

`Ecstasy' (3,4 Metilendioximetanfetamina, MDMA): Uma droga velha e um problema novo ?

Introdução

O uso recreacional da 3,4 Metilendioximetanfetamina, MDMA (`Ecstasy') tem sido referido por alguns pacientes em tratamento para dependência de drogas em São Paulo. Outros países como os EUA, Inglaterra e Austrália também tiveram um aumento do consumo desta droga o que propiciou um grande debate a respeito da natureza desta substância. Embora o MDMA seja uma droga relativamente velha, pois foi sintetizada em 1914, o seu uso recreacional só foi identificado na última década, diferente de outras drogas similares como as anfetaminas e o LSD. Devido a este uso recente muitos profissionais de saúde podem não estar familiarizados com os reais riscos desta droga, por exemplo podem não saber que as pesquisas recentes mostraram sérios riscos em termos de saúde, inclusive que o MDMA seria uma potente toxina dos neurônios serotoninérgicos no cérebro de animais.

Aparentemente o MDMA segue o curso histórico de muitas outras drogas, começa com uma experimentação por um grupo de indivíduos que segue um debate na mídia onde existe uma representação de uma droga segura que seria mais uma panacéia para vários males emocionais e progressivamente descobre-se uma série enorme de riscos para a saúde. O objetivo desta revisão é: 1) traçar um histórico do MDMA nos países onde ela tem sido mais usada; 2) discutir os principais efeitos químicos, farmacológicos, toxicológicos; 3) discutir os possíveis efeitos adversos do MDMA em humanos; 4) discutir o perfil de uso em outros países e os possíveis padrões de uso no nosso meio; 5) objetivo final será também de antecipar políticas que pudessem minimizar as futuras consequências desta droga e principalmente fornecer informações aos profissionais de saúde que possam ter contacto com a mídia dos riscos reais desta droga.

Histórico

O MDMA foi sintetizado e patentado por Merck em 1914 com o intuito de ser um novo moderador do apetite (Shulgin, 1986). Foi ignorado pela comunidade científica até metade dos anos setenta quando em 1978 Shulgin e Nichols relataram que o MDMA produzia 'um estado controlável de alteração da consciência com harmonia sensual e emocional' e sugeriram que poderia ser usado como auxiliar psicoterapêutico. Em 1985 um aumento do interesse científico e social ocorreu com a decisão de DEA (Drug Enforcement Agency) dos EUA que restringiu severamente o uso do MDMA colocando-a na lista das substâncias proibidas ('schedule I'). O que justificou esta ação foi o aumento do uso recreacional desta droga que além de não ter utilidade médica comprovada as evidências indicavam que uma droga similar o MDA (3,4-metilenodioxiamfetamina) produzia toxicidade em neurônios serotoninérgicos em animais.

Esta situação promoveu um grande destaque na mídia e estimulou um aumento da experimentação desta droga logo em seguida. Embora o pico de consumo tenha caído em seguida o MDMA continuou a ter evidência na mídia pelo seu próprio nome fantasia ('ecstasy') e pelo apelo em produzir um suposta melhora do relacionamento entre as pessoas. Estes dois atributos de ser uma droga segura e de melhorar o relacionamento interpessoal contribuiu para um aumento do uso.

Química

O MDMA é o N-metil-1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-aminopropano e estruturalmente é relacionado aos estimulantes anfetamínicos e aos halucinógenos.

Estudos em Humanos

Padrão de Uso

Existem tres padrões de uso que foram identificados na literatura: em sessões de psicoterapia, como uso recreacional em pequenos e grandes grupos. Quando foi usado em psicoterapia era usado na dose de 50 a 200 mg, a partir do momento que esta droga ficou proibida este uso praticamente desapareceu. Quando usada recreacionalmente a dose típica é de 75-150 mg e algumas vezes envolve uma dose auxiliar de 50-100mg algumas horas depois. A frequência de uso varia bastante, mas Solowij e col (1992) mostrou que mais de 70% dos usuários usam menos do que uma vez ao mês. O uso mais consistente nos países onde o MDMA se tornou um problema foi em encontros sociais onde centenas de adolescentes se encontravam para uma experiência que durava a noite toda de música, dança e vídeos ('Raves').

Efeitos Psicoativos

Os efeitos estimulantes do MDMA são tipicamente notados depois de uma pequena ingestão da droga incluem um aumento da frequência cardíaca, aumento da pressão sanguínea, boca seca, diminuição do apetite, atenção dispersa, elevação do humor e contratura mandibular. Quando tomada em doses típicas o MDMA não é francamente alucinógeno, isto é, muitos indivíduos não tem experiências alucinatórias auditivas ou visuais.

O estudo de Dowling (1986) foi organizado para dar dados sobre os efeitos cardiovasculares, bioquímicos e neuro-comportamentais de uma dose única de MDMA. 21 voluntários saudáveis com experiência prévia com MDMA participaram do estudo, onde foi usada uma dose entre 1.75 e 4.18 mg/kg, e onde eles relatavam os aspectos positivos e negativos das experiências físicas e emocionais. Os efeitos agudos (até 3 horas) foram: euforia, aumento da energia física e emocional, aumento da percepção sensual, diminuição do apetite. A maioria dos indivíduos apresentaram trismo, aumento dos reflexos profundos e instabilidade da marcha. 40% apresentaram dificuldades no julgamento geral e 30% dificuldades de cálculos matemáticos durante o mesmo período. Não houve identificação de sintomas

físicos duradouros após o término do efeito da droga.

O estudo feito por Gree e Tolbert (1986) foi um resumo de 29 sessões clínicas com MDMA como auxiliar psicoterapêutico. Dados consistiam na descrição fenomenológica das observações terapêuticas e experiências dos pacientes antes, durante e depois do uso do MDMA. Os pacientes receberam uma dose oral entre 75-150 mg e uma dose extra de 50-75 mg após os efeitos começarem a desaparecer. Os efeitos relatados nesse grupo foram similares àqueles relatados em voluntários normais. Todos os pacientes que estavam em sessões de terapia de casal relataram aumento na comunicação, e melhora na sensação de proximidade do parceiro. Todos os pacientes relataram atitudes positivas e trocas emocionais e a maioria algum tipo de benefício cognitivo. Todos os pacientes também relataram efeitos adversos como: episódio de pânico, fadiga, bruxismo, náusea, distúrbio da marcha e sintomas simpatomiméticos.

Tres outros estudos usaram metodologia retrospectiva.

Peroutka e col coletaram dados com estudantes universitários que usaram recreacionalmente MDMA. Agudamente a maioria dos estudantes relataram uma sensação de proximidade com as outras pessoas, trismus, taquicardia, bruxismo, boca seca e aumento da atenção. Os efeitos subagudos foram: tonturas, dores musculares, fadiga. Os efeitos retardados incluíam sensação de proximidade, depressão, músculos da mandíbula tensos e dificuldade de concentração.

Lieber e col (1992) estudaram 20 psiquiatras que haviam feito uso de MDMA. Eles relataram as seguintes experiências: percepção do tempo alterada (90%), aumento da capacidade de comunicação (85%), diminuição das defesas (80%), diminuição do medo (65%), diminuição da sensação de alienação em relação aos outros (60%), alteração da percepção visual (50%), aumento das emoções e diminuição (50%) e diminuição da agressão (50%). Consequências neuropsiquiátricas ocorreram em menos de 50% dos indivíduos e consistiam de: alteração da fala, percepção de memórias inconscientes, diminuição da obsessividade, mudanças cognitivas,

diminuição da inquietação, e diminuição da impulsividade. Efeitos adversos relatados pela maioria foram: diminuição do desejo de executar tarefas físicas e mentais (70%), diminuição do apetite (65%) e trismos (50%).

Em um dos melhores estudos do ponto de vista metodológico, Solowij e col (1992) fizeram contacto através de 'snowball peer network technique' com 100 usuários de MDMA. Esta pesquisa revelou que a maior parte dos usuários usaram o MDMA de uma forma infrequente e principalmente com o intuito recreacional. 94% dos usuários relataram que um aumento dos estados positivos do humor ('positive mood state') era o melhor efeito do MDMA. Em contraposição 86% relataram estados emocionais negativos na maior parte das vezes em que usaram. Cerca de metade dos indivíduos haviam também feito uso de anfetaminas e halucinógenos. A tabela 1 mostra os 10 maiores efeitos presentes com o uso do MDMA e compara com anfetaminas e halucinogênicos.

Tabela 1 - Os 10 sintomas mais frequentemente referidos em relação ao MDMA, Anfetaminas e Halucinógenos

MDMA	Anfetaminas	Halucinógenos
muito falante	energético	pensamentos estranhos
mente aberta	muito falante	mente aberta
próximo com outros	alerta	esclarecido
felicidade	confiante	melhor insight
fácil contacto social	pensamento claro	inquieto
melhor aceitação	atento	melhor aceitação
sensual	aumento auto-estima	energético
euforia	mente aberta	facil contacto social
confiante	facil contacto social	muito falante
descuidado	melhor aceitação	felicidade

Aparentemente MDMA tem os mesmos efeitos colaterais do que a anfetamina e os halucinógenos.

Os efeitos relacionados à senso percepção do MDMA parece que só ocorrem em altas doses, e seria portanto uma das condições que distinguem essas dois grupos de drogas.

Tabela 2 - Os 10 sintomas colaterais mais frequentemente referidos em relação ao MDMA, Anfetaminas e Halucinógenos

MDMA	Anfetaminas	Halucinógenos
perda apetite	perda apetite	ilusão visual
boca seca	insônia	alucinação visual
taquicardia	taquicardia	perda apetite
tensão mandíbula	tensão mandíbula	insônia
insônia	ranger dos dentes	confusão
ranger dos dentes	boca seca	concentração diminuída
sensação de calor e frio	palpitação	alucinação auditiva
sudorese	irritabilidade	ansiedade
concentração diminuída	vontade de urinar	instabilidade mental
vontade de urinar	tremor	taquicardia

Complicações do uso

Uma grande diversidade de complicações clínicas já foram identificadas após o uso do MDMA. As complicações físicas e psiquiátricas mais citadas na literatura estão na Tabela X. Essas complicações são muitas vezes fatais, a primeira morte ligada ao MDMA foi relatada nos EUA em 1987 (Dowling e col, 1987) e na Inglaterra em 1991 (Chadwick e col, 1991). Problemas comportamentais como comportamentos descuidados também foram relatados após o uso de MDMA. Henry e col, (1992) descreveram 5 acidentes de trânsito envolvendo motoristas, passageiros e

pedestres em que o MDMA estava implicado. Um outro artigo também descreveu um caso fatal de um usuário que se acidentou após uma tentativa de 'surf' no seu carro (Hooft e van de Voorde, 1994). Duas das complicações mais citadas e mais relacionadas com mortalidade, hipertermia e hepatotoxicidade, merecem uma discussão em maiores detalhes.

Tabela X - Complicações do Uso do MDMA

Complicações	Autores
Físicas	
Retenção Urinária	Bryden e col, 1995
Coagulação Intravascular Disseminada	O'Connor, 1994
Hipertermia	Henry e col, 1992
Morte Súbita	Suarez e Riemersma, 1988
Anemia Aplástica	Marsh e col, 1994
Arritmia Cardíaca	O'Connor, 1994
Insuficiência Hepática	Henry e col, 1992
Convulsões	O'Connor, 1994
Insuficiência Renal	Henry e col, 1992
Hemorragia Cerebral	Manchanda e Connolly, 1993; Harris, 1992; Rothwell, 1993
Trombose	
Psiquiátricas	
Ataques de Pânico	Whitaker-Azmitia e Aronson, 1989
Depressão	Benazzi e Mazzoli, 1991
Deficit de Memória	McCann e Ricaurte, 1991
Delírios Somáticos	McCann e Ricaurte, 1991
Alucinações Visuais	McCann e Ricaurte, 1991
Ilusões	McCann e Ricaurte, 1991
Distúrbios do Sono	McCann e Ricaurte, 1991
Psicose Crônica	Schifano, 1991; McGuire e Fahy, 1991

Tabela X - Complicações graves associadas com MDMA

Condições associadas com ingestão do MDMA	
Social	Paciente internado após festa, show ou danceteria
Sistema Nervoso Central	Agitação, coma, convulsões, rigidez muscular, hipertermia, sudorese, pupilas dilatadas, pânico, paranóia
Sistema Cardiovascular	Taquicardia, arritmia ventricular, hipertensão acompanhada de hipotensão, sangramento espontâneo
Sistema Gastrointestinal	Icterícia, hepatomegalia
Sistema Renal	Oligúria, mioglobinúria
Bioquímica	Acidose metabólica, hiperpotassemia, aumento da creatinina, creatinina fosfoquinase, teste de funções hepáticas, hipoglicemia
Hematologia	Coagulação Intravascular Disseminada (trombocitopenia, perfil da coagulação anormal, fibrinogênio baixo).

Hipertermia

Em 1994 O'Connor relatou 26 casos de hipertermia induzida pelo MDMA. O caso típico era de um jovem que havia feito uso de MDMA numa danceteria, festa ou show de música pop, que são situações associadas com atividade física prolongada

(dançar), ventilação ruim e hidratação insuficiente. O início dos sintomas ocorreram nas primeiras duas horas após o uso e foi caracterizado por colapso agudo, inconsciência e convulsões. O exame físico revelou: hiperatividade simpática, taquiarritmia, hipertensão, sudorese, dilatação pupilar, rigidez muscular e temperatura corporal acima de 40 Celsius. A apresentação de uma emergência médica incluía as seguintes complicações sérias: acidose, coagulação intravascular disseminada, rabdomiólise, hiperpotassemia, insuficiência renal aguda, insuficiência hepática, coma e morte. Dos 26 casos relatados 9 morreram entre 2 e 60 horas. Nenhum paciente com temperatura acima de 42 Celsius sobreviveu. O tratamento foi sintomático e teve o objetivo primário de reduzir a temperatura corporal. Tratamento com dantrolene (também usado nos casos de hipertermia maligna induzida por anestesia e síndrome maligna do neuroléptico) foi benéfico com 9 dos 11 casos tratados que sobreviveram. Este distúrbio aparentemente é relacionado com o efeito do MDMA na função serotoninérgica central, semelhante à uma síndrome serotoninérgica vista em pacientes fazendo uso de combinação de antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoamino-oxidase.

Hepatotoxicidade

Em 1992 Henry e colaboradores descreveram 7 casos de hepatotoxicidade associada com o uso de MDMA. Nenhum dos casos tinha história de alcoolismo, uso de drogas endovenosas, hipertermia ou hepatite viral. Todos os casos tinham icterícia aguda e função hepática diminuída. A recuperação ocorreu em 5 dos 7 casos mas houve uma demora de vários meses. Um caso morreu e outro necessitou de transplante hepático que ocorreu com sucesso. A causa da hepatite associada ao uso de MDMA não é conhecida mas um tipo de hepatite tóxica idiosincrática ao MDMA ou algum de seus metabólitos é a causa mais provável.

A hipertermia e a hepatotoxicidade são reações que não são dose dependente. A maioria dos paciente tomaram entre um e cinco cápsulas e tinham níveis plasmáticos de MDMA entre 0.11 e 0.42 mg/litro. Na realidade um caso que referiu uso de 42 cápsulas de MDMA e que atingiu níveis plasmáticos de 7.72mg/litro não

causou efeitos colaterais mais sérios que uma `ressaca'e taquicardia (Henry e col, 1992).