



Universidade do Porto

Faculdade de Ciências do
Desporto e de Educação Física

Influência da Ingestão Aguda da Ecstasy nos Níveis de Actividade Física, Temperatura Corporal e na Frequência Cardíaca

Estudo com Humanos Efectuado em
Contextos Recreativos

Lígia Reis Oliveira Violas

Março de 2005

TM



Universidade do Porto

Faculdade de Ciências do
Desporto e de Educação Física

Influência da Ingestão Aguda da Ecstasy nos Níveis de Actividade Física, Temperatura Corporal e na Frequência Cardíaca

Estudo com Humanos Efectuado em
Contextos Recreativos

Dissertação com vista à obtenção do grau de mestre em desporto de
recreação e lazer, nos termos do decreto-lei n.º 216/92 de 13 de Outubro.

Orientador:

Professor Doutor José Alberto Duarte

Co-Orientador:

Professor Doutor Félix Carvalho

Lígia Reis Oliveira Violas

Março de 2005

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor José Alberto Duarte,
por ter aceite este projecto; por ter tratado de todos os procedimentos legais para a sua aprovação; pelo interesse, seriedade e rigor com que acompanhou todo o trabalho; pela pertinência das suas observações; pela total disponibilidade; pela paciência e simpatia com que sempre me recebeu; pela confiança e pelo incentivo que me levaram a querer fazer mais e melhor.

Ao Professor Doutor Félix Carvalho,
pelo privilégio da sua co-orientação; pela exigência que colocou na revisão do estudo; pela atenção e disponibilidade com que se prontificou a receber-me; pela perseverança e benevolência com que lidou com os meus erros e as minhas dúvidas.

À Fundação para Ciência e Tecnologia, que ao abrigo do projecto POCTI/ACT/43562/2001 apoiou a realização do protocolo experimental.

Ao CIAFEL (Centro de Investigação em Actividade Física e Lazer), que disponibilizou todo o equipamento necessário.

À Professora Doutora Maria Paula Santos, pelo apoio e colaboração na utilização do software, bem como na resolução de questões operacionais.

Ao Professor Doutor José Carlos Ribeiro, pelo aconselhamento estatístico.

Aos meus voluntários,
pela prontidão com que se ofereceram e acataram regras e horários; pelo entusiasmo e interesse com que acolheram esta investigação; por disfarçarem o constrangimento, o desânimo e o cansaço, inevitáveis às situações que se repetem.

Índice Geral

	Pág.
1.introdução	1
2.caracterização da ecstasy	
2.1 aspectos históricos	5
2.2 apresentação, administração e dosagem	8
2.3 evolução dos consumos e apreensões	8
2.4 farmacocinética	10
2.5 farmacodinâmica	13
2.6 efeitos no utilizador	16
2.6.1 efeitos na memória	19
2.6.2 dependência	21
2.7 toxicidade	22
2.7.1 cardiovascular	23
2.7.2 neurotoxicidade	25
2.7.3 hepática	31
2.7.4 rabdomiólise e nefrotoxicidade	33
2.7.5 hipertermia e toxicidade associada	38
2.8 mortalidade	43
3. material e métodos	45
4. resultados	
4.1 actividade física	49
4.2 temperatura	53
4.3 frequência cardíaca	55
5. discussão	57
6. conclusões	73
7. bibliografia	75

Índice de Quadros:

Quadro1 - caracterização da amostra (média \pm desvio padrão)	pág.45
Quadro 2 - Total counts por momento de avaliação (média \pm desvio padrão)	pág.50
Quadro 3 - Total minutos em cada categoria de intensidade (média \pm desvio padrão)	pág.52
Quadro 4 - Temperatura ($^{\circ}$ C): valores absolutos (média \pm desvio padrão)	pág.53
Quadro 5 – Temperatura: percentagem (%) da variação do Gmdma relativamente ao Gcontrolo nos 3 momentos de avaliação (mediana e valores extremos)	pág.54
Quadro 6 - FC(bpm): valores absolutos (média \pm desvio padrão)	pág.55

Índice de Figuras:

Figura 1 – Estrutura química da MDMA e outras anfetaminas (adpatado de Green et al., 2003)	pág. 7
Figura 2 - Actigraph MTI WAM 7164	pág.46
Figura 3 – Omron Gentle Temp MC-509	pág.47
Figura 4 – cronograma do protocolo realizado	pág.49
Figura 5 - volume de AF (mediana±valores extremos) nos vários momentos de avaliação e valores totais	pág.50
Figura 6 - contributo relativo (%) das actividades ligeiras e actividades moderadas, vigorosas e muito vigorosas, no Grupo MDMA e no Grupo controlo, de acordo com os diferentes periodos de avaliação(a partir da mediana)	pág.52
Figura 7 – percentagem (%) da variação de temperatura do Gmdma relativamente ao Gcontrolo.	pág.54
Figura 8 – variação da média da percentagem da Frequência Cardíaca máxima (%fcmx) para os 2 grupos da amostra nos diferentes momentos de avaliação.	pág.56

Resumo

O consumo de ecstasy tem aumentado significativamente nos últimos anos, com repercussões no número de casos de toxicidade e morte apresentados nos meios hospitalares. A hipertermia é apontada como a consequência mais nefasta, pois a maioria das complicações são desencadeadas ou agravadas pela acentuada elevação da temperatura. Este facto, associado ao alastramento do fenómeno rave, fez com que alguns autores alertassem para o perigo da combinação entre ecstasy e exercício físico.

Com este estudo procurou-se observar o efeito do MDMA na actividade física, frequência cardíaca e temperatura de sujeitos num contexto real de utilização. Para tal, colocaram-se sensores de movimento em consumidores regulares de ecstasy (n=3) e num grupo controlo (n=4) e mediu-se a intensidade da actividade física durante um evento típico dos contextos de recreação em que esta droga é utilizada. A temperatura (no meato acútico externo) e a frequência cardíaca (por palpação da artéria radial) foram retiradas em vários momentos ao longo da noite (às 21h, 0.30h, 3.30h e 6.30h).

Os resultados mostram que, se exceptuarmos o volume de actividade física entre as 0.30h e as 3.30h, os valores dos sujeitos do Grupo MDMA são superiores para a temperatura e frequência Cardíaca, e inferiores para actividade física, em todos os momentos considerados. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos valores de temperatura em todos os momentos de avaliação, e na frequência cardíaca retirada às 3.30h. A percentagem de variação de temperatura do Grupo MDMA relativamente ao Grupo Controlo apresenta também aumentos significativos, embora não se possa considerar que os indivíduos entraram em hipertermia.

Considerados em conjunto, estes dados sugerem que o MDMA não parece levar a um aumento da actividade física, embora eleve significativamente a temperatura dos sujeitos. Os acentuados valores de temperatura encontrados no Grupo MDMA não podem ser explicados pela actividade física desenvolvida; logo, conclui-se que o MDMA, por si só, pode levar a aumentos significativos de temperatura.

Palavras-chave: ecstasy, hipertermia, temperatura, frequência cardíaca, actividade física.

ABSTRACT

The consumption of ecstasy has increased significantly over the past few years, with a profound impact on toxicity and death figures presented by health services. Its most severe effect is known as hyperthermia, for it is the sudden raise of the human body temperature that brings about most health problems related to the use of this substance.

Aware of this fact and also of the expansion of the rave phenomenon, some authors have alerted to the danger of combining ecstasy with physical exercise. With this study we have tried to observe the effect of the MDMA in physical activity, heartbeat and body temperature in a real context of use. To reach this purpose two groups were formed (a group of regular ecstasy consumers and a group of control) and movement sensors were used to measure the subjects' physical activity intensity during a typical event within recreational contexts where this drug is used. The body temperature (auditory meatus temperature) and the heart rate (by palpation of the radial artery) were evaluated on different occasions during the night (at 9.00 p.m, 0.30 a.m., 3.30 a.m. and 6.30 a.m.) Except for the physical activity intensity registered between 0.30 a.m. and 3.30 a.m., the results demonstrate that body temperature and heartbeat are higher and physical activity is lower for the subjects belonging to the MDMA group, in every considered moment.

Variations statistically significant were found in body temperature values in every evaluation occasion, and in heartbeat values at 3.30 a.m. MDMA group temperature's variation percentage, in comparison with the Control group, shows significant increases, though we can not consider that subjects belonging to this group experienced hyperthermia at any moment.

Considered together, this figures suggest that MDMA does not seem to lead to an increase on the physical activity, though it causes a significant increase on the body temperature. The high body temperature values found on the MDMA group can not be explained by the physical activity developed; therefore, we can conclude that MDMA, itself, can lead to significant increases on body temperature.

Key Words: ecstasy, hyperthermia, temperature, heart rate, physical activity.

RESUMÉ

La consommation à ecstasy a significativement augmenté dans les dernières années, avec répercussion dans le numéro de cas de toxicité et mort présentés dans les institutions hospitalières. L'hyperthermie est considérée la plus néfaste conséquence de cet acte, vu que la plupart des complications sont déclanchées ou aggravées par la considérable élévation de la température. Tout ça, associé à l'éparpillement du phénomène « rave party » a fait quelques auteurs donner l'alerte pour le danger de la combinaison d'ecstasy et exercice physique.

Avec cette recherche on a essayé d'observer l'effet MDMA dans l'activité physique, la fréquence cardiaque et température des individus dans un réel contexte d'utilisation. Pour cela, on a colloqué des appareils pour mesurer le mouvement en consommateurs réguliers d'ecstasy (n=3) et dans un groupe de control (n=4) et on a mesuré l'intensité de l'activité physique pendant un événement typique des contextes de récréation dans lesquels cette drogue est utilisée. La température (dans le méat acutique externe) et la fréquence cardiaque (par papation de l'artise radial) ont été retirées en plusieurs moments tout au long de la nuit (21h, 0.30h, 3.30h et 6.30h).

Les résultats ont montré que, si on exclut le volume d'activité physique entre 0.30h et 3.30h, les valeurs des individus du groupe MDMA sont supérieurs pour la température et fréquence cardiaque, et inférieurs pour l'activité physique, en tout les moments considérés. On a trouvé des différences statistiquement significatives dans les valeurs de la température en tout les moments de l'avaliation, et dans la fréquence cardiaque mesurée à 3.30h. La pourcentage de variation de température du group MDMA par rapport au groupe de control présent aussi des augmentation visibles, même si on ne peut pas considérer que les individus ont eu des indices d'hypertirmeé.

Dans l'ensemble, les faits on révéle que les hauts valeurs de température des sujets du groupe MDMA ne peuvent pas être expliqués par l'activité physique exercée ; donc, on a conclue que le MDMA, par lui – même, peut pas provoquer des significatives augmentation de température.

Met clef: ecstasy, hyperthermie, température, fréquence cardiaque, activité physique.

1. INTRODUÇÃO

Ecstasy, o nome pelo qual é conhecida a 3,4 – metilenodioximetanfetamina (MDMA) é uma substância patenteada em 1914 que nunca chegou a estar disponível no mercado. Tornou-se uma droga de abuso no início dos anos 80 em várias regiões dos EUA e no final da década era já bastante procurada no mercado ilegal de drogas da Europa, especialmente entre a sub-cultura *rave* (Cole et al., 2002). As suas propriedades “empatogénicas” que se manifestam em sensações de boa disposição, euforia, sociabilidade e proximidade, juntamente com o ideia de que esta é uma droga segura, fizeram aumentar o tráfico ilícito desta substância (Kalant, 2002) pelo que a MDMA tem-se tornado cada vez mais popular. Dados de um relatório das Nações Unidas apontavam um aumento de 70% no consumo mundial desta substância em contextos recreativos, de 1995 a 2000 (Mills et al. 2003) e por indivíduos cada vez mais jovens (Landry, 2002).

No entanto, esta droga de abuso tem sérios efeitos tóxicos, que se podem manifestar tanto de forma aguda como crónica, para os quais contribui, directa ou indirectamente o mesmo excesso de acções simpatomiméticas que a valorizam aos olhos dos consumidores (Kalant, 2002).

Dentro da toxicidade induzida pela ecstasy a hipertermia é apontada por vários autores como a consequência mais nefasta, pois tem-se vindo a constatar que alguns dos maiores problemas clínicos associados ao consumo de ecstasy (como a rabdomiólise, a coagulação intravascular disseminada, os danos hepáticos ou as falhas renais) e que se revelam por vezes fatais, são provavelmente desencadeados ou agravados pela acentuada elevação da temperatura corporal (Mills et al., 2003; Kalant, 2002; Tancer et al., 2003). Para além disso, há estudos tanto no modelo animal Battaglia et al.1987, 1991; Commims et al., 1987, O’Callaghan, 1991; Ricaurte et al., 1992) como em humanos (McCann et al., 1998; Ricaurte et al., 2000; Semple et al., 1999; McCann, 2001) que sugerem claramente que a MDMA induz neurotoxicidade ao nível dos terminais nervosos serotoninérgicos a longo prazo e que esta neurotoxicidade parece também estar ligada à hipertermia (Broening et al.,

1995; Farfel e Seiden, 1995; Malberg et al., 1996; Dafters e Lynch, 1998; Mehan et al., 2001).

Assim, vários laboratórios têm-se debruçado sobre a ocorrência de hipertermia como resultado da administração de MDMA. Os mecanismos biológicos fundamentais envolvidos na produção de calor e a sua progressão para estados hipertérmicos não estão ainda completamente esclarecidos (Sprague et al., 2003). No entanto, o efeito hipertérmico em animais de experiência parece estar dependente da dose de MDMA administrada (Dafters, 1994; O'Shea et al., 1998), da temperatura ambiente (Schmidt et al., 1990; Gordon et al., 1991) e do factor de aglomeração (número de animais por gaiola) (Fantegrossi et al., 2004).

Por outro lado, nos estudos clínicos realizados com humanos tem-se assistido a ligeiros aumentos de temperatura, mas não a situações de hipertermia, pelo que há mesmo quem afirme que a possibilidade desta ocorrer é reduzida; julga-se que um grande número de casos de hipertermia em humanos estão ligados à dose consumida, à temperatura ambiente e à actividade física (Green et al., 2003; Malberg e Seiden, 1998; Dafters, 1995); no entanto, os registos dos serviços de urgência não permitem estabelecer uma relação directa entre os estados hipertérmicos de humanos e estas variáveis. (Henry et al., 1992)

De facto, é legítimo pensar nesta associação, sabendo que produção de calor aumenta durante o exercício físico em virtude da contracção muscular e de forma directamente proporcional à sua intensidade.

A sujeição de ratinhos a protocolos de exercício tem sido então outro dos métodos utilizados para avaliar em que medida é que o efeito hipertérmico e a consequente rabiólise podem ser agravados pela maior actividade muscular. Curiosamente, estudos recentes não confirmaram esta hipótese; o aumento da temperatura foi equivalente nos 2 grupos de ratinhos tratados com MDMA, não se verificando assim um efeito cumulativo com o exercício (Duarte et al., 2004).

Desde 1986, a MDMA foi administrada a mais de 230 pessoas em condições clínicas ou laboratoriais controladas e não controladas (Jerome, 2004). Existem já estudos que procuraram relacionar as condições ambientais típicas dos

locais onde se consome habitualmente a MDMA, nomeadamente o calor e o ruído, nos efeitos sentidos pelos consumidores (McNeil & Parsons, 1998).

No entanto, não foram encontrados estudos que refiram a avaliação e quantificação da actividade física dos sujeitos associada à evolução da temperatura.

Neste estudo pretende-se observar o efeito da MDMA na actividade física, frequência cardíaca e temperatura de consumidores num contexto real de utilização. Para tal, colocaram-se sensores de movimento em consumidores regulares de ecstasy e num grupo controlo, tendo-se medido a intensidade da actividade durante um evento típico dos contextos de recreação em que esta droga é utilizada. Paralelamente, procedeu-se à medição da temperatura corporal e frequência cardíaca, em vários momentos ao longo da noite, de forma a verificar se houve, de facto, 1) ocorrência de hipertermia, 2) aumento da actividade física e 3) aumento da frequência cardíaca, nos indivíduos consumidores; por outro lado, face à possibilidade de ocorrência de hipertermia, pretende-se também observar 4) qual o papel da actividade física no desenvolvimento de estados hipertérmicos.

2. CARACTERIZAÇÃO DA ECSTASY

2.1 Aspectos históricos

O termo ecstasy refere-se ao nome comum ou mais popular para uma substância identificada como 3,4-metilenodioximetanfetamina, também conhecida como MDMA, abreviatura usada em meios clínicos a partir das letras iniciais de cada uma das principais componentes da molécula.

A MDMA é um composto químico relativamente simples que pertence à família das anfetaminas e que possui propriedades estimulantes e alucinogénicas (Nichols, 1986; Shulgin, 1986).

Sintetizada em 1912, por investigadores da Merck Pharmaceuticals e patenteada dois anos mais tarde como um composto versátil e útil na síntese de outros produtos farmacêuticos (Eisner B., 1994) nunca gerou grande interesse comercial (Steele e Mcanne, 1994). Aliás, por razões que se perderam no tempo, a companhia que inventou este composto fez muito pouco no sentido de explorar as suas propriedades como fármaco; o interesse na MDMA apenas surgiu por volta dos anos 50, quando o Exército Norte Americano estudou o seu potencial para destabilizar as tropas inimigas (Steele e McAnne, 1994).

A MDMA foi largamente ignorada pela comunidade científica até aos anos 70, quando Hardman, Haavik e Seevers (1973) a incluíram num estudo com análogos da mescalina e examinaram os seus efeitos comportamentais e a sua dose letal em várias espécies de animais. No entanto, apesar de não existirem quaisquer dados significativos ou válidos que provassem os benefícios da sua utilização, muitos psicoterapeutas da década de 70 optaram por recorrer à MDMA como parte da terapia, referindo-se mesmo a esta substância como uma “penicilina para a alma” devido à forma como aparentemente facilitava a comunicação nas sessões e supostamente permitia aos utilizadores alcançar visões ou perspectivas mais profundas acerca dos seus problemas (Hardman et al., 1973). De resto, a utilidade terapêutica da MDMA nunca foi comprovada (Kalant, 2002) e se exceptuarmos um pequeno número de

publicações relacionadas, verificamos que a MDMA recebeu pouca atenção até à década de 80 (Steele e McAnne, 1994).

Em 1985, despoletou-se um forte interesse científico e social na MDMA, a partir do momento em que a DEA (*Drug Enforcement Administration*) nos Estados Unidos acrescentou esta substância à lista das drogas ilegais (Steele e McAnne, 1994; Christophersen, 2000). Na base desta decisão estiveram relatórios que ilustravam um crescimento no consumo recreativo de MDMA associado ao fenómeno *rave*, que se tornava cada vez mais generalizado e à descoberta de que um dos seus congéneres, a MDA (3,4 – metilenodioxianfetamina), provocava neurotoxicidade no cérebro de ratinhos (Ricaurte et al., 1985). Assim, o relatório da DEA levantava preocupações relativamente ao perigo do consumo de MDMA se poder tornar numa grave ameaça à saúde pública; para além disso, frisava claramente que este composto não possuía qualquer utilidade a nível médico, provocando polémica em alguns especialistas que defendiam a sua utilização como coadjuvante da psicoterapia.

Por esta altura já a MDMA tinha adquirido um outro nome, o de *ecstasy*, e tornava-se cada vez mais popular entre os jovens nos *campus* universitários (Steele e McAnne, 1994).

Depois de 1986, vários laboratórios clandestinos procuraram descobrir drogas mais fortes, derivadas de MDMA e MDA, que permitissem ultrapassar as novas regulamentações; em 1995, dois investigadores afirmavam que até à data haviam sido sintetizados e descritos perto de 200 compostos derivados de MDMA e MDA (Christopherson, 2000). Destes, apenas um número limitado é encontrado na Europa, mas são vários os autores que reconhecem que na realidade o termo *ecstasy* é utilizado de uma forma pouco selectiva (Christopherson, 2000; Kalant, 2002; Baggott et al., 2001). Resultados laboratoriais de amostras comercializadas na rua indicam que a droga vendida como *ecstasy* pode ser MDMA, MDEA (n-etil-3,4-metilenodioxianfetamina), MDA, PMA (parametoxianfetamina), MBDB (3,4 – metilenodioxifenil-n-metilbutanamina), efedrina ou várias misturas destas (Milroy et al., 1996; Sondermann e Kovar, 1999; Carter et al., 2000; Cole et al., 2002; Schneider e

Kovar, 2003), embora a maioria consista numa substância activa (Sondermann e Kovar, 1999; Kalant, 2002). No mercado paralelo, a utilização de MDMA está normalmente associada à MDA ou MDEA (Schneider e Kovar, 2003; Cole et al., 2002) e, de facto, os 3 compostos são bastante semelhantes no que diz respeito à sua estrutura química (ver figura 1) e efeitos biológicos, o que leva alguns autores a referir que é possível que os efeitos descritos pelos utilizadores relativamente ao que julgam ser ecstasy ou MDMA se refira realmente a MDEA ou MDA (Kalant, 2002; Green et al., 2003).

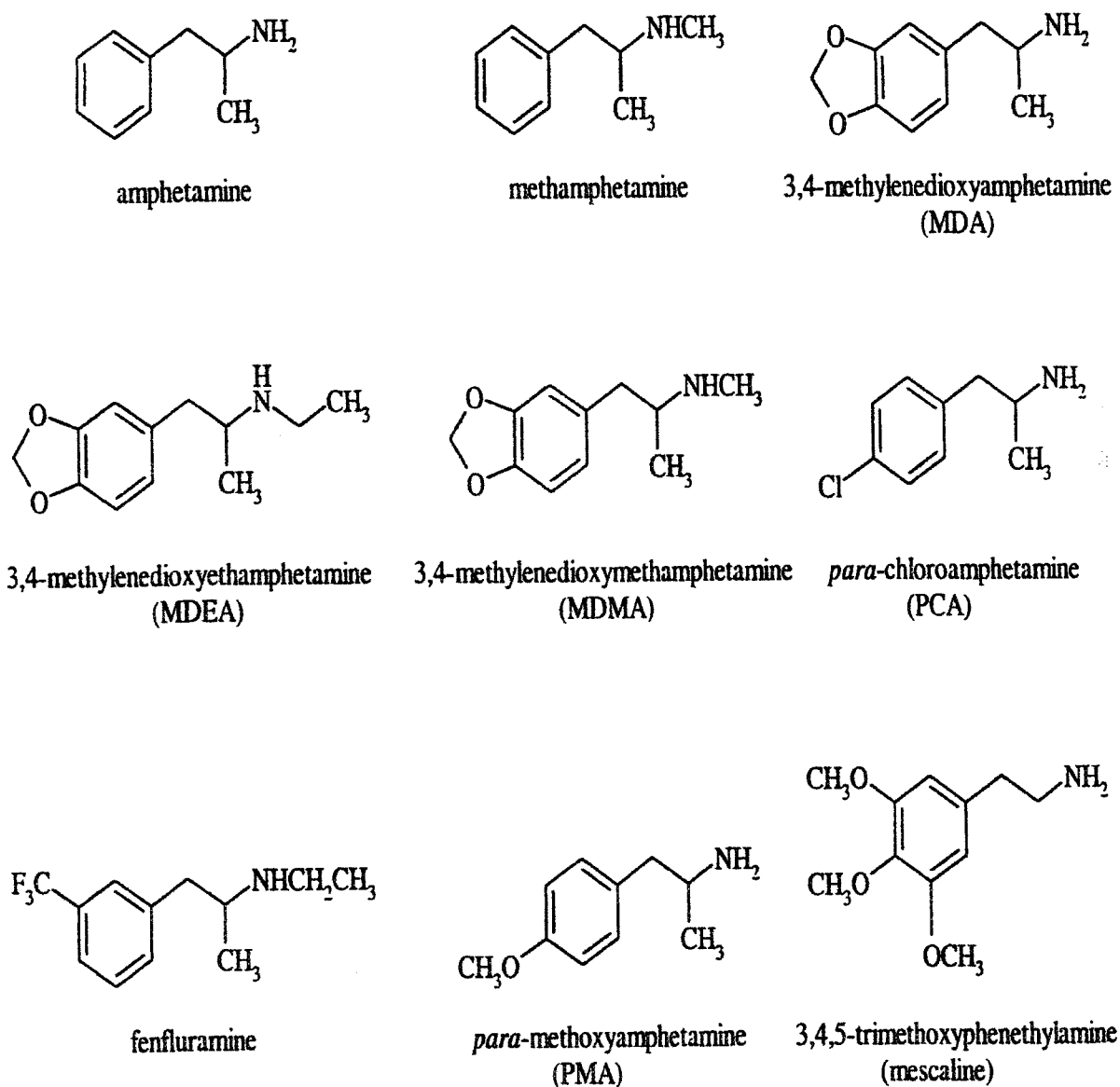


Figura 1 – Estrutura química da MDMA e outras anfetaminas (adaptado de Green et al., 2003).

2.2 Apresentação, administração e dosagem

A maioria das pessoas consome MDMA por via oral através de pastilhas ou cápsulas individuais preparadas para esse efeito (Schwartz e Miller, 1997; Parrot, 2001; Kalant, 2002; Christophersen, 2000); as pastilhas são geralmente estampadas e apresentam uma grande variedade de símbolos, de acordo com a imaginação do fabricante. O preço a retalho de uma pastilha ou cápsula de MDMA varia de 15 a 40 euros (Parrott, 2001; U.S.Department of Justice, 2000). A dosagem típica para uso "recreativo" é de 1 a 2 pastilhas (Siegel, 1986; Parrott e Lasky, 1998) consumidas ao longo da noite, mas há registos de ingestões muito superiores, por vezes associadas a outras drogas (Dar e McBrien, 1996; Weinmann e Bohnert, 1998; Walubo e Seger, 1999; Winstock et al., 2001; Parrott, 2002). A MDMA, tal como outras substâncias, pode existir em 2 configurações ópticas diferentes habitualmente designadas por R(-) MDMA e S(+)-MDMA; na rua, é geralmente vendida como uma mistura das 2, devido aos métodos químicos utilizados na sua síntese. O efeito fisiológico costuma ser semelhante para os 2 isómeros de uma droga, mas isso não acontece sempre, particularmente no que diz respeito à MDMA e à sua farmacocinética (Kalant, 2002).

Entretanto, dados recentes indicam que o conteúdo médio de MDMA em cada pastilha tem vindo a diminuir (de 74 ± 18 mg de MDMA em 2000, para 63 ± 14 mg em 2001 e 58 ± 13 mg em 2002) (Cole et al., 2002; Bello et al., 2003) o que pode ter importantes implicações para a compreensão dos estudos sobre os consumidores de ecstasy, que frequentemente aparecem a consumir mais pastilhas do que o habitual até há alguns anos atrás.

2.3 Evolução dos consumos e apreensões

No que diz respeito à prevalência desta substância na União Europeia, dados recentes do Observatório Europeu para a Droga e Toxicodependência (OEDT) (2004) indicam que o consumo de ecstasy aumentou nitidamente durante a década de 90 e parece estar ainda a aumentar entre os jovens; a seguir à

cannabis, é a droga mais consumida nos países da UE. De facto, ao contrário dos indicadores que apontam uma estabilização ou decréscimo no consumo de cocaína ou heroína, os dados da MDMA sugerem que esta se está a alastrar para outros contextos, apoiada na sua associação com os clubes de dança. Dados de 2000 apontavam que cerca de 500.000 jovens, apenas no Reino Unido, consumiam ecstasy em cada fim-de-semana; as estimativas dos casos fatais após ingestão aproximavam-se das 12 pessoas por ano (Green et al., 2003). Estudos nos Estados Unidos (Forsyth et al., 1997) e na Noruega (Pedersen e Skrondal, 1999) apontam que a ligação ao fenómeno *rave* é o principal factor de risco capaz de prever a sua utilização em jovens e que a MDMA parece estar mais ligada às preferências musicais do que a hábitos de tabaco ou de comportamentos agressivos, ao contrário do que se verificava entre consumidores de outras anfetaminas.

Nos EUA, o consumo de MDMA está a aumentar tanto em populações urbanas como suburbanas, frequentemente em combinação com outras drogas (como marijuana, LSD, Viagra e metanfetamina) e em indivíduos cada vez mais jovens (Landry, 2002; Green et al., 2003). De facto, muitos dos consumidores de ecstasy observados nos serviços de urgência dos hospitais e nos centros de saúde consomem também outro tipo de drogas (Schifano et al., 1998; Parrot et al., 2000; Landry, 2002).

Dados de pesquisas efectuadas por organizações como a NIDA, mostram que o número de anos a que os adolescentes e jovens adultos estão expostos à MDMA ao longo das suas vidas tem aumentado significativamente ao longo dos últimos anos (Johnston et al., 2000). No final de 2000, segundo esta pesquisa, este aumento verificou-se em todos os escalões etários observados, desde os 13 anos de idade (8º ano) até aos 28 anos (Johnston et al., 2000a; Johnston et al., 2000b). A percentagem de alunos do 8º ano que afirmaram ter consumido MDMA pelo menos uma vez na vida subiu de 2,7% em 1999 para 4,3 % em 2000. Aumentos semelhantes ocorreram em estudantes do 10º ano – 6,0% em 1999 para 7,3% em 2000 – e do 12º ano – 8,0% para 11,0% em 2000. Dos 19 aos 28 anos de idade, 11,6% dos inquiridos afirma ter consumido MDMA pelo menos uma vez na vida, enquanto que em estudantes do ensino

superior, registou-se um aumento de 8,4% em 1999 para 13,1% em 2000. Estas percentagens são particularmente preocupantes se atendermos ao facto do consumo de outras drogas ilícitas ter vindo a decrescer no mesmo período de tempo.

Julga-se que algo semelhante se esteja a passar na Europa (OEDT, 2004).

Embora se tenham registado algumas flutuações nos últimos anos, as apreensões de anfetaminas, principalmente de ecstasy (quer em número quer em quantidade) aumentaram substancialmente na UE ao longo da última década; em Portugal, dados do Público (19/02/2003) apontavam um aumento das apreensões de ecstasy em 75% relativamente há 10 anos atrás.

Sabe-se também que a Europa continua a ser uma importante zona de produção e consumo de anfetaminas (OEDT, 2004); estima-se que cerca de 80% da MDMA consumido ou armazenado tem origem em laboratórios na Holanda, Bélgica e no Luxemburgo (U.S. Department of Justice, 2000).

2.4 Farmacocinética

A MDMA é rapidamente absorvida pelo tracto intestinal e atinge o seu pico de concentração no plasma cerca de 2 horas após ingestão (Grob et al., 1996). As concentrações são bastante baixas (em humanos saudáveis têm sido observados picos de 106ng/mL, 131ng/mL e 236ng/mL para doses de 50mg, 75mg e 125mg, respectivamente) (Mas et al., 1999), pois a droga passa rapidamente para os tecidos (Kalant, 2002) onde chega a atingir concentrações bem mais elevadas (Garcia-Repetto et al., 2003) especialmente no fígado (De Letter et al., 2002). No entanto, as concentrações plasmáticas estão dependentes da estereoisomeria do composto: a R(-)MDMA atinge concentrações consideravelmente superiores (quase 3 vezes mais) e também parece permanecer mais tempo na corrente sanguínea; a S(+)-MDMA, mais activa, é também metabolizada e eliminada mais rapidamente (Cho et al., 1990; Mendelson et al., 2001).

A MDMA é metabolizada principalmente no fígado, sob a acção de uma enzima denominada CYP2D6 que está também envolvida na metabolização de outras

drogas (Wu et al., 1997) mas sabe-se actualmente que há outras enzimas e várias vias metabólicas envolvidas nesta degradação (Lim e Foltz, 1991; Maurer et al., 2000) embora as mais importantes sejam a O-desmetilação da MDMA para HHMA (Maurer et al., 2000; de la Torre, 2000) e a N-desmetilação da MDMA para MDA (Green et al, 2003).

Até à data já foram detectados vários metabolitos provenientes da MDMA; o mais abundante é a HMMA (4-hidroxi-3-metoxi-metanfetamina), mas também é frequente a detecção de HMA (4-hidroxi-3-metoxianfetamina), HHMA (3,4 - dihidroximetanfetamina e MDA (3,4-metilenodioxianfetamina) (Lim e Foltz, 1991; Steele et al., 1994; de la Torre et al., 2000; Navarro et al., 2001).

A eliminação da droga do organismo é moderadamente lenta, sendo necessárias cerca de 9 horas para que o equivalente a metade da MDMA desapareça do sangue (Green et al. 2003; Kalant, 2002; Mas et al., 1999; Verebey et al., 1988); isto quer dizer que 9 horas após a ingestão da pastilha de ecstasy as concentrações sanguíneas encontradas terão descido apenas para metade do seu pico (Kalant, 2002; Mendelson et al., 2001; de la Torre et al., 2000). A presença de MDMA e dos seus metabolitos foi detectada no sangue, cérebro, fígado, fezes e urina por um período superior a 24 horas (Lim e Foltz, 1988). O facto de serem necessárias cerca de 40 horas para que 95% da droga seja eliminada do organismo, pode explicar a persistência de alguns efeitos adversos 1 ou 2 dias após a sua ingestão. De facto, alguns dos metabolitos da MDMA continuam farmacologicamente activos (especialmente a MDA) pelo que a sua acção pode permanecer num período ainda mais alargado do que a própria MDMA (Teter e Guthrie, 2001; Kalant, 2002). Apesar deste longo período de permanência, a maior parte dos consumidores refere que os efeitos primários ocorrem apenas durante 4 ou 5 horas (de la Torre et al., 2000; Parrott, 2001; Verheyden et al., 2003)

Uma das maiores preocupações levantadas com o estudo dos efeitos farmacocinéticos da MDMA está relacionada com a complexidade do seu comportamento no organismo; a MDMA não se comporta de uma forma simples e linear, dependente da dose administrada. Os resultados de várias investigações (Mas et al., 1999; de la Torre et al., 2000a; de la Torre et al.,

2000b; Green et al., 2003; Farré et al., 2004) nas quais foram utilizadas diferentes dosagens deste composto (50,75,100,125 e 150 mg) foram consistentes ao mostrar que a administração da dose mais elevada de MDMA levava a valores de concentração sanguínea mais elevados do que seria esperado à partida; para além disso, verificou-se também que a sua taxa de eliminação da corrente sanguínea decresce, à medida que a dose ingerida aumenta. A equipa de Mendelson verificou também o mesmo efeito com doses de 0,5 e de 1,5 mg/kg de MDMA num estudo com 8 voluntários saudáveis (Mendelson, 2001). Esta constatação fez com que os investigadores se debruçassem em estudos *in vitro* realizados anteriormente, que sugeriam que os metabolitos de MDMA bloqueavam e inactivavam a enzima CYP2D6 (Delaforge et al., 1999). Assim, seria de esperar que doses mais elevadas de MDMA promovessem a inactividade desta enzima diminuindo a capacidade de metabolização da droga; o que explicaria também o conseqüente aumento das concentrações sanguíneas de MDMA.

De facto, estes novos dados foram recebidos com impacto pela comunidade científica, que lançou alertas e fez algumas propostas; alguns autores afirmavam que as diferenças interindividuais na quantidade e a funcionalidade da CYP2D6 poderiam explicar as reacções adversas experimentadas pelos consumidores (Tucker et al., 1994; Schwab et al., 1998, para referências ver Gilhooly e Daly, 2001); outros, alertaram para a possibilidade da MDMA poder tornar qualquer pessoa num “pobre metabolizador”, isto é, alguém com dificuldade em metabolizar drogas; neste caso, as conseqüências da diminuição do metabolismo da CYP2D6 poderiam ser significativas e seria de esperar um súbito acréscimo do número de adversidades observadas, mesmo em pequenos grupos de pacientes que consomem drogas prescritas (de la Torre, 2000).

Não se conhecem estudos que avaliem o efeito crónico da administração da MDMA na capacidade metabólica da CYP2D6. Mas, recentemente, a mesma equipa de investigadores descobriu que para além da CYP2D6, vários tipos de enzimas estão envolvidas na degradação da MDMA (de la Torre et al., 2000b). A O-desmetilenação do MDMA em HHMA nos humanos é catalisada pelas

CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4, enquanto que nos ratos é realizada pela CYP2D1 e CYP3A2; a N-desmetilação do MDMA para MDA quer em humanos como em ratos é primariamente catalisada pela CYP1A2 e em menor extensão pela CYP2D6 e CYP2D1 em humanos e ratos, respectivamente (Maurer et al., 2000). As características destas enzimas são no entanto semelhantes - algumas parecem ficar saturadas com concentrações relativamente baixas da droga (Maurer et al., 2000). Consequentemente, à medida que a dose aumenta e as enzimas com mais afinidade ficam saturadas, ocorrem desproporcionalmente grandes aumentos das concentrações da droga encontradas no cérebro e sangue (de la Torre et al., 2000a; de la Torre et al., 2000b).

Alguns autores referem que o facto de não haver apenas uma enzima-chave na metabolização da MDMA, veio retirar protagonismo à CYP2D6 e contrariar algumas das ideias defendidas durante muito tempo (Green et al., 2003). No entanto, os estudos ainda não são conclusivos e o estado do conhecimento actual leva a acentuar o risco envolvido no consumo da segunda dose (Farré et al., 2004). O que se pode afirmar com segurança é que pequenos aumentos na dose ingerida de MDMA levam a um aumento dramático nos níveis da droga circulante, o que pode explicar alguns dos efeitos tóxicos observados em doses superiores, mais precisamente quando os consumidores tomam um "reforço" ou outra pastilha antes da MDMA ter sido completamente eliminada.

2.5 Farmacodinâmica

Actualmente há uma grande abundância de evidências, retiradas de estudos experimentais e estudos clínicos, de que a MDMA e outras substâncias derivadas de anfetamina, actuam fomentando o aumento da libertação de neurotransmissores monoaminas a partir dos terminais nervosos (Shulgin, 1986; Green et al., 1995; Huether et al., 1997). A MDMA não actua directamente nesta libertação, mas trabalha a nível molecular, bloqueando a acção dos transportadores membranares de 3 neurotransmissores-chave, nomeadamente: a serotonina, dopamina e noradrenalina (Shulgin, 1986;

Iravani et al., 2000; Liechti et al., 2000; Green et al., 2003). Este bloqueio parece impedir a recaptação normal destes neurotransmissores da fenda sináptica, o que resulta numa acumulação excessiva. A libertação de serotonina tanto no estriado (Gudelsky e Nash, 1996) como no hipocampo (Mechan et al, 2002b) é marcadamente atenuada pelo pre-tratamento com um recaptador de serotonina, a fluoxetina, o que indica que a libertação de serotonina induzida pelo MDMA envolve um mecanismo mediado por um transportador. No que diz respeito à libertação de dopamina e de noradrenalina, o envolvimento de um mecanismo semelhante permanece algo controverso (Green et al., 2003). Há algumas evidências que sugerem que a entrada do MDMA nos terminais dopaminérgicos ocorre também por difusão (O'Shea et al., 2001; Mechan et al., 2002a); por outro lado, a libertação de noradrenalina parece ser também ser mediada por mecanismos indirectos do sistema serotoninérgico (Liechti e Vollenweider, 2000b). Os efeitos fisiológicos da MDMA e da MDA em ratos – a libertação de dopamina e noradrenalina – são equivalentes aos registados para anfetamina (Gunn et al., 1939 para referências ver Kalant, 2001); e há também alguma evidência experimental de que a libertação em rede de acetilcolina pode também ser aumentada através da MDMA (Fischer et al., 2000), embora a importância deste efeito em humanos ainda não esteja determinada. No entanto, ao contrário do que se observa com a anfetamina, a MDMA parece ser mais selectiva para o sistema serotoninérgico, relativamente à sua actividade nos sistemas de dopamina e noradrenalina (Kalant, 2002). De facto, a MDMA exhibe uma afinidade com o transportador de serotonina que chega a ser 10 vezes superior ao observado para os transportadores de dopamina e noradrenalina (Green et al., 2003). Há também indícios que este efeito é prolongado (Wallace et al., 2001); a libertação rápida de serotonina pelo cérebro, desencadeada pela MDMA, é seguida por um decréscimo acentuado nos níveis de serotonina que persistem pelo menos 7 dias após a administração (Yamamoto, 2001). Uma acção similar embora mais fraca é também exercida na recaptação de dopamina (Iravani et al., 2000; Fleckenstein et al., 2001), embora os níveis retomem o valor normal no fim de algumas horas. No entanto, sabe-se que os sistemas de dopamina e

serotonina estão intimamente ligados particularmente em regiões do cérebro que são críticas na mediação dos efeitos comportamentais (Green et al., 2003; Parrott, 2001). Estudos com ratos mostram que o pre-tratamento com fluoxetina atenua a libertação de dopamina induzida por MDMA no estriado, o que sugere um envolvimento da 5-HT nesta libertação, pelo menos nesta região do cérebro (Koch e Galloway, 1997); resultados semelhantes foram obtidos com outros agonistas de serotonina (Gudelsky et al., 1994), o que indica que a estimulação dos receptores serotoninérgicos acentua a libertação de dopamina induzida pelo MDMA.

Como a MDMA e as outras anfetaminas diferem na sua capacidade para interagir com vários sistemas neurotransmissores, não deverá ser surpreendente que os efeitos no comportamento de sujeitos consumidores de MDMA seja consideravelmente diferente dos efeitos provocados por outras anfetaminas; por outro lado, estas observações parecem ter importantes consequências ao nível da sua toxicidade.

De facto, é actualmente aceite que o aumento da libertação de serotonina (e possivelmente dopamina) é o maior mecanismo de acção subjacente aos efeitos que distinguem a MDMA no cérebro, enquanto que o aumento da libertação de noradrenalina é fundamentalmente responsável pelos efeitos físicos que esta substância partilha com a anfetamina (Kalant, 2002).

A MDMA e os seus compostos relacionados são geralmente produzidos como misturas racémicas, mas os estereoisómeros diferem entre si em alguns importantes aspectos. Por exemplo, a S(+)-MDMA é mais potente que a R(-)-MDMA na produção dos efeitos subjectivos que distinguem e caracterizam a ecstasy (Johnson et al., 1986; Schechter, 1987; Glennon et al., 1997). Alguns (embora nem todos) estudos sugerem que o isómero R(-) possui características farmacodinâmicas mais próximas à mescalina e à LSD, enquanto que no isómero S(+) a proximidade é maior às anfetaminas (Baker e Taylor, 1997). Os isómeros (tanto da MDMA como da MDA) diferem também no que diz respeito às curvas de dose-resposta na função serotoninérgica e neurotoxicidade (Johnson et al., 1988); a administração de S(+)-MDMA parece originar quantidades suficientes de S(+)-MDA para induzir neurotoxicidade, ao

contrário do que se observa para o R(-)MDMA (Fitzgerald et al., 1989). Face a estes dados, é assim possível que as diferenças interindividuais sentidas no que diz respeito à intensidade, duração e toxicidade dos efeitos da ecstasy, possam estar relacionadas com as diferenças individuais na acção metabólica sobre os isómeros (Kalant, 2002).

2.6 Efeitos no utilizador

Os efeitos no utilizador dependem da dose, da frequência e da duração do consumo (Ricaurte et al., 2000; Kalant, 2002; Parrot, 2001; Verheyden et al., 2003); alguns autores sugerem também a influência do sexo – as mulheres parecem ser mais sensíveis aos efeitos secundários (Liechti et al., 2001). De uma forma geral, afectam todo o organismo, a nível físico e psicológico, e vão sofrendo flutuações ao longo das horas. Os efeitos desejados são normalmente atingidos com doses baixas em situações ocasionais e apresentam características muito semelhantes aos que estão por detrás da popularidade das outras anfetaminas. Em termos físicos, produz um aumento considerável do estado de alerta, da resistência, líbido e sensação de energia, e uma diminuição da sensação de fadiga e sonolência (Siegel, 1986; Cohen, 1995; Hernandez-Lopez, 2002; Tancer e Johanson, 2001; Kalant, 2002; Harris et al., 2002). Estudos fisiológicos confirmam aumentos muito acentuados na pressão arterial sistólica e diastólica, na frequência cardíaca e na ocorrência de vasoconstrição periférica (Vollenweider et al. 1998; Mas et al., 1999; Lester et al., 2000; Tancer e Johanson, 2001; Mendelson, 2001; Ghuran et al., 2001; Harris et al., 2002) mas não a ocorrência de aumentos significativos de temperatura central, pelo menos em estudos laboratoriais com humanos (Vollenweider et al., 1998; Mas et al., 1999; de la Torre et al., 2000b; Liechti e Vollenweider, 2000; Hernandez-Lopez et al., 2002; Tancer e Johanson, 2003). Dentro dos efeitos psicológicos descritos, encontram-se sensações de euforia, bem-estar, grande capacidade de percepção, maior sociabilidade, extroversão, um aumento da sensação de proximidade em relação aos outros e de empatia com os seus pensamentos e sentimentos (Cohen, 1995; Sherlock et al., 1999;

Peroutka et al., 1988) - o que levou a que muitos afirmassem que a MDMA representava uma classe distinta de drogas designada como "empatogénicos" (Nichols, 1986; Vollenweider et al., 1998) que poderiam ser úteis na psicoterapia.

Tal como acontece com outras anfetaminas, a MDMA também apresenta efeitos nefastos em várias funções, mesmo quando tomada em doses moderadas para fins recreativos (Henry, 1992). Como o mecanismo de acção básico das anfetaminas envolve um aumento no estado de alerta e de vigília, este é normalmente acompanhado por um aumento na tensão nervosa, com manifestações bastante características, muitas vezes estereotipadas: midríase, tensão muscular, bruxismo, maxilares cerrados e movimentos constantes nas pernas (Shulgin, 1986; Sherlock et al., 1999; Schwartz e Miller, 1997; Siegel, 1986; Peroutka et al., 1988; Henry, 1992; Henry et al., 1992; Cami et al., 2000). O aumento da actividade muscular, juntamente com hipotética acção directa da droga no centro termoregulador (Olson e Benowitz, 1984) leva a um aumento na temperatura corporal. Exaustão e dores musculares nos membros e na região dorso-lombar são queixas comuns nos primeiros 2 a 3 dias após o consumo de MDMA (Peroutka et al., 1988; Henry, 1992; Schwartz e Miller, 1997). Dores de cabeça, náuseas, perda de apetite, visão deturpada, boca seca, e insónia são outros sintomas referidos durante a utilização da droga e imediatamente após (Liester et al., 1992; Henry, 1992; McCann e Ricaurte, 1993). A frequência cardíaca e a pressão arterial, que se elevam após o consumo de MDMA, tendem a flutuar mais abruptamente do que o normal nos dias seguintes (Ghuran et al., 2001).

Curiosamente, os efeitos psicológicos não desejados pelos utilizadores e que se registam durante a utilização da droga, resultam da hiperbolização dos mesmos efeitos psicológicos pelos quais a droga é consumida. A sensação de "controlo" provocada pelo aumento do estado de alerta, passa a hiperactividade, flutuação de ideias e dificuldades de concentração e insónia. Brookuis e colaboradores (2004) verificaram que a ecstasy reduz a capacidade de conduzir um carro e aumenta as probabilidades de sofrer um acidente. Outros investigadores referem a ocorrência de alucinações, despersonalização

(sensação de desprendimento ao corpo) ansiedade, agitação e comportamentos bizarros (Siegel, 1986; Peroutka et al., 1988; Vollenweider et al., 1998; Sherlock et al., 1999) que ocasionalmente, podem despoletar ataques de pânico (Greer e Tolbert, 1986; McGuire et al., 1994; Pallanti e Mazzi, 1992; Schifano, 2000), delírio (Alciati et al., 1999; Williams et al., 1998) ou curtos episódios psicóticos (McGuire et al., 1994; McCann et al., 1996) nem sempre ultrapassados após o fim da acção da droga. Um ou dois dias após o consumo as queixas mentais (ou no humor) consistem em dificuldades de concentração, depressão, ansiedade e fadiga (Verheyden et al., 2003; Cohen, 1995; Peroutka et al., 1988; Parrott e Lasky, 1998, Curran e Travil, 1997); quatro dias após ainda se registam sensações de descontentamento, irritação, aumento da agressividade, angústia e perturbações no sono (Parrott e Lasky, 1998; Curran & Travil, 1997). Todos estes efeitos tendem a desaparecer ao fim de sete dias (Curran et al., 2004).

Alguns autores chamam a atenção para a semelhança entre os efeitos retardados da MDMA e o "crash" tipicamente observado após utilização forte de outras anfetaminas, de cocaína ou outros estimulantes do SNC (Curran e Travil, 1997; Kalant, 2002). Apesar destas queixas, a maioria dos consumidores considera a experiência positiva, embora admita que com a frequente repetição de utilizações os efeitos negativos tendem a ficar mais proeminentes em detrimento dos efeitos positivos (Peroutka et al., 1988; Greer e Tolbert, 1986). Numa análise de entrevistas a 417 consumidores crónicos de ecstasy, verificou-se que mais de 25% da amostra admitiu ter sentido tolerância aos seus efeitos (tendo necessidade de aumentar a dose), menor concentração, aumento dos estados de melancolia, sensações de tristeza e sensações de abertura perante os outros (Verheyden et al., 2003). Outras investigações indicam que o consumo prolongado de ecstasy está associado ao aparecimento de várias condições psiquiátricas relevantes - como comportamentos psicóticos, comportamentos obsessivo-compulsivos, fobia social e ansiedade - sem que se verifiquem diferenças em estados positivos de humor (Parrot et al., 2001) ou uma maior impulsividade (Morgan, 1999).

2.6.1 Efeitos na memória

Há ainda poucos estudos no que diz respeito aos efeitos crónicos do abuso de MDMA, mas os resultados são particularmente alarmantes no que diz respeito a funções cognitivas, como a memória. Ao que tudo indica, o consumo regular de ecstasy acarreta problemas no sistema de memória verbal (McCann et al., 1999; Bolla et al., 1998), visual e funcional (Wareing et al., 2000) mesmo quando não está associado ao consumo de outras drogas.

A equipa de Gouzoulis-Mayfrank (2000) comparou os consumidores de ecstasy com 2 grupos-controlo: um de consumidores de cannabis, outro de não-consumidores. Os voluntários do grupo experimental tinham um consumo médio estimado em 120 pastilhas em cerca de 28 meses e obtiveram piores resultados do que os dois grupos de comparação em vários dos testes realizados, com destaque especial para os problemas que envolviam memória verbal a curto-prazo e capacidade de decisão. Num outro estudo, com policonsumidores, verificou-se que os piores resultados nos testes de memória global eram alcançados pelo grupo de consumidores de MDMA e pelo grupo de consumidores de marijuana mas, no que diz respeito às medições de memória prospectiva a longo prazo, eram os consumidores de MDMA que revelavam as maiores limitações, de entre todos os grupos de consumidores analisados (Parrott, 2001). Isto sugere dificuldades de armazenamento na memória e reconhecimento de novas informações, pelo que seriam os consumidores de MDMA que apresentariam maiores dificuldades em recordar alguma tarefa que tivessem de realizar nalgum ponto do futuro.

Não está ainda claro se o consumo contínuo de MDMA induz danos progressivos ao longo do tempo, mas as primeiras investigações longitudinais parecem apontar nesse sentido. Num estudo realizado em Toronto (Zakanis, 2001) 15 consumidores de ecstasy realizaram uma breve bateria de testes neuropsicológicos e de memória, que repetiram um ano mais tarde, juntamente com uma entrevista. O consumo médio do grupo (em sessões controladas) rondou as 26 pastilhas durante o ano, com uma média de 4 pastilhas por mês. Os resultados não foram animadores; no final do ano os testes tinham piorado

ou mantinham-se estáveis, nenhum apresentou melhores resultados. Verificaram-se largos declínios na pontuação do teste de memória tal como no *Rivermead Behavioral Memory Test* (em que se pede aos sujeitos para ouvir atentamente um história e depois recordar o máximo possível de imediato, e após algum tempo). Outros testes de memória, como a capacidade para recordar nomes e vocabulário, também sofreram um declínio que se relacionava com a quantidade de MDMA consumida.

Um dos outros problemas com que se deparam os investigadores actualmente é o de saber se as mudanças cognitivas induzidas pela MDMA são reversíveis. A equipa de Morgan (Morgan et al., 2002) conduziu um estudo no Reino Unido num grupo de antigos consumidores de MDMA com um tempo médio desde o último consumo de 2 anos. Os investigadores envolveram 18 consumidores regulares de MDMA, 15 ex-consumidores, 16 controlos poli-consumidores de drogas e 15 controlos que fumam cigarros e consomem poucas quantidades de álcool. Os resultados indicam que há diferenças significativas entre os grupos de (ex)consumidores de MDMA e os 2 grupos controlo numa medida global de psicopatologia, tal como em ansiedade, ansiedade fóbica, depressão e outros problemas psicológicos. Para além disso, os resultados encontrados nos 2 grupos de (ex)consumidores de MDMA em psicopatologia geral estão dentro do tipicamente encontrado entre pacientes psiquiátricos. Nos testes de memória, ambos os grupos ligados à MDMA pontuaram particularmente pior relativamente aos grupos controlo e, mais importante, o grupo de ex-consumidores teve ainda piores resultados do que o grupo de consumidores actuais (testes de "recall" imediato e após algum tempo).

O investigador responsável por este estudo concluiu que os défices cognitivos resultantes do consumo de MDMA não são recuperáveis com o tempo e fez ainda notar que um dos perigos desta droga é que a maior parte dos défices nas funções cognitivas de elevado comando não podem ser identificadas até danos substanciais estarem já consumados.

Actualmente está bem estipulado na comunidade científica que os efeitos crónicos da MDMA são provocados pela toxicidade que induz ao nível do sistema serotoninérgico (Reneman e col., 2000).

2.6.2 Dependência

Embora não haja registo de casos sérios de dependência, tal como é descrita em termos internacionais, vários estudos no modelo humano e no modelo animal sugerem que a possibilidade de abuso de MDMA é significativa e que os consumidores tendem a desenvolvê-la (Cottler et al., 2001). Jansen (1999) descreve 3 casos que parecem ir ao encontro dos critérios para o diagnóstico de dependência e outros investigadores afirmam que essas situações ocorrem de facto, embora não adiantem qualquer detalhe acerca da sua frequência ou prevalência. De facto, até há pouco tempo o problema da dependência não era encarado como um risco sério, devido à constatação de que com o uso frequente destas substâncias se verifica uma diminuição nas sensações favoráveis ou compensatórias em detrimento das sensações negativas. Um fenómeno semelhante ocorreu, aliás, com os alucinogénicos e com a cocaína; mas, enquanto no primeiro caso se verificou de facto, que a dependência não alcançava o observado para o álcool, para a cannabis ou para os opióides, no que diz respeito à cocaína, foram necessários longos anos de estudos e de experiência para aumentar o conhecimento nesta área e explicar o seu forte reaparecimento nos anos 80 (Kalant, 2002). Resultados de estudos com anfetamina e metanfetamina (Beardsley e col., 1986; McCann e Ricaurte, 2000) revelam que estas substâncias são capazes de provocar um grau de dependência no mínimo semelhante ao encontrado para a cocaína (Gawin e Ellinwood, 1988; Kalant, 2002).

Relativamente à MDMA, experiências em primatas mostram que os animais estão dispostos a executar mais tarefas para receber MDMA do que para receber uma solução salina (Tancer e Johanson, 2001; Fantegrossi et al., 2001).

Recentemente, a equipa de Cottler e colaboradores (2001) conduziu um largo projecto com o intuito de desenvolver e testar medidas fiáveis para diagnosticar desordens de abuso de substâncias, examinando tanto adolescentes como jovens adultos consumidores de MDMA e verificando se estes iam ao encontro do critério diagnosticado para abuso e dependência. Para isso, recrutaram 173

adolescentes e jovens adultos que entrevistaram 2 vezes com uma semana de intervalo, para determinar a fiabilidade das suas respostas. Apenas cerca de 30% dos voluntários afirmaram consumir MDMA, embora dentro destes quase todos tenham consumido recentemente; ainda dentro desta percentagem, quase 2/3 afirmaram “continuar a consumir a droga apesar dos seus malefícios a nível físico e psicológico”.

Dos 52 jovens adultos que afirmaram ser consumidores de MDMA, quase 60% afirmaram sintomas de abstinência, incluindo cansaço, sono ou fraqueza, alterações no apetite, sensações de depressão, e problemas de concentração. Surpreendentemente, 43% dos consumidores de MDMA iam ao encontro do critério para dependência em MDMA com ou sem abuso e 34% para o critério de apenas abuso. 23% não atingiram qualquer destes critérios. Para além disso, todos os consumidores dependentes apresentavam sintomas de tolerância, abstinência ou outros (Cottler et al., 2001).

2.7 Toxicidade

O consumo de ecstasy encontra-se associado ao aparecimento de vários casos de morbilidade e mortalidade em jovens adultos (Rella et al., 2000; Camí e Farré, 2003). Entre os problemas descritos nos relatórios médicos encontram-se complicações cardiovasculares (Nichols et al., 1975; Simpson e Rumack, 1981; Milroy et al., 1996; Baudot et al., 1998; Mas et al., 1999), neurotoxicidade (McKenna e Peroutka, 1990; Jones e Simpson, 1999; Malberg e Seiden, 1998; Schmidt e Khene, 1990; Schmidt et al., 1990; Stone et al., 1986), hiponatremia grave (Henry et al., 1992; Henry et al., 1998; Yuh-Mou et al., 2002; Caballero et al., 2002), hepatotoxicidade (Henry et al., 1992; Milroy et al., 1996; Jones e Simpson, 1999; Carvalho et al., 2001; Caballero et al., 2002), coagulação intravascular disseminada (Ginsberg et al., 1970, Chadwick et al., 1991; Henry et al., 1992), rabdomiólise (Henry et al., 1992; Screatton et al., 1992; Cunningham, 1997; Yuh-Mou et al., 2002; Greene et al., 2003), nefrotoxicidade (Colado e Green, 1994; Colado et al., 1995; Milroy et al., 1996;

Cunningham, 1997; Henry et al., 1992; Johnson et al., 1990; O'Loinsigh et al., 2001) e hipertermia (Chadwick et al., 1991; Screatton et al., 1992; Dar e McBrien, 1996, Ginsberg et al., 1970; Henry et al., 1992; Milroy et al., 1996; Pedersen e Blessing, 2001) os quais geralmente se desenvolvem entre os 15 minutos e as 6 horas após a ingestão de MDMA. A maioria destes efeitos adversos, que determinam a severidade da resposta à MDMA, estão relacionados com a temperatura ambiente e são afectados pelo consumo de água e frequência de consumo da droga (Huether et al., 1997); no entanto, e apesar de, nos últimos anos, a dose letal média ter vindo a ser determinada para várias espécies de animais (Hardman et al., 1973), não se encontra uma correlação entre a severidade dos sintomas (ou outros sinais de intoxicação) com a dose ingerida pelos consumidores, o que levanta sérios problemas em prever o perigo dos seus efeitos. De facto, há relatos de toxicidade severa e casos de morte em indivíduos com níveis plasmáticos de MDMA relativamente baixos (entre os 0,05 até 1,26 mg/L), enquanto num caso de overdose de MDMA com 42 comprimidos (e níveis plasmáticos de 7,72 mg/L) apenas se observou hipertensão e taquicardia (Henry et al., 1992).

2.7.1 Toxicidade cardiovascular

A toxicidade cardiovascular induzida pela MDMA está intimamente relacionada com o aumento da libertação dos neurotransmissores, em especial da noradrenalina (a nível periférico) e manifesta-se, tipicamente, de 2 formas: como hipertensão, com conseqüente risco de ruptura de vasos sanguíneos e hemorragias internas, e/ou; taquicardia, que leva ao aumento do trabalho cardíaco e a um maior risco de síncope cardíaca (Kalant, 2002; Vollenweider et al., 1998). Têm também sido registados vários distúrbios no ritmo cardíaco (Milroy et al., 1996; Henry et al., 1992; Suarez e Riemersma, 1988; Dowling et al., 1987). A morte pode ocorrer por deficiência cardíaca aguda ou por acidente cerebrovascular (AVC) (Caldwell, 1980; Jones et al, 1994; Hoffman e Lefkowitz, 1996). Ambas as situações são referidas nos relatórios clínicos sobre ecstasy.

Foram registadas grandes hemorragias intracranianas (Harries e Silva, 1992; Gledhill et al., 1993; Hugges et al., 1993; Schlaepfi et al., 1999) por oclusões (Heye e Hankey, 1996) ou crises hipertensivas agudas provocadas pela libertação massiva de catecolaminas (McCulloch and Harper, 1977; Imanse e Vanneste, 1990; D'Sousa e Shraberg, 1981; Heye e Hankey, 1996). A presença anterior de aneurismas e malformações vasculares a nível cerebral, pode também precipitar o AVC (Kalant e Kalant, 1975; Lukes, 1983; Brust, 1993). As autópsias referem ainda casos de vasculite cerebral (Kessler et al, 1978; Delaney e Estes, 1980; Bostwick, 1981; Matick et al, 1983; Brust, 1993), hemorragias na retina (Jacks e Hykin, 1998) e em vários outros órgãos (Milroy et al., 1996) pelo rebentamento de pequenas veias sem dano pré-existente. Sabe-se que a ocorrência de coagulopatia vascular disseminada, associada à hipotermia (Ginsberg et al., 1970; Chadwick et al., 1991; Henry et al., 1992), aumenta a propensão para as hemorragias (Kalant, 2002). Os casos de enfarte cerebral estão provavelmente relacionados com trombozes intravasculares provocadas pelos danos observados nas paredes dos vasos sanguíneos (Manchanda e Connolly, 1993; Rothwell e Grant, 1993; Ghuran et al., 2001). A explicação para todo este efeito lesivo nas paredes dos vasos sanguíneos foi algo que intrigou os investigadores durante algum tempo, pois geralmente, quando a força de contracção cardíaca aumenta, o sangue é bombeado de uma forma mais eficiente. No entanto, o resultado de um estudo ecocardiográfico mostrou que a MDMA não produz esse efeito (Lester et al., 2000); o aumento da pressão sistólica e diastólica induzido pelo MDMA não foi acompanhado por alterações significativas na força de contracção cardíaca, o que levou a um aumento proporcional na força exercida na parede dos compartimentos coronários e a um consumo de oxigénio pelo miocárdio bastante superior ao que seria esperar (com base nas observações da FC e pressão arterial).

Por outro lado, estudos com animais mostram que a exposição de ratos tratados com MDMA em ambientes com música a 100 décibéis (100, dBA, isto é, com um ambiente sonoro semelhante ao das festas rave) induz alterações ultraestruturais dramáticas no tecido cardíaco, mais especificamente ao nível

das cristas e matriz mitocondriais (Gesi et al., 2002). E que a administração repetida de MDMA, intercalada com períodos de abstinência (semelhante ao que acontece em contextos reais de consumo) parece ser particularmente capaz de produzir alterações cardiovasculares e induzir cardiotoxicidade (Badon et al., 2002).

Actualmente, ainda não se pode explicar com clareza o mecanismo que leva a MDMA a desencadear estes efeitos a nível cardiovascular; no entanto, a resposta parece estar, pelo menos em parte, na interacção da droga ao nível do SNC com o sistema serotoninérgico. Resultados de estudos comprovam que quando a MDMA é administrado em combinação com um inibidor do transportador de serotonina, não se observam os esperados aumentos na pressão arterial, na FC ou na temperatura corporal (Liechti e Vollenweider, 2000b).

2.7.2 Neurotoxicidade

Para além dos sintomas psicóticos descritos anteriormente, a libertação maciça de serotonina pode levar também a danos químicos nos neurónios que a libertam. Sabe-se que mesmo doses moderadas de MDMA produzem efeitos agudos bem distintos nos sistemas cerebrais de serotonina e dopamina; no entanto, apesar das mudanças no sistema dopaminérgico parecerem transitórias, os dados sugerem que as alterações ocorridas no sistema serotoninérgico são de longa duração (Gerra et al., 2000; Taffe et al., 2001). Para além disso, exames mais abrangentes da funcionalidade das regiões cerebrais mostram que os efeitos agudos da MDMA se estendem a regiões onde se acredita que se realizam importantes tarefas de processamento de informação. Estas descobertas têm aumentado a preocupação acerca da possibilidade dos efeitos crónicos poderem atingir mesmo os utilizadores com apenas algumas experiências de consumo de MDMA, para além do risco dos consumidores regulares.

A neurotoxicidade associada ao consumo de MDMA já foi claramente demonstrada em estudos com o modelo animal através de análises químicas e

microscópicas em cérebros de animais tratados com esta substância (Ricaurte et al., 2000; Kalant, 2002; Zhou et al., 2003; Green et al., 2003). Estas análises revelaram um reduzido conteúdo total de serotonina no cérebro, um menor número de neurónios que contêm serotonina e de moléculas que a transportam e numerosos axónios danificados (Battaglia et al. 1987, 1991; Commims et al., 1987, O'Callaghan, 1991; Ricaurte et al., 1992). O perfil das alterações neurodegenerativas é consideravelmente consistente em várias espécies (Steele et al. 1994; Zhou et al., 2003) e embora hajam algumas evidências de que o sistema serotoninérgico dos ratos é capaz de recuperar num período de 6 a 12 meses após tratamentos com 10 (Scanzello et al., 1993) ou 20 mg/kg MDMA (Battaglia et al., 1988) em primatas, com doses mais elevadas, os efeitos parecem ser permanentes (Ricaurte et al., 1992).

Existe apenas um estudo de avaliação directa em Humanos, realizado com o cadáver de um indivíduo que consumia MDMA há vários anos; não foram encontradas diferenças nos valores de dopamina, mas os níveis de serotonina e dos seus metabolitos registados em diferentes regiões do cérebro foram 50-80% inferiores aos valores encontrados em controlos que não consumiam MDMA (Kish et al., 2000). Simantov & Tauber (1997) examinaram o efeito da MDMA em neurónios humanos, mas numa cultura de tecido, e verificaram o seu efeito neurotóxico no sistema serotoninérgico, não a nível dopaminérgico.

Com o aparecimento e aperfeiçoamento de várias técnicas experimentais (como a medição do fluído cerebrospinal e das respostas endócrinas, a Espectroscopia por Ressonância Magnética de Protões - MRI, a tomografia computadorizada de emissão de fotões - SPECT ou a tomografia de emissão de positrões - PET) aplicadas em estudos indirectos, providenciaram-se bastantes evidências da neurotoxicidade serotoninérgica em humanos (McCann et al., 1994) que vão ao encontro do verificado nos estudos com animais.

Através destas técnicas, tornou-se possível demonstrar que os cérebros dos consumidores regulares de MDMA, quando analisados em condições normais (isto é, não sobre o efeito da droga), possuem, ao contrário do que seria de esperar, menores valores de serotonina e dos seus metabolitos no fluído cerebrospinal (McCann et al., 1994), menor número de moléculas

transportadoras de serotonina (McCann et al., 1998; Ricaurte et al., 2000; Semple et al., 1999; McCann, 2001), maior número de células gliais (Chang et al., 1999; Chang, 2001), diminuições acentuadas no metabolismo da glicose (Obrocki et al., 1999) e na irrigação sanguínea, especificamente nas regiões do cérebro que estão densamente povoadas com neurónios de serotonina (Chang et al., 2000). Estudos encefalográficos indicam alterações na simetria e frequência bilateral dos padrões ondulatórios (Dafters et al., 1999) semelhantes às mudanças encontradas com o envelhecimento e demência. Para além disso, há uma mudança na resposta a estímulos auditivos observada em consumidores de MDMA, que não foi encontrada em utilizadores de cannabis ou não consumidores de drogas (Tuchtenhagen et al., 2000) e uma redução nas respostas à estimulação do sistema serotoninérgico, que persistem por mais de 1 ano após o último consumo (Gerra et al., 2000; Gerra et al., 1998; McCann et al., 1999).

Há alguns autores que afirmam que estes estudos são limitados e que não se pode provar que a causa do decréscimo nos níveis de serotonina é, de facto, o consumo de ecstasy; partem do princípio que as alterações podiam estar presentes antes da iniciação ao consumo da droga, poderiam ter contribuído para essa iniciação ou serem apenas uma coincidência (Curran, 2000). No entanto, vários estudos (Ricaurte e col., 1988; Ricaurte e col., 1992; McCann e col., 1996; Ricaurte e McCann, 2000) sugerem que a mudança nas funções de serotonina é proporcional à duração e intensidade de utilização da MDMA, o que é mais compatível com a possibilidade da MDMA ser a causa da disfunção serotoninérgica (Kalant, 2002; McCann, 2001).

O sistema neurotransmissor de serotonina é um dos mais desenvolvidos do sistema nervoso central, estendendo-se por todas as regiões cerebrais (excepto o cerebelo) e os seus neurónios estão envolvidos nas mais variadas funções, nomeadamente na regulação do humor, na memória e cognição, no controlo dos impulsos, na agressividade, no controlo do apetite e da sede, na sexualidade, na temperatura corporal e na regulação hormonal e do sono. A serotonina, tal como outros neurotransmissores, é sintetizada nos terminais dos axónios dos neurónios onde é utilizada e na sua síntese a enzima-chave é a

triptofano hidroxilase (TPH) e os terminais são identificados como 5-HT. Sabe-se actualmente que basta uma pequena quantidade de MDMA para a libertação em massa deste neurotransmissor (Gamma et al., 2000) e que isto provoca défices substanciais de serotonina durante duas ou mais semanas (Malberg e Seiden, 1998; Gerra et al., 2000).

Uma das hipóteses utilizadas para explicar o efeito de longa duração da neurotoxicidade da MDMA nos sistemas serotoninérgicos é a de que a MDMA aumenta os níveis de stress oxidativo e metabólico nos neurónios os quais, por sua vez, afectam a sua capacidade de produzir serotonina, já que há fortes evidências de que a triptofano hidroxilase é destruída em condições oxidativas, com efeitos a longo prazo (Ricaurte e col, 1985; Stone et al., 1989; Colado et al., 1997a; Colado et al., 1997b; Colado et al., 1999; Hanson, 2001).

Esta hipótese é apoiada pelos resultados dos estudos farmacocinéticos que mostram que alguns dos metabolitos da MDMA são substâncias altamente reactivas que induzem danos oxidativos nos tecidos (Zhou et al., 2003; Carvalho et al., 2002); por outro lado, há vários estudos que demonstram que a MDMA perturba a actividade de várias enzimas antioxidantes, incluindo a superóxido dismutase, a catalase e a glutathione peroxidase e que, com o aumento artificial dos níveis destas enzimas, o efeito da MDMA na serotonina e dopamina existente nos neurónios é diminuído (Shankaran et al. 2001, Cadet e Thiriet, 2001).

O stress oxidativo é uma condição celular que surge no momento em que se altera as relações proporcionais entre compostos oxidantes e anti-oxidantes (Duarte et al., 2004). Os compostos oxidantes resultam das várias acções metabólicas que fisiologicamente decorrem no organismo; alguns deles, como o ião superóxido (O_2^-), o peróxido de hidrogénio (H_2O_2), e o radical hidróxilo ($HO\cdot$), designados por espécies reactivas de oxigénio (ERO), são especialmente tóxicos para as células. Em situações fisiológicas normais, o organismo possui defesas, como as vitaminas anti-oxidantes (nas quais se inclui a vitamina C), o sistema de glutathione (GSH) e outras enzimas, que lidam de forma equilibrada com a produção fisiológica de ERO (Magalhães et al., 2004). Porém, perante determinadas condições, como as que parecem ocorrer

com o consumo de MDMA, a produção de ERO é excessiva e estas defesas podem tornar-se inadequadas, originando lesão nos respectivos tecidos. A síntese destes compostos pode ter várias origens (Duarte et al., 1993; Pereira, 1996) mas a hipotermia é apontada por alguns autores como uma importante razão pela qual uma série de ERO é gerada (Zhou et al., 2003; Green et al., 2003; Carvalho et al., 2002; Duarte et al., 2004); de facto, isto é bastante plausível se considerarmos que o aumento da temperatura condiciona a actividade de várias enzimas e desencadeia respostas imunológicas e inflamatórias que conseqüentemente aumentam o metabolismo. No que diz respeito à actividade da TPH, observou-se uma redução significativa no hipocampo, estriado e córtex frontal, apenas em animais hipertérmicos; nos animais com hipotermia, a actividade da TPH não foi alterada (Che et al. 1995) Isto indica também a possibilidade do envolvimento dos radicais livres na inactivação desta enzima, já que a formação de radicais livres pela MDMA é enfatizada pela hipotermia (Colado et al., 1999b).

Num estudo muito interessante desenvolvido pela equipa de Shankaran e colaboradores (2001) verificou-se que a administração simultânea de MDMA e ácido ascórbico (vitamina C), um conhecido antioxidante, para além de prevenir uma série de mudanças comportamentais conhecidas como o síndrome serotoninérgico (que a MDMA geralmente provoca) suprimiu também o efeito hipertérmico que lhe está geralmente associado. Estas evidências sugerem fortemente que a MDMA produz realmente stress oxidativo nos neurónios do sistema serotoninérgico e que este stress oxidativo está directamente envolvido nos efeitos comportamentais e fisiológicos induzidos por esta substância. A maioria destes resultados provêm do modelo animal, contudo, foram recentemente confirmados no modelo humano. De facto, a equipa de Zhou e colaboradores (2003) conseguiu mostrar que o abuso de MDMA pode induzir stress oxidativo e potenciar os danos causados pelos radicais livres, num estudo com 120 consumidores regulares de MDMA.

O potencial neurotóxico da MDMA tem levantado sérias preocupações, até porque, tal como se referiu anteriormente, são cada vez mais os jovens interessados em experimentar esta substância pela primeira vez.

A hiponatremia é uma outra condição que embora não esteja exclusivamente ligada ao consumo de drogas, tem sido frequentemente referida nos casos de toxicidade induzida pela ecstasy. Os sintomas iniciais, independentemente da sua origem, incluem náuseas, vômitos e tremores musculares (Traub et al., 2002); o decréscimo das concentrações iónicas de sódio no serum cerebral, que se verifica ao fim de algumas horas, pode mesmo levar há formação de um edema, com o aparecimento simultâneo de sinais ou sintomas semelhantes aos da epilepsia, (provocados pela compressão do cérebro e cerebelo) (Traub et al., 2002). Nestes casos as consequências são muitas vezes trágicas (Traub et al., 2002) e a morte pode surgir por paragem cardíaca ou respiratória (Kalant, 2002). Os factores etiológicos que levam a situações de hiponatremia não estão ainda claros, particularmente quando estas situações estão associadas ao consumo de MDMA (Traub et al., 2002). Alguns investigadores avançaram com a hipótese de que a hiponatremia associada à MDMA poderia resultar das grandes quantidades de água ingeridas sob os efeitos agudos desta droga (Kalant, 2002; Budisavljevic et al., 2003), numa tentativa (por parte dos consumidores) de evitar o aumento da temperatura corporal geralmente experimentado após a sua ingestão. Estes casos de hiponatremia, em que há uma grande reposição de água (ou outros líquidos hipotónicos) logo após uma perda acentuada de líquidos e electrólitos, são geralmente diagnosticados como hiponatremia hipovolémica (Traub et al., 2002) e, de facto, há muitos relatos de ocorrência de hiponatremia associada à MDMA em que se refere o consumo de grandes quantidades de água (Parr et al., 1997; O'Connor et al., 1999; Magee et al., 1998; Budisavljevic et al., 2003). Por outro lado, sabe-se que a secreção inapropriada da hormona pituitária anti-diurética (ADH) (que leva à retenção de água nos rins) leva também a situações de hiponatremia, geralmente diagnosticadas como hiponatremia euvolemica, embora alguns autores considerem que estes casos são menos frequentes (Satchell e Connaughton, 1994; Holden e Jackson, 1996, para referências ver Kalant, 2002). No entanto, há actualmente várias linhas de evidências que suportam a teoria de que os casos de hiponatremia induzidos pela MDMA podem resultar da libertação inapropriada da ADH (Henry et al., 1998; Traub et al., 2002; Sue

et al., 2002; Hartung et al., 2002; Budisavljevic et al., 2003). Sabe-se que a secreção e libertação de ADH é mediada pela serotonina (Brownfield et al., 1988) cuja recaptação, é, por sua vez, condicionada pela libertação inapropriada desta hormona (Kirchner et al., 1998). Investigações laboratoriais mostram que a administração de MDMA provoca um aumento nos níveis de ADH circulantes (Henry et al., 1998; State et al., 2001) e a equipa de Fallon et al (2002) observou também que a libertação desta hormona é mediada pelos metabolitos catecólicos da MDMA, em especial pela HMMA (que mostrou um maior potencial na libertação da ADH do que a própria MDMA). Por outro lado, há relatórios de casos hospitalares referentes a hiponatremia induzida pela MDMA que documentam níveis elevados de ADH (Holden e Jackson, 1996; Ajaelo et al., 1998; Henry et al., 1998; Budisavljevic et al., 2003). Vários registos mostram também que os casos de hiponatremia associados à ecstasy podem ocorrer com doses muito baixas (meia pastilha por exemplo) (Henry et al., 1998; Hartung et al., 2002) e que embora a maioria dos casos ocorra após ingestão obsessiva de água (Budisavljevic et al., 2003), isto nem sempre se verifica (Traub et al., 2002). Existem muitos relatórios que referem, de facto, a ocorrência de hiponatremia associada à MDMA (Hartung et al., 2002; Yuh-Mou et al., 2002; Zenenberg et al., 2000; Sharma e Nelson, 2000; Milroy et al., 1996; Williams et al., 1998; Henry et al., 1998; Kessel, 1994; Magee et al., 1998; Matthai et al., 1996; Maxwell et al., 1993; O'Connor et al., 1999; Parr et al., 1997) particularmente em situações cujo consumo de ecstasy é regular (Kalant, 2002).

2.7.3 Toxicidade hepática

Outra das situações habitualmente referidas nos registos clínicos de toxicidade severa induzida pela ecstasy é a ocorrência de icterícia e danos no tecido hepático. O mecanismo responsável por esta ocorrência ainda não está completamente esclarecido; alguns autores sugerem a possibilidade de uma reacção alérgica à droga ou a ocorrência de uma contaminação com outras substâncias (Green et al., 2003). Outros, consideram que a hipertermia tem um

papel importante neste efeito (Andreu et al., 1998; Jones e Simpson, 1999; Carvalho et al., 2001), partindo dos resultados alcançados no modelo animal que indicam que a MDMA produz danos no tecido hepático de ratinhos e que este efeito está dependente da temperatura (Carvalho et al., 2002; Montiel-Duarte et al., 2002). No entanto, vários estudos *in vitro* mostram que a MDMA por si só pode danificar as células hepáticas (Carvalho et al., 2004a; Carvalho et al., 2004b; Green et al., 2003; Jerome e Baggott, 2001; Carvalho et al., 2001) pelo que a explicação mais provável está relacionada com os padrões metabólicos pelos quais a droga é absorvida e excretada (Carvalho et al., 2004b; Kalant, 2002) mais propriamente com a formação de espécies que são altamente reactivas com a glutathione (Carvalho et al., 2004a; Carvalho et al., 2004b; Jones e Simpson, 1999). De facto, sabe-se que um acentuado decréscimo nos níveis da glutathione reduzida nas células permite uma série de mudanças bioquímicas relacionadas com o metabolismo do cálcio que podem resultar na morte celular (Hiramatsu et al., 1990; Carvalho et al., 2001; Magalhães et al., 2004; Carvalho et al., 2004a). Por outro lado, a perda de apetite, normalmente associada ao consumo de MDMA, pode levar à diminuição da ingestão de substâncias antioxidantes (como o ácido ascórbico e a cisteína) o que acelera a ocorrência de stress oxidativo e hepatotoxicidade (Carvalho et al., 2004b).

O quadro clínico destas situações é variado (Núñez et al., 2002) mas geralmente assemelha-se ao de uma hepatite vírica (icterícia ou amarelamento cutâneo, maior susceptibilidade a hemorragias, hepatomegalia, aumento da actividade das enzimas hepáticas no plasma) pelo que não se associa logo ao abuso de MDMA. No entanto, em consumidores crónicos desta substância, as crises podem ocorrer com muita frequência (Gorard et al., 1992; Shearman et al., 1992; Fidler et al., 1996; Andreu et al., 1998; Jones e Simpson, 1999) o que leva mesmo alguns autores a alertar que em qualquer caso de hepatite aguda recorrente num indivíduo jovem, o consumo de MDMA deve ser visto como uma possível causa (Henry et al., 1992; Andreu et al., 1998).

Em alguns casos, o quadro clínico pode progredir rapidamente e revelar-se fulminante, provocando a morte, a não ser que o indivíduo receba um

transplante de fígado atempadamente (Henry et al., 1992; Kalant, 2002; Caballero et al., 2002). Em graus intermédios de severidade pode haver um período de lenta recuperação, mas a fibrose no fígado deverá ser permanente (Khakoo et al., 1995). Numa revisão de uma série de 10 transplantes relacionados com o consumo de ecstasy, 4 indivíduos morreram e 6 conseguiram recuperar, embora alguns apenas parcialmente (Brauer et al., 1997).

2.7.4 Rabdomiólise e nefrotoxicidade

Embora o termo rabdomiólise se refira apenas, em sentido estrito, à dissolução da membrana da fibra muscular (o sarcolema), é também geralmente utilizado para referir um quadro de sintomas clínicos e laboratoriais que resultam de dano no músculo esquelético e da consequente libertação de componentes das fibras musculares, potencialmente tóxicos, na corrente sanguínea (Line e Rust, 1995; Vanholder et al., 2000; Warren et al., 2002; Allison e Bedsole, 2003). A severidade com que se apresenta é muito variável, podendo ir desde uma elevação assintomática do número de enzimas musculares até complicações graves que envolvem risco de vida, como as provocadas por elevações enzimáticas extremas, distúrbios no balanço electrolítico ou falha renal aguda (Poels e Gabreels, 1993; Allison e Bedsole, 2003).

No Homem, a ocorrência de rabdomiólise é normalmente detectada pela conjugação de três características: dores, fraqueza muscular e urina acastanhada (mioglobinúria) (Knochel, 1981; Gabow et al., 1982; Thomas e Ibels, 1985). A nível estrutural observam-se danos severos no tecido muscular, incluindo entumescimento mitocondrial e edema celular, perdas estruturais, infiltração de células inflamatórias, quebra das membranas com consequente passagem de muitos constituintes para a corrente sanguínea e necrose das fibras (Behan et al., 2000). A mioglobinúria resulta da libertação de mioglobina para o fluído extracelular, a qual entra em circulação acabando por ser filtrada no rim e excretada na urina (Allison e Bedsole, 2003); no entanto, esta proteína é também tóxica para o próprio rim e pode induzir casos de insuficiência renal

graves, que são mesmo apontados como uma das mais sérias complicações da rabdomiólise (Zager, 1996; Nielsen e Mazzone, 1999; Sauret et al., 2002). Revisões dos registos clínicos realizadas ainda nos anos 70 afirmavam que cerca de 5%-25% dos casos de falha renal aguda resultavam de situações de rabdomiólise (Grossman et al., 1974; Kiely e Kiely, 1976) e relatórios posteriores apontavam para que 10 a 40% dos pacientes com rabdomiólise desenvolvessem falhas renais agudas (Gabow et al., 1982; Ward, 1888). Assim e apesar de muitos casos de falha renal resultarem de dano muscular, o grau de severidade pode obrigar a hemodiálise. Nos casos extremos que envolvem necrose muscular é necessário remover cirúrgicamente o tecido muscular necrosado, o que pode afectar de forma permanente a locomoção ou as actividades diárias (Kalant, 2002).

O aumento plasmático de enzimas existentes no sarcoplasma (CK e GOT) e de constituintes como a creatinina, potássio e difosfato de adenosina são outros importantes indicadores da ocorrência de rabdomiólise (Kendrick et al, 1977; Karch, 1993). Alguns autores consideram que valores a partir de cinco vezes o nível normal de creatina quinase (CK) indicam rabdomiólise (Y-T e Johnston, 2000) outros, consideram concentrações entre 1000 a 10000 IU/L (Allison e Bedsole, 2003). Estes valores podem também ser atingidos como resultado de enfarte de miocárdio, que embora indique dano no músculo cardíaco, não se considera dentro do quadro de rabdomiólise (que se refere exclusivamente ao músculo esquelético). Assim, para além das concentrações plasmáticas, a identificação do estado patológico de rabdomiólise é geralmente feita através da actividade sanguínea da CK (Duarte et al., 2004). Embora de uma forma geral se considere que a severidade da rabdomiólise está correlacionada com a magnitude da elevação da CK, ainda não há estudos que o demonstrem claramente (Allison e Bedsole, 2003).

A maioria dos casos de rabdomiólise resultam de trauma (Allison e Bedsole, 2003), actividade muscular excessiva (Knochel, 1990; Line e Rust, 1995; Zager, 1996) ou defeitos congénitos em enzimas musculares (Tonin et al., 1990; Poels e Gabriels, 1993). Os casos associados a actividade muscular excessiva são superiores em indivíduos não treinados que se exercitam em

ambientes quentes (Milne, 1988; Sinert et al., 1994) e ocorrem quando a agressão à homeostasia do músculo não pode ser compensada pelos processos fisiológicos intrínsecos e extrínsecos às fibras.

No entanto, há outros factores etiológicos envolvidos cuja associação a casos de rabdomiólise é menos óbvia; dentro destes, destacam-se o efeito de drogas e toxinas, casos de hipoxia muscular, desordens metabólicas e endócrinas, infecções, alterações da temperatura e/ou uma conjugação de vários destes factores (Allison e Bedsole, 2003). Os casos de rabdomiólise induzidos por drogas eram pouco referidos até há alguns anos atrás mas o aparecimento e utilização de drogas e fármacos mais potentes fez aumentar o número de casos (Larbi, 1997; Jermain e Crismon, 1992; Y-T e Johnston, 2000). Dentro das drogas, incluem-se algumas de consumo ilícito e outras sujeitas a prescrição médica (Allison e Bedsole, 2003); as toxinas referem-se a venenos metabólicos como cianeto, mercúrio ou selénio, herbicidas ou as libertadas em picadas de insectos ou répteis (Curry e col., 1989). Há um grande número de drogas que induzem rabdomiólise, o que leva mesmo alguns autores a assumir que qualquer droga que directa ou indirectamente impeça a produção ou utilização do ATP pelo músculo esquelético esteja na sua origem (Knochel, 1981; Kakulas, 1981). Os agentes psicotrópicos, o álcool e outros depressores do sistema nervoso central (SNC) são os que se encontram mais frequentemente associados à rabdomiólise; no entanto, estados de hipocalémia, hiponatremia, hipernatremia, depleção de fósforo e magnésio, hipotermia ou hipertermia, acidose ou hipertonia facilitam a sua ocorrência (Larbi, 1997).

A revisão da literatura descreve casos de rabdomiólise provocados pelo abuso de álcool (Song e Rubin, 1972; Haller e Drachman, 1980; cit. Allison e Bedsole, 2003; Victor, 1986) e o alcoolismo é apontado como um factor de risco para a sua ocorrência (Haller e Knochel, 1984; Carvalho et al., 2002; Odeh, 1991); a cocaína (Curry et al., 1989; Welch et al., 1991; Ahijado et al., 1990), a heroína (Schwartzfarb et al., 1977; De Gans et al., 1985), a metadona (Weston et al., 1986), a ecstasy (Walubo e Seger, 1999; Alvarez et al., 2002) e outras anfetaminas (Kemdrick et al., 1977) são também substâncias referidas

(Knochel, 1993). Os mecanismos envolvidos variam com o tipo de droga e são em muitos casos multifactoriais: podem resultar de uma acção directa por drogas miotóxicas, que afectam a produção/utilização do ATP; ou de uma acção indirecta, que potencia a ocorrência de isquemia muscular. Nos casos em que se suspeita de uma acção indirecta associada ao consumo de drogas, a isquemia muscular pode resultar de convulsões ou da compressão muscular local (que ocorre frequentemente em estados comatosos após *overdose*) visto que, ambas se referem a situações prolongadas de hipotensão, hipoperfusão e hipoxia que levam há distribuição desadequada de oxigénio e nutrientes nos tecidos (Larbi, 1997; Curry et al., 1989; Jermain e Crismon, 1992; Knochel, 1993). Relativamente às diferentes substâncias investigadas, o álcool e a cocaína enquadram-se no grupo de drogas miotóxicas (Larbi, 1997; Allison e Bedsole, 2003); por outro lado, os agentes anestésicos e outras drogas que afectam o SNC (como narcóticos, antidepressivos, antihistamínicos e barticúritos) induzem rabdomiólise pela compressão local devido a imobilização prolongada (Nicholls et al., 1982; Shields et al., 1986; Penn et al., 1972). As drogas psicotrópicas (como o LSD) ou as simpatomiméticas, que induzem delírio, agitação ou compressões musculares involuntárias, levam ao aumento do consumo de ATP e, possivelmente, ao esvaziamento das suas reservas (Larbi, 1997). A hipertermia também aumenta as necessidades energéticas do músculo, contribuindo para o seu dano (Larbi, 1997). No caso da cocaína e da ecstasy, a rabdomiólise parece ser parcialmente induzida através da hipertermia (Skjoto e Reivam, 1979; Walubo e Seger, 1999; Alvarez, 2002). A cocaína produz ainda um síndrome semelhante ao síndrome neuroléptico maligno (também conhecido como Hipertermia Maligna) (Kolsten e Kleber, 1978) associado a distonia intermitente, alternando com períodos de agitação, o que aumenta ainda mais as necessidades de ATP (Warren et al., 2002). Nos casos de abuso de outras anfetaminas, a ocorrência de rabdomiólise parece ser provocada pela conjugação de factores como exercício muscular vigoroso, hipermetabolismo celular, diminuição da perfusão muscular, coagulopatia, hipotensão e hipertermia (Kendrick et al., 1977; Henry et al., 1992).

O mecanismo de dano sarcolemal induzido por drogas foi descrito por Knochel (1993) e Armstrong e colaboradores (1991) em artigos de revisão. Segundo estes autores, observa-se a activação da fosfolípase A que induz uma alteração da viscosidade do sarcolema, aumentando a sua permeabilidade; conseqüentemente, tanto a saída do conteúdo intracelular como o aumento da entrada de iões sódio (Na^+) na fibra muscular fica facilitada. Este incremento intracelular da concentração de Na^+ activa as bombas transportadoras de sódio e potássio, num processo que requer energia, podendo mesmo reverter num esgotamento das reservas de ATP; o resultado é a alteração dos processos de transporte. Por outro lado, o incremento do sódio conduz também a uma acumulação intracelular da concentração de iões cálcio (Ca^{++}), o que activa as proteases neutras (cálcico-dependentes) localizadas no interior da célula, aumentando o dano (Armstrong et al., 1991). Na realidade, os investigadores sugerem que independentemente do mecanismo envolvido, o padrão final é comum: o aumento da concentração intracelular do ião sódio leva a um aumento descontrolado da concentração intracelular do ião cálcio, o que incrementa a actividade das enzimas proteolíticas e conduz à destruição das estruturas intracelulares (Armstrong et al., 1991; Warren et al., 2002).

A rabdomiólise é uma condição frequentemente observada em algumas unidades de cuidados intensivos e é um dos efeitos adversos da ecstasy (Cunningham, 1997; Jermain e Crismon, 1992; Kendrick et al., 1977; Screatton et al., 1992). Há muitos relatórios que referem a sua ocorrência, bem como a de coagulação intravascular disseminada, hipotermia e falha renal aguda após o consumo de MDMA (Brown e Osterloh, 1987; Chadwick et al., 1991; Campkin e Davies, 1992; Screatton et al., 1992; Henry et al., 1992; Walubo e Seger, 1999). No entanto, a incidência de casos de rabdomiólise induzidos por drogas permanece desconhecida, pois na maioria das situações não se elaboram relatórios dessas ocorrências. O mesmo acontece para as taxas de mortalidade.

2.7.5 Hipertermia e toxicidade associada

A hipertermia é o efeito adverso mais vulgarmente associado à toxicidade severa da MDMA, tanto em roedores como em humanos e é também considerado o mais perigoso, já que está associado directa ou indirectamente a quase todos os casos de toxicidade induzida pelo seu consumo (Milroy et al., 1996; Cunnigham, 1997; Carvalho et al., 2001; Mechan et al., 2002; Greene et al., 2003; Alvarez et al., 2002; Zhou et al., 2003). Caracteriza-se por uma acentuada elevação da temperatura corporal que pode despoletar uma série de acontecimentos interrelacionados, semelhante ao que ocorre num golpe de calor, com efeitos degenerativos em vários tecidos e órgãos (Ginsberg et al., 1970). Dentro deste padrão hiperpirético de intoxicação referem-se situações de rabdomiólise, mioglobínúria, falha renal, danos hepáticos e coagulopatia intravascular disseminada (Henry et al., 1992; McCann et al., 1996; Walubo e Seger, 1999; Kalant, 2002; Green et al., 2003); dados recentes mostram também que a elevação da temperatura provoca um aumento na neurotoxicidade (Malberg e Seiden, 1998; O'Loinsigh et al., 2001; Green et al., 2004). De facto, sabe-se que o abuso de MDMA pode desencadear hipertermia, e que esta agrava os seus efeitos tóxicos directos (Carvalho et al., 2002; Carvalho et al., 2004; Beitia et al., 2000; Colado et al., 1995; Broening et al., 1995; Colado et al., 1999a; Colado et al., 1999b; O'Shea e col, 1998; Yeh, 1997; Colado et al., 1997; Mechan et al., 2002).

Como se referiu anteriormente, nos casos de rabdomiólise associados a MDMA podem-se considerar dois mecanismos de lesão: a acção tóxica directa da droga sobre os tecidos e/ou o esforço físico prolongado, durante as "maratonas" de dança que lhes estão vulgarmente associadas. Ora, sabe-se que a hipertermia aumenta as necessidades energéticas do músculo contribuindo para o aumento do dano muscular (Larbi, 1997).

A libertação das catecolaminas nestas condições de hiperpirexia, associadas à libertação muscular de CK, creatinina e de fosfato de adenosina decorrentes da rabdomiólise podem originar agregação plaquetária (Kendrick et al, 1977) e provocar fibrinólise excessiva (Kendrick et al, 1977; Terada et al, 1988). Por

outro lado, a acidose metabólica (muito frequente neste tipo de ocorrências) promove a degradação da mioglobina, e tem sido já observado que o heme férrico daí resultante tem efeitos tóxicos no tecido renal (David, 2000). O conjunto destes factores acaba por induzir um estado de coagulação intravascular disseminada, que, para além de contribuir para a nefrotoxicidade (Kendrick et al., 1977) pode levar à obstrução de muitos destes pequenos vasos em todo o corpo e conseqüentemente, a microenfartes. Como o fibrinogénio, as plaquetas e outros factores de coagulação são utilizados neste processo, a capacidade coagulante normal do sangue fica reduzida e as hemorragias são muito frequentes.

A alta temperatura corporal ou os distúrbios metabólicos resultantes, podem dar origem a vários graus de danos hepáticos, que são normalmente secundários mas podem agravar a hepatotoxicidade primária da droga quando as duas condições acontecem em simultâneo (Kalant, 2002).

Julga-se que a razão pela qual a hipertermia potencia o aparecimento de diversos tipos de toxicidade está relacionada com o seu potencial para induzir stress oxidativo nos vários tecidos.

De facto, a etiologia da hipertermia associada ao consumo de ecstasy é substancialmente diferente da que está na base de uma patologia conhecida como Hipertermia Maligna (HM) ou Síndrome Neuroléptico Maligno, apesar das características sintomáticas (o rápido aumento da temperatura corporal associado a rigidez muscular), o mecanismo de actuação e alguns dos efeitos tóxicos associados (rabdomiólise, falha renal) serem equivalentes (Kozack e MacIntyre, 2001; Jurkat-Rott et al., 2000; Kalant, 2002; Green et al. 2003). A HM ocorre geralmente em indivíduos com predisposição genética e pode ser despoletada pela inalação de anestésicos, a administração de succinilcolina (um relaxante muscular) ou pela sobrecarga (stress) provocada pelo calor ou exercícios extremos (Jurkat-Rott et al., 2000; Kozack e MacIntyre, 2001). Nestas situações de HM, há uma libertação excessiva do ião cálcio do retículo sarcoplasmático para o sarcoplasma da célula muscular que provoca contracções musculares excessivas e sustentadas e a activação da glicogenólise e do metabolismo que, por sua vez, aumentam a produção de

calor e de lactato (Kozack e MacIntyre, 2001); isto acarreta uma elevação brusca no consumo de O₂ e produção de CO₂, levando à depleção do ATP e várias alterações sistémicas que culminam em situações de rigidez muscular, aumento da produção de calor e acidose (Moslehi et al., 1998; Jurkat-Rott et al., 2000). A taquicardia é frequente, a hipercalemia conduz a arritmias cardíacas e a rabdomiólise pode levar também a mioglobinúria e a falha renal (Jurkat-Rott et al., 2000; Vollenweider et al., 1998).

No caso da hipertermia induzida pela MDMA, o principal mecanismo responsável não parece estar ligado à libertação de cálcio, mas sim a uma acção directa da droga em vários sistemas. No entanto, os mecanismos biológicos fundamentais envolvidos na produção de calor e a sua progressão para estados hipertérmicos ainda não estão completamente esclarecidos (Sprague et al., 2003).

A acção directa da MDMA no centro termoregulador está hoje bem documentada e assumia-se, até há bem pouco tempo, que a hipertermia induzida pela MDMA resultava da libertação de serotonina e da consequente estimulação dos receptores serotoninérgicos envolvidos na termoregulação (Walubo e Seger, 1999; Shankaran e Gudelsky, 1999). Esta visão era apoiada por estudos que demonstravam o efeito hipertérmico a partir de outras substâncias que libertavam serotonina (Colado et al., 1993) e de que a utilização de antagonistas impediavam este efeito (Schmidt et al., 1990). No entanto, dois estudos recentes vieram contrariar esta perspectiva (Mechan et al. 2002; Sugimoto et al., 2001) pelo que se assume actualmente que a hipertermia induzida pela MDMA também resulta de uma acção mediada pela libertação da dopamina e da estimulação dos seus receptores D₁ (Green et al., 2003).

Os animais parecem ser extremamente sensíveis a este efeito; nestes, a MDMA parece exacerbar a temperatura ambiente – normalmente provoca hipertermia, mas nos casos em que o ambiente é frio observa-se uma diminuição da temperatura corporal dos ratinhos (Green et al., 2003). O valor de referência para desencadear respostas hipertérmicas ou hipotérmicas nestes animais parece estar entre os 20 e os 22°C (Gordon et al., 1991;

Malberg e Seiden, 1998; Schmidt et al., 1990). Para além da temperatura ambiente (Dafters, 1994; Marston et al., 1999; Dafters e Lynch, 1998) e do consumo de água (Dafters, 1995), o efeito hipertérmico em condições laboratoriais parece estar dependente da dose de MDMA administrada (O'Shea et al., 1998; Dafters, 1995) e do factor de aglomeração (isto é, o número de animais por gaiola) (McCann et al., 2000; Fantegrossi et al., 2003).

Investigações recentes sugerem que para além dos distúrbios agudos induzidos pela MDMA nas funções termoreguladoras do SNC, a activação do sistema nervoso simpático e as consequentes alterações no sistema sanguíneo podem também desempenhar um papel importante na produção e redistribuição do calor (Keney e Johnson, 1992; Powers e Howley, 2000).

Sabe-se que o aumento da actividade motora acompanhado por um estado hipermetabólico do músculo esquelético origina um aumento da temperatura corporal (Saboisky et al., 2003; Sawka e Wenger, 1988) especialmente quando a perda de calor através da pele está inibida pela vasoconstrição periférica induzida pelas catecolaminas (Karch, 1993). Pedersen e Blessing (2001) demonstraram este mesmo efeito (de vasoconstrição e aumento da temperatura central) induzido pela administração de MDMA; no entanto, mostraram também que a anulação do sistema nervoso simpático apenas atenuava em parte a resposta hipertérmica observada. Fernandez et al. (2002) obtiveram resultados semelhantes com o bloqueamento de gânglios do sistema nervoso autónomo (SNA). Em conjunto, estes estudos sugerem que a resposta hipertérmica à MDMA envolve mais do que a mera activação do SNS e os desvios da corrente sanguínea, o que fez com que alguns investigadores se debruçassem no papel da hormona da tiroide, já que é o primeiro factor endócrino a intervir na regulação do metabolismo e da produção de calor. Efectivamente, os resultados obtidos mostram que a MDMA leva a aumento acentuado dos níveis plasmáticos da hormona tiroideia T4 (Gerra et al., 2003). Deve-se considerar que, até à data, a pesquisa sobre as alterações de temperatura provocadas pela MDMA focavam-se essencialmente na medição exclusiva da temperatura rectal, o que inadvertidamente levou muitos investigadores a descurar a produção de calor noutros tecidos ou locais. A

utilização de aparelhos que permitem medir a temperatura central e a temperatura do músculo esquelético permitiu observar que os antagonistas adrenérgicos $\alpha 1$ e $\beta 3$ atenuavam de forma distinta a hipertermia de acordo com o tecido examinado, suportando a noção de que a resposta hipertérmica é heterogénea e pode resultar da produção de calor e do diferencial de perfusão nos múltiplos tecidos (Sprague et al., 2003).

Sabe-se há já vários anos que a regulação da temperatura corporal nos mamíferos de pequenas dimensões depende da acção de proteínas desacopuladoras mitocondriais, mais precisamente da UCP-1, enquanto que nos humanos adultos este aumento se faz essencialmente pela partilha de calor. Esta molécula quebra a cadeia de produção de ATP que ocorre na mitocôndria e o calor resultante permite que os animais sobrevivam. Pensava-se que os humanos não possuíam estas moléculas até terem sido identificadas a UCP-2 (Fleury et al., 1997) e a UCP-3 (Vidal-Puig et al., 1997) no entanto, a sua ligação à produção de calor não estava demonstrada. A equipa de Sprague e Mills decidiu então verificar como é que ratinhos normais e ratinhos com depleção da UCP-3 respondiam à administração de doses elevadas de ecstasy e verificaram de forma algo surpreendente, que enquanto os segundos sobreviviam bem (com uma ligeira subida de temperatura), o grupo de ratinhos normais sofria um forte aumento da temperatura que acabava por ser letal (Mills et al., 2003). Estudos subsequentes pela mesma equipa utilizaram ratinhos com um bloqueio nos sinais celulares que induzem a produção de proteínas desacopuladoras e ratos sem a glândula da tiróide (que também está envolvida na sua produção). Os resultados foram semelhantes; apesar da administração de ecstasy não se verificou um aumento na temperatura nestes animais (Mills et al., 2003).

Concluiu-se que, de facto, o calor não partilhado, associado à acção das proteínas desacopuladoras mitocondriais, pode estar envolvido no aumento da temperatura após consumo de MDMA (Sprague et al., 2003; Mills et al., 2003).

2.8 Mortalidade

Todas as formas severas de toxicidade descritas acima são capazes de se revelar fatais; no entanto, há ainda outros casos descritos na literatura associados ao consumo de MDMA. Os suicídios (Iwersen e Schmoldt, 1996; Arimany et al., 1998) ocorrem geralmente em consumidores regulares após estados de depressão prolongados; em algumas das situações, em que se recorre a *overdose*, a ecstasy é também a substância utilizada. Há também referência a acidentes bizarros, nem sempre envolvendo veículos, e que ocorrem como resultado de comportamentos arriscados durante o efeito agudo da droga (Dowling et al., 1987; Henry et al., 1992; Hooft e Van der Voorde, 1994; Drummer et al., 2003). A equipa de Shifano et al. (2003), apresentou o que até hoje foi considerada a revisão com o maior número de casos descritos: 202 mortes associadas a ecstasy em Inglaterra e País de Gales, entre Agosto de 1996 e Abril de 2002. O relatório refere que o número de mortes aumentou de ano para ano, e que 3 em cada 4 vítimas tinham menos de 29 anos de idade.

Na revisão dos casos fatais associados ao consumo de ecstasy efectuada por Kalant (2002), verifica-se que na sua maioria, estão relacionados com o consumo de MDMA; mas existem também referências a outras anfetaminas, ao MDA, MDEA, MDBD e outros derivados, para enfatizar o facto das fatalidades dependerem de mecanismos que são comuns às anfetaminas e não apenas específicos da ecstasy. Em grande parte dos casos, não é atribuída uma causa primária à morte dos sujeitos, por dados insuficientes. No entanto, das 87 mortes consideradas pelo autor, envolvendo ecstasy ou derivados, oito resultam de problemas cardiovasculares (incluindo AVC), quatro, de danos hepáticos, nove, de casos de toxicidade cerebral (incluindo hiponatremia), catorze de acidentes ou suicídios e trinta de hipertermia.

O autor salienta ainda que as descrições na literatura e nos relatórios dificilmente correspondem à realidade, porque nem todos os médicos publicam este tipo de casos e refere alguns exemplos: Lora-Tamayo e colaboradores apresentaram dados sobre 16 fatalidades que envolveram MDMA, MDA ou

MDEA num período de 2 anos num laboratório de Madrid pertencente ao Instituto Espanhol de Toxicologia, que nunca haviam sido publicados na literatura médica internacional (Lora-Tamayo et al., 1997). White e colaboradores (1997) apontaram a existência de 12 mortes provocadas por ecstasy na Austrália entre 1995 e 1997, embora apenas 6 tenham sido reportadas .

Muitos dos casos fatais ou de toxicidade severa envolveram níveis sanguíneos entre os 0,5mg/L a 10mg/L, isto é, cerca de 40 vezes superior à dose geralmente consumida. No entanto, há também relatos de níveis muito inferiores, como 0,11-0,55mg/L (Raikos et al., 2002) que é apenas ligeiramente acima da dose normal utilizada. Este é um aspecto muito importante, pois sugere que o grau com que as complicações afectam um determinado indivíduo estão também dependentes de factores ambientais para além da dosagem.

3. MATERIAL E MÉTODOS

A investigação foi realizada após a aprovação do Comité de Ética do Hospital Geral de S. João (HGSJ).

A amostra foi constituída por 7 voluntários de ambos os sexos, 2 do sexo feminino e 5 do masculino, com idades compreendidas entre os 23 e os 30 anos. Todos os elementos possuem formação universitária e incluem as saídas nocturnas no seu estilo de vida (embora a frequência e os locais de diversão não sejam os mesmos); todos foram informados sobre os perigos do consumo da ecstasy e todos se voluntariaram para participar no estudo e disponibilizar os dados motivados pela sua curiosidade científica.

Para efeitos de investigação, consideram-se os indivíduos em 2 grupos: um grupo experimental, de consumidores habituais de MDMA (Gmdma, n=3); e, um Grupo Controlo (Gc, n=4) de não consumidores de drogas de abuso, que na altura do protocolo experimental não estavam sujeitos a qualquer fármaco ou medicação.

Os 3 indivíduos do grupo MDMA são do sexo masculino e apresentam história de consumo regular de ecstasy e/ou drogas relacionadas, com um consumo estimado ao longo da vida superior a 50 ocasiões. Dos 4 indivíduos do grupo controlo, 2 são do sexo feminino (e 2 do masculino) e nenhum apresenta qualquer história de consumo deste tipo de substâncias.

A aquisição das doses, a frequência e os tempos de ingestão de MDMA ficaram à responsabilidade e ao critério de cada um dos sujeitos do grupo experimental.

	idade	género	Peso(kg)	Consumo de MDMA ao longo de vida
Gcontrolo (n=4)	24,0±1,83	F=2; M=2	59,0±6,2	-
Gmdma (n=3)	29,3±1,15	M=3	67,7±11	≥50: n=2 20<x<50: n=1

Quadro1-caracterização da amostra (média ± desvio-padrão)

O estudo foi realizado durante o Festival *Hype@Meco*, na Herdade da Cabeça Branca, com início às 18h de 10 Julho até às 7h da manhã do dia seguinte (11 julho). O protocolo experimental desenrolou-se em 4 momentos de avaliação, previamente combinados com os elementos da amostra; estes comprometeram-se a estar presentes às horas combinadas e estiveram completamente livres durante o resto do tempo.

O primeiro encontro (M0) fez-se ainda no exterior do recinto; foram colocados os acelerómetros e recolhidas as primeiras medições de temperatura e FC. Os outros momentos de avaliação (M1, M2 e M3) decorreram às 0.30h, 3.30h e 6.30h, respectivamente; em todos se fez o registo da temperatura e da FC e de alguns parâmetros qualitativos relacionados com o estado dos sujeitos.

Os acelerómetros Actigraph foram colocados de acordo com as instruções dadas pelo fabricante: presos firmemente à cintura com o cinto elástico, do lado



Figura 2 - Actigraph
MTI WAM 7164

contrário ao da mão dominante e com o número de identificação voltado para cima. Todos os indivíduos foram informados acerca da utilidade dos aparelhos e dos cuidados com a sua utilização, pelo que foram alertados a não mover o objecto nem a permitir qualquer contacto com a água.

Nesta investigação utilizaram-se 7 acelerómetros Actigraph MTI modelo "WAM 7164", com os respectivos cintos elásticos e 1 interface "Reader Interface Unit" (RIU) para estabelecer a ligação dos aparelhos ao computador.

A temperatura corporal foi retirada no meato acústico externo, com um termómetro digital (Omron Gentle Temp) e registada a média de 2 medições para cada indivíduo; caso a diferença entre os valores registados fosse superior a 0,2º graus, efectuava-se uma terceira medição e registava-se o valor médio das 3 medições.

A frequência cardíaca foi medida pela investigadora através da palpação da artéria radial durante 10 segundos.



Figura 3
- omron MC-509

A recolha dos acelerómetros e os últimos registos relativamente à descrição das substâncias consumidas pelo grupo experimental, bem como das respectivas vias da administração, foi efectuada às 7.00h. A dose de MDMA, de um grama (1g) em pó, foi diluído numa garrafa de água de 0,5 litros e consumido ao longo da noite; dois dos indivíduos admitiram ter consumido ainda mais meia (1/2) pastilha, adquirida já dentro do recinto. O consumo de álcool não ultrapassou 1 ou 2 cervejas de 20 centilitros (cl) para todos os elementos da amostra.

Para observar a evolução da actividade física dos elementos da amostra ao longo da noite, os counts de actividade minuto a minuto (*counts min⁻¹*) foram somados e transformados em counts por hora (*counts h⁻¹*).

Os minutos de actividade despendidos por cada indivíduo nos diferentes níveis de intensidade (determinados pelo software do Actigraph) foram somados para cada hora e contabilizados em 3 categorias: actividade ligeira; actividade moderada, e; actividade vigorosa e muito vigorosa. Calculou-se então a percentagem de tempo total despendida em cada uma das categorias.

Após esta primeira fase, procedeu-se à análise dos dados de acordo com os 2 grupos da amostra (Grupo MDMA e Grupo controlo).

O estudo exploratório dos dados foi utilizado para obter o resumo das distribuições e detectar eventuais situações anómalas.

A média e o desvio padrão foram as medidas estatísticas utilizadas para a descrição de todas as variáveis em estudo.

A análise da diferença entre as médias obtidas nos 2 grupos da amostra foi realizada após o teste de Shapiro-Wilk (para $n < 50$) para saber se as variáveis em estudo poderiam ser sujeitas a um tratamento estatístico paramétrico. Como esta hipótese não se confirmou, optou-se pela utilização de testes não paramétricos - o teste de Mann-Whitney foi utilizado para observar se as diferenças entre grupos eram ou não estatisticamente significativas; a análise

das diferenças intragrupo foi feita a partir do teste de Wilcoxon (*Wilcoxon Signed Ranks*).

Os programas estatísticos utilizados na análise dos dados foram o *Microsoft Excel 2000* e o SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 11.5 *for Windows*.

O nível de significância foi colocado a 5% ($p \leq 0,05$).

4. Resultados

4.1 actividade fisica

. total de tempo monitorizado

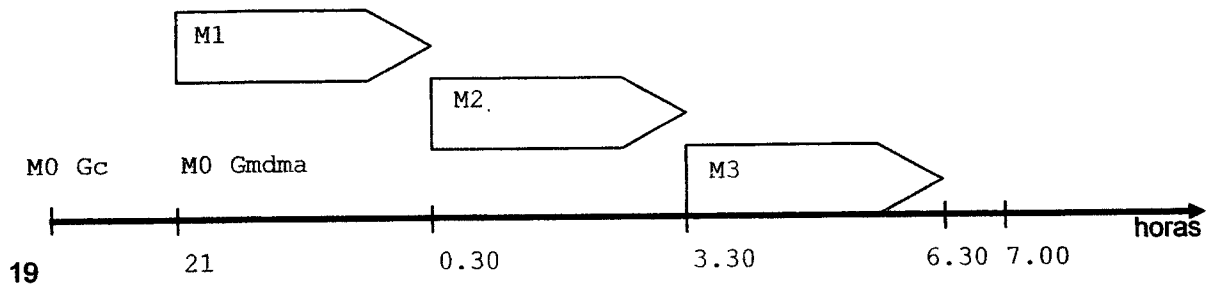


Figura 4 – cronograma do protocolo realizado

A colocação dos acelerómetros foi feita mais cedo nos indivíduos do Grupo Controlo, mas os counts foram contabilizados apenas a partir do momento em que todos os indivíduos do Grupo MDMA tinham o seu acelerómetro colocado, isto é, a partir das 21 horas. Assim, o período total de tempo considerado neste estudo está compreendido entre as 21 horas do dia 10 de Julho e as 7 horas da manhã seguinte, o que perfaz 10 horas de monitorização.

O cronograma permite observar que o primeiro encontro (M0) foi feito a horas diferentes no Grupo Controlo e no Grupo MDMA, às 19 e 21 horas respectivamente; os três outros momentos de avaliação previstos no protocolo (M1, M2 e M3) decorreram simultaneamente em ambos os grupos; os acelerómetros foram recolhidos 30 minutos após M3. Pode-se inferir também que o número de minutos até M1 (210') é superior ao número de minutos até M2 e de M2 até M3(180').

. volume de actividade física

Quadro 2 - Total counts por momento de avaliação(média±desvio padrão)

		M1	M2	M3
Gcontrolo	média	200104,25	73018,25	170542,75
	Sd	±102056,87	±21609,89	±33747,80
Gmdma	média	127237,67	102402,67	137202,33
	Sd	±26147,95	±21767,93	±18786,76

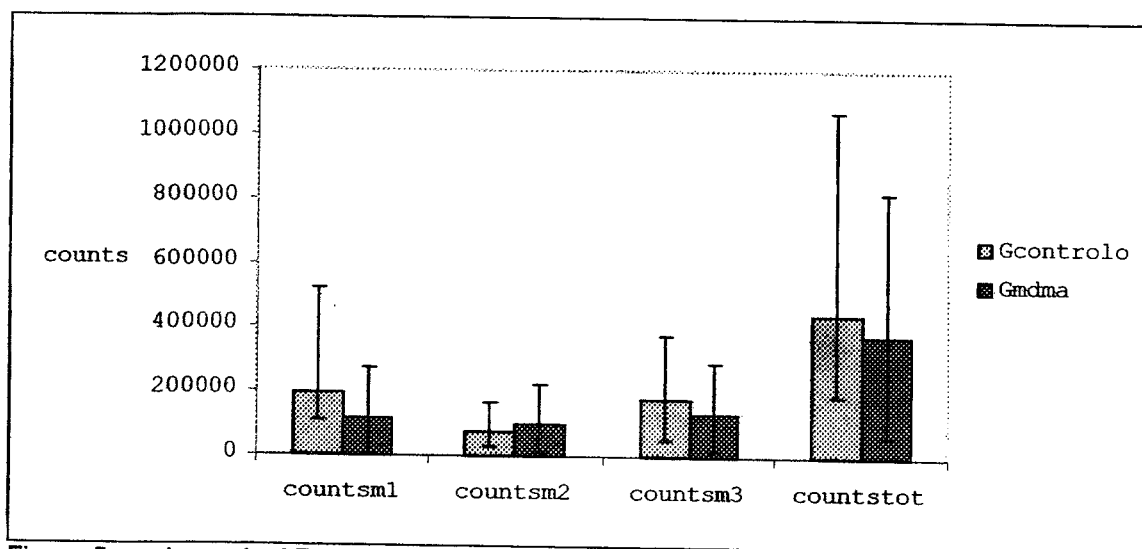


Figura 5 - volume de AF (mediana ±valores extremos) nos vários momentos de avaliação e valores totais

O quadro 2 indica a média e o desvio padrão da quantidade total de actividade Física ajustada ao tempo de monitorização (counts.min-1); o gráfico assinala a mediana, bem como o valor mínimo e máximo observados em cada grupo. O desvio padrão é relativamente elevado, mas a observação do gráfico permite discriminar os valores extremos observados em cada grupo, que são consideráveis.

A análise dos resultados permite observar que o Grupo controlo apresenta um número de counts superior aos registados no Grupo MDMA durante toda a noite, excepto no período compreendido entre as 0.30 e as 3.30 horas, onde se

verifica um decréscimo acentuado (embora não estatisticamente significativo, $p=0,07$) na quantidade de actividade física desenvolvida pelo Grupo Controlo. De facto, embora a magnitude dos valores seja diferente, o padrão de actividade é bastante semelhante nos 2 grupos: os valores de counts mais baixos encontram-se em M2, enquanto os mais altos estão em M1 e M3. Embora o gráfico aponte o período M1 como o de maior actividade para o Grupo Controlo, deve-se ter em conta que o período de avaliação também é maior (210 minutos para M1, contra 180 minutos em M2 e M3); assim, pode-se considerar que a quantidade de actividade física dos sujeitos é superior entre as 3.30 e as 6.30h (M3). Apesar do Grupo controlo evidenciar alterações mais acentuadas ao longo da noite, a análise das diferenças intragrupo não são significativas ($p=0,07$ de M1 para M2 e de M2 para M3).

Também não foram encontrados valores estatisticamente significativos para as diferenças intergrupais na quantidade de actividade física em cada momento de avaliação (counts em M1, M2 e M3).

. Tempo despendido em actividades ligeiras ou em actividades moderadas, vigorosas e muito vigorosas.

A aplicação dos pontos de corte de Freedson disponíveis no *software* do Actigraph MTI permitiu observar quantos minutos em cada hora eram ocupados em cada um dos 4 níveis de actividade definidos por este autor. No entanto, face à distribuição observada, optou-se por dividir o tempo despendido em apenas dois níveis de intensidade: um que incluiu apenas as actividades ligeiras e um outro nível que compreendeu todas as actividades moderadas, vigorosas e muito vigorosas (MVMV). Na tabela 2 pode-se observar o tempo médio (em minutos) despendido em cada uma destes níveis de intensidade nos 3 momentos de avaliação.

Quadro 3 - Total minutos em cada categoria de intensidade (média ± desvio padrão)

	M1 (240 minutos)		M2 (180 minutos)		M3 (180 minutos)	
	Ligeira	Mvmv	Ligeira	Mvmv	Ligeira	Mvmv
Gcontrolo	206,5±25,5	33,25±25,1	173,25±5,6	6,75±5,6	153,0±10,2	27,0±10,2
Gmdma	229,0±2,0	11,0±2,0	170±7,5	10±7,5	166,3±4,5	13,7±4,5

Nota: M1 (das 21h-0.59h); M2 (da 1.00-3.59h); M3 (das 4.00-7.00h)

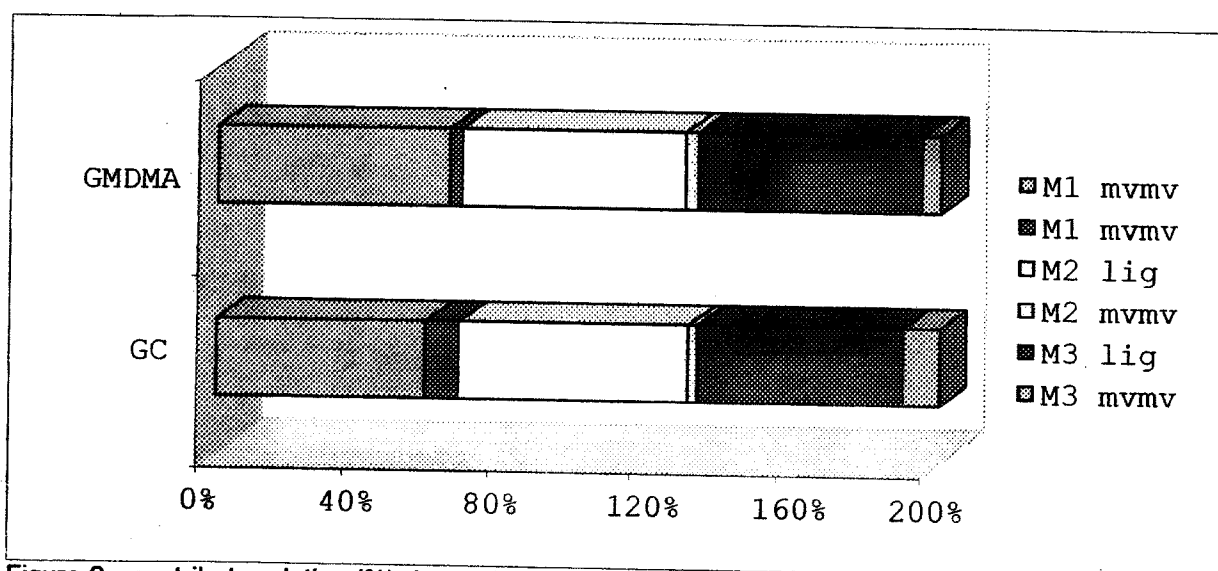


Figura 6 - contributo relativo (%) das actividades ligeiras e actividades moderadas, vigorosas e muito vigorosas, no Grupo MDMA e no Grupo controlo, de acordo com os diferentes períodos de avaliação (a partir da mediana)

A análise da tabela permite verificar que o Grupo controlo despendeu mais tempo em actividades de intensidade moderada, vigorosa ou muito vigorosa (MVMV) comparativamente ao Grupo MDMA, excepto entre o período compreendido entre a 1.00h e as 3.59h. De facto, este período é também o que regista maior quantidade de tempo em actividades ligeiras, independentemente do grupo observado. Os desvios padrões são razoavelmente reduzidos, excepto em M1 no Grupo controlo, o que indica uma certa homeogeneidade entre os elementos do mesmo grupo.

Como o período de tempo compreendido em cada momento de avaliação é diferente foi calculada a percentagem de minutos despendidos em cada nível de actividade. Verifica-se que em ambos os grupos há uma predominância clara das actividades ligeiras em detrimento de outros níveis de intensidade que se mantém durante todo o período de avaliação. No entanto o contributo

das actividades moderadas, vigorosas e muito vigorosas é diferente de acordo com o grupo e com os momentos de avaliação considerados; é no Grupo controlo que se observam as percentagens mais elevadas de actividade MVMV (em M1 e M3) e também a percentagem mais elevada de actividade ligeira (em M2); o grupo MDMA apresenta um padrão de actividade mais homogéneo, isto é, os valores percentuais dos minutos despendidos em MVMV apresentam menores variações ao longo do período de avaliação.

Não foram encontradas diferenças significativas intra ou inter grupos.

4.2 temperatura

A temperatura foi retirada à hora dos encontros protocolares e em todos os indivíduos da amostra, pelo que apenas em M0 há diferenças horárias a considerar.

A tabela 3 permite observar a evolução dos valores médios de temperatura ao longo da noite.

Quadro 4: Temperatura (°C) - valores absolutos (média ± desvio padrão)

	M0	M1 (0.30h)	M2 (3.30h)	M3 (6.30h)
Gcontrolo	36,7±0,26	35,8±0,28	35,4±0,24	34,4±0,06
Gmdma	36,8±0,06	37,0±0,12*	36,4±0,53*	36,6±0,3*

*diferenças intergrupais estatisticamente significativas p<0,05

A análise da média dos valores absolutos permite verificar um decréscimo progressivo ao longo dos 3 momentos de avaliação que é apenas observado no Grupo controlo; no grupo MDMA os valores mantêm-se relativamente constantes, e a magnitude do desvio-padrão é reduzida em ambos os grupos. A diferença de temperatura média observada entre os grupos é de 1,2° em M1, 1,0° em M2 e chega a atingir os 2,2° em M3. De facto, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos da amostra nestes 3 momentos - M1 (p=0,032); M2 (p=0,034) e M3 (p=0,031). As

diferenças intragrupo não apontaram diferenças significativas, embora no grupo controlo sejam bastante acentuadas ($p=0,066$).

Partindo da mediana dos valores absolutos de temperatura registados no Grupo controlo, procedeu-se ao cálculo da percentagem de variação de temperatura do grupo MDMA relativamente ao grupo controlo, nos 3 momentos de avaliação.

A tabela e o Gráfico que se seguem exprimem essa variação de temperatura, juntamente com os valores mínimo e máximo registados.

Quadro 5: Temperatura – percentagem(%)da variação do Gmdma relativamente ao Gcontrolo nos 3 momentos de avaliação (mediana e valores extremos)

	M0	M1	M2	M3
Valor máx.	0,54	3,34	3,95	7,27
Valor mín.	0,27	2,79	1,13	6,4
Mediana	0,27	3,34	3,39	6,4

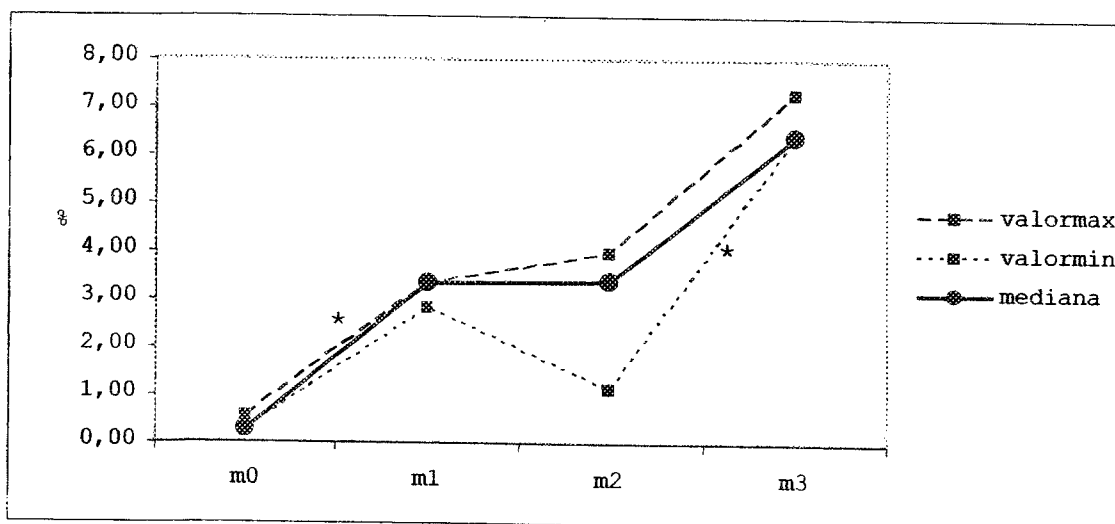


Figura 7 – percentagem da variação de temperatura do Gmdma relativamente ao Gcontrolo.
* - diferenças estatisticamente significativas.

A análise da curva mediana da percentagem de variação de temperatura permite observar duas subidas acentuadas, de M0 para M1 e de M2 para M3, intercaladas por um período de estabilização, de M1 para M2. Nos valores máximos, o período de M1 a M2 apresenta também uma subida, embora pouco acentuada, enquanto que na linha dos valores mínimos, este período apresenta um descida considerável. De facto, os valores são bastante semelhantes em

M1 e M3; apenas M2 apresenta diferenças consideráveis na linha que corresponde aos valores mínimos.

Se se assumir que a distribuição é unicaudal, partindo do princípio da subida dos valores da temperatura, verifica-se que $p=0.05$ de M0 para M1 e do M2 para M3 pelo que se podem considerar diferenças significativas.

4.3 frequência cardíaca

As médias dos valores absolutos de Frequência Cardíaca registados nos dois grupos são apresentados na tabela 5.

Quadro 6: FC (bpm) – valores absolutos (média \pm desvio padrão)

	M0	M1	M2 *	M3
Gcontrolo	67,5 \pm 5,74	87,0 \pm 11,49	72,0 \pm 4,90	75,0 \pm 3,46
Gmdma	82,0 \pm 9,17	106,0 \pm 9,17	104 \pm 22,72	90 \pm 18

*diferença intergrupl estatisticamente significativa $p=0,048<0,05$

Tal como se pode observar, é em M0 e M1 que se registam respectivamente, os valores mais baixo e o mais elevado para ambos os grupos. O desvio padrão é mais acentuado no grupo MDMA, particularmente em M2. O grupo MDMA apresenta também uma média de valores mais elevada, independentemente do momento considerado; enquanto o Grupo controlo oscila entre 67,5 e 87 bpm, no grupo MDMA os valores estão entre os 82,0 e os 106 bpm. Assim, em nenhum momento a média de valores do grupo controlo atinge o valor mínimo observado no grupo MDMA. Apesar destas distâncias, apenas no momento M2 se encontra uma diferença intergrupl estatisticamente significativa.

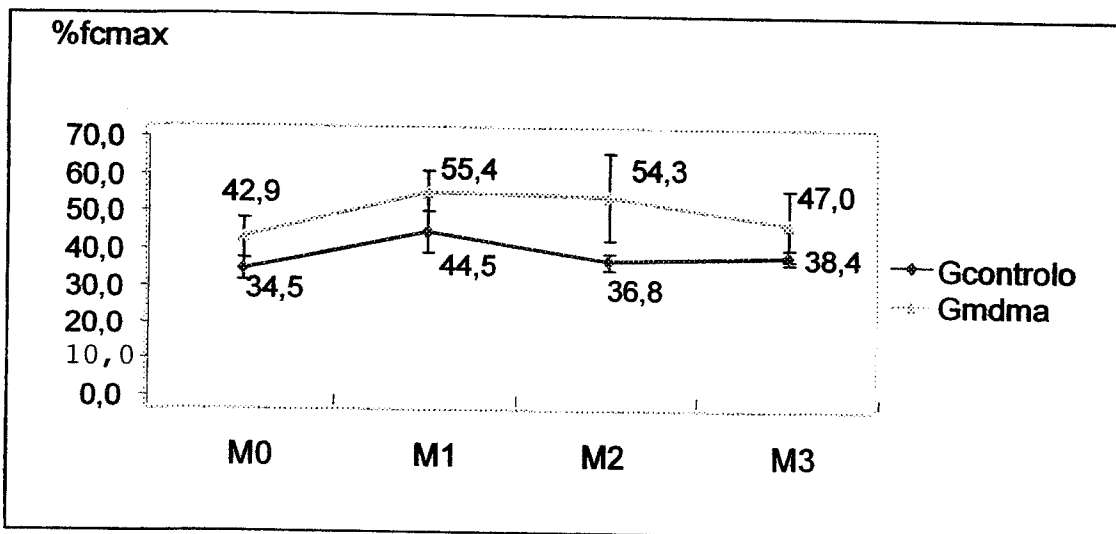


Figura 8 – variação da média da percentagem da Frequência Cardíaca máxima (%fcmx) para os 2 grupos da amostra nos diferentes momentos de avaliação.

Para colmatar diferenças interindividuais ajustaram-se os valores de Frequência Cardíaca à idade dos sujeitos, através da aplicação da fórmula de Frequência Cardíaca máxima ($F_{cmax} = 220 - \text{idade do sujeito}$). O gráfico acima mostra a variação média da percentagem da F_{cmax} ao longo da noite, com os respectivos desvios-padrão. Embora a magnitude dos valores médios seja diferente, verifica-se uma evolução semelhante em todos os momentos de avaliação; o paralelismo das linhas é apenas interrompido no período compreendido entre M1 e M2, em que se assiste a uma diminuição dos valores da percentagem da F_{cmax} do Grupo controlo, enquanto no grupo MDMA estes praticamente estabilizam. As diferenças intragrupos não possuem uma expressão estatística considerável. No entanto, encontram-se diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos da amostra nos valores da % F_{cmax} em M1 e M2 ($p_{M1} = p_{M2} = 0,03 < 0,05$).

5. DISCUSSÃO

Nos últimos anos, os estudos com MDMA têm-se debatido acerca da validade da transferência dos resultados obtidos em estudos com animais para a espécie humana. Numa série artigos e cartas de vários grupos de investigadores publicados em 2001 na *Neuropsychopharmacology*, discute-se a validade da extrapolação dos resultados de toxicidade obtidos com o modelo animal para a espécie humana. O problema da extrapolação inter-espécies está fundamentalmente na adequação das doses utilizadas, pelo que a possibilidade em realizar estudos em humanos tem despertado um novo interesse; aliás, basta observar a multiplicação dos estudos deste tipo nos últimos anos, bem como as preocupações em demonstrar que o risco dos voluntários que participam em estudos clínicos de triagem são mínimos, na sua maioria apoiadas por organizações não lucrativas como a MAPS ou a DanceSafe (disponível para consulta via internet). Desde 1986, a MDMA foi administrado a mais de 230 pessoas em condições clínicas ou laboratoriais controladas e não controladas (Jerome, 2004) em estudos sobre os efeitos fisiológicos (Lester et al., 2000; Mas et al. 1999; Grob et al., 1996; Harris et al. 2002; Pacifici et al., 2002) e subjectivos (Vollenweider et al., 1998; Camí et al., 2000) a curto e a longo prazo (Vollenweider e col., 2000). Para além disso, há mesmo estudos de neuroimagem em indivíduos que consomem MDMA pela primeira vez (Gamma et al., 2000).

A maioria dos investigadores que procuram entender os efeitos agudos e sub-agudos da MDMA em humanos têm confiado em estudos laboratoriais devido às limitações metodológicas inerentes a um estudo de terreno. No entanto, alguns dos efeitos fisiológicos e principalmente subjectivos apontados após a auto-administração voluntária de ecstasy vão ao encontro do observado nos estudos em laboratório (Brookhuis et al. 2004; Curran et al. 2004; Verheyden et al. 2003) o que incentiva a realização de mais estudos de terreno.

O estudo que efectuámos não foi realizado em condições laboratoriais nem com amostras randomizadas. Foram utilizados humanos numa festa típica,

porque se pretendia observar a alteração de parâmetros fisiológicos nos contextos reais em que ocorrem e com todas as variáveis de que dependem.

Numa revisão efectuada em meados dos anos 90 (Schwartz e Miller, 1997) as festas *rave* são descritas como grandes eventos sociais organizados mas destinados a um público muito específico, geralmente realizadas em grandes armazéns ou discotecas e que envolvem grandes maratonas de dança ao som de música electrónica e shows de luzes e lasers. Os mesmos autores referem que “ os frequentadores destas festas, que podem ser centenas ou milhares, bebem geralmente bebidas isotónicas ou com cafeína e consomem MDMA como droga de eleição”.

O alargamento do fenómeno *rave* e a procura de novas formas de diversão trouxe algumas alterações à visão descrita por estes autores. Actualmente, há uma maior diversidade de festas que envolvem música de dança electrónica e que procuram cativar públicos diversificados, o que não se enquadra no carácter “reservado” ou semi-secreto associado às festas dos anos 80 e inícios dos anos 90 (Henriques, 2003).

O festival *hype@meco* ilustra bem o que acabamos de referir; decorre ao ar livre (o que é importante relativamente aos parâmetros avaliados), possui um palco para concertos, 3 ou 4 tendas com música electrónica e uma grande área que inclui zonas de lazer e de descanso e vários espaços de *fast-food*. O recinto é vedado e constantemente vigiado por equipas de segurança; a Cruz Vermelha está também presente. A edição deste ano contou com cerca de 5 mil pessoas e é considerado um dos expoentes máximos deste tipo de festas no nosso país.

A amostra deste estudo é relativamente reduzida pelo que a extrapolação de dados é muito limitada e o processo de selecção dos elementos foi através de contacto directo; no entanto, que diz respeito às características individuais dos sujeitos podemos afirmar que é uma amostra relativamente homogénea, dentro da faixa etária típica dos consumidores de MDMA e com uma constituição física mediana, o que inviabiliza a atribuição de diferenças na actividade física a problemas de obesidade.

A divisão da amostra num grupo de consumidores regulares de MDMA e num grupo controlo permite comparar as diferenças de uma forma mais objectiva, já que os indivíduos estão sujeitos ao mesmo ambiente e estímulos externos.

Há diferenças em número e género na constituição do grupo MDMA e do grupo controlo o que, no primeiro caso, influencia o cálculo das médias dos parâmetros observados. A presença de mulheres estava prevista nos 2 grupos; no entanto, a participante do Grupo MDMA acabou por desistir por sentir desconforto com o cinto elástico do acelerómetro (um aspecto que deveria ter sido previsto na selecção do material). Não obstante, não encontramos razões para esperar diferenças significativas na temperatura ou actividade que possam ser atribuídas às diferenças de género, pelo que o grupo controlo foi considerado como um todo.

Ainda relativamente ao protocolo elaborado, é necessário realçar alguns aspectos no que diz respeito à mobilização e selecção de indivíduos inseridos na amostra. Questões como as que foram abordadas nesta investigação, geralmente levantam interesse e curiosidade, em especial no que diz respeito à medição da actividade física pelos acelerómetros; no entanto, alguns dos procedimentos usados são invasivos, pelo que os participantes são desencorajados em participar. Por outro lado, as questões legais fazem com que muitos olhem com desconfiança o verdadeiro interesse da investigação pelo que, a garantia de anonimato tem de ser total; aliás, foi exactamente por essa razão que os participantes não quiseram assinar o termo de responsabilidade que tínhamos inicialmente previsto. Há ainda o problema do local e da data; a maioria dos indivíduos não planeia com antecedência as festas que frequenta, pelo que se torna difícil garantir a presença e participação do grupo alvo e os adiamentos podem ser sucessivos. A grande maioria das investigações realizadas com o modelo humano (referidas acima) são financiadas e incluem uma compensação monetária destinada aos voluntários por eventuais despesas de deslocação ou perdas de tempo. No estudo que realizamos os voluntários aceitaram participar motivados única e exclusivamente pela sua curiosidade científica. Embora reconfortante em termos éticos, este facto leva a que haja maiores dificuldades em angariar

voluntários; por outro lado, obriga a um esforço suplementar na imposição de regras e normas protocolares aos participantes, especialmente quando estes se encontram sob o efeito da droga.

É difícil controlar o policonsumo; de facto, ao encontro do que vem descrito na literatura para os hábitos de consumo de drogas, os elementos do grupo MDMA possuem experiência na utilização de cannabis, cocaína e alucinogénicos como o LSD, para além de ecstasy e drogas relacionadas. Não deixa de ser curioso observar que os consumidores fazem questão de distinguir entre pastilha e MDMA; de acordo com um dos participantes do estudo a MDMA é um “pó branco” e está associado a pureza, as pastilhas já “são uma mistura de várias substâncias”, pelo que os efeitos são sempre inesperados. Este aspecto é também salientado por Henriques (2003) como se os efeitos tóxicos da MDMA pura fossem irrelevantes. O preço do grama ronda os 20 euros e não há qualquer tipo de teste que garanta que a MDMA entra realmente na composição do pó comprado; no entanto, os compradores não demonstram preocupação relativamente a esse aspecto, o que em conjunto, sugere falhas nas campanhas de sensibilização para os efeitos tóxicos desta droga.

A principal limitação apontada aos estudos de terreno sobre MDMA é a dificuldade em assegurar a análise do conteúdo das pastilhas ou o rigor e detalhe metodológicos; no entanto, este tipo de estudos tem despertado um maior interesse junto dos investigadores, ao possibilitar o estudo de grandes amostras populacionais (como no estudo de Verheyden et al., 2003), dos efeitos agudos sob habilidades específicas como a capacidade de condução (Brookhuis et al., 2004) ou dos efeitos observados em contextos reais de utilização (Curran et al., 2004).

À semelhança dos casos descritos, não nos foi possível obter uma amostra da MDMA consumido para análise laboratorial.

Numa recente revisão efectuada por Parrott (2004) acerca da evolução do conteúdo das pastilhas nos últimos anos e do aumento da comercialização da

MDMA em pó, conclui-se que o conteúdo das amostras de ecstasy adquiridas a partir do ano 2000 tem-se revelado menos adulteradas e mais próximas da forma original; infelizmente, não podemos contrapor estas conclusões com dados objectivos retirados da nosso estudo.

Nesta pesquisa avaliamos a actividade física do sujeitos ao longo de toda a noite, paralelamente com a temperatura e frequência cardíaca, em 4 momentos previamente combinados; uma avaliação inicial (M0) seguida de três outros períodos (M1, M2 e M3) aproximadamente de três em três horas. Pretendia-se assim condicionar ao mínimo a actividade dos sujeitos, para que a actividade medida pelo acelerómetro correspondesse de facto à actividade habitual dos indivíduos neste tipo de festas.

A escolha dos instrumentos, será discutida de uma forma mais profundada.

O monitor de actividade física Actigraph MTI, modelo WAM 7164, anteriormente designado por CSA, é um acelerómetro uniaxial, desenhado para medir e gravar de acordo com uma unidade de tempo a variação das acelerações compreendidas entre os 0,05 e os 2G's[1G (gauss)=9.80616 m/seg²], numa banda de frequência entre os 0,25 até aos 2,5 Hz -parâmetros cuidadosamente escolhidos para detectar o movimento humano e rejeitar outras fontes.

É um aparelho leve (45g), de dimensões reduzidas (5,1 x 3,8 x 1,5cm) que pode ser utilizado em diferentes locais como a anca, o tornozelo ou o pulso, o que permite calcular a quantidade de movimento realizada pelo indivíduo sem interferir na execução normal dos seus movimentos (Hendelman et al., 2000; Trost et al., 1998). O design do monitor é discreto e robusto, sem qualquer tipo de manípulos ou comandos exteriores, pelo que não pode ser desligado ou reprogramado pelo utilizador.

Cada sinal de aceleração dado pelo Actigraph é digitalizado através de um conversor analógico/digital cujo registo é feito 10 vezes por segundo. Este sinal é somado tantas vezes quantas forem necessárias, até atingir um valor (o count) para o período de tempo previamente definido (designado por *epoch*).

Este processo é contínuo até atingir o limite da memória (32768 epochs) ou até as medições do aparelho serem interrompidas.

O count não tem expressão directa em nenhuma das medidas padronizadas (1951 *count's* equivalem aproximadamente a 3 MET's) mas representa numericamente a intensidade do movimento. Quanto maior for o número de counts obtido, maior terá sido a actividade desenvolvida pelo indivíduo.

O *epoch* pode variar entre 1 segundo até vários minutos; no nosso caso, foi de 1 minuto. De acordo com o período de tempo escolhido, o modelo regista os counts e também, se programado, o número de passos (contudo, face aos nossos objectivos, esta informação não foi utilizada).

O software de análise (actisoft analysis software 3.2) dos dados do Actigraph MTI 7164 permite ainda categorizar os counts de acordo com níveis de intensidade - actividade ligeira, moderada, vigorosa e muito vigorosa; permitindo determinar a quantidade de tempo despendido em cada uma. Os pontos de corte disponibilizados foram determinados por Freedson (Freedson et al., 1998) embora o software admita outras opções.

Num estudo para determinar se a frequência e a aceleração do movimento afectam a fiabilidade do MTI, concluiu-se que os counts gerados pelo MTI actigraph inter e intra-instrumento podem ser considerados fiáveis ($r > 0,8$) na gama de frequências (Hz) e acelerações testadas (Esliger e col, 2003). Outros testes comprovam a sua fiabilidade na quantificação da intensidade de actividades realizadas no terreno, embora seja necessário ter em atenção as equações que são aplicadas (Nichols et al., 2000).

Apesar de tecnologicamente avançado, este aparelho apresenta também algumas limitações. Como é uniaxial, mede apenas as acelerações verticais associadas ao deslocamento e não o movimento no seu conjunto, com os padrões esporádicos que também o constituem; assim, subestima aumentos de intensidade de exercício através da inclinação do terreno ou actividades como andar de patins ou bicicleta. A dança é uma actividade física que apresenta uma grande variabilidade individual e infelizmente, não encontramos estudos que quantifiquem de forma rigorosa e objectiva a sua intensidade; no entanto, como engloba um conjunto grande de segmentos corporais somos levados a

acreditar que os resultados obtidos pelo actigraph estarão aquém da sua real intensidade.

O *Omron Gentle Temp* é um aparelho que mede a temperatura corporal interna através de infravermelhos. Permite uma leitura rápida (1 segundo), segura, pois informa o utilizador se a colocação do aparelho foi adequada e confortável. O sensor, tecnologicamente avançado, vai ao encontro das normativas dadas pela ASTM (American Society for Testing and Materials Accuracy) e tem sido testado em muitos hospitais. O formato ergonómico e o ecrã LCD facilitam o manuseamento e a leitura dos valores. Estes, podem ser retirados em graus Celsius(C°) ou Fahrenheit (F°) até às décimas. O facto de possuir uma cobertura removível permite que seja utilizado em vários indivíduos com condições de higiene, evitando o risco de infecções.

Em casos de pouca bateria, erros de utilização ou avarias, o aparelho alerta o utilizador com um sinal sonoro e a indicação correspondente. A bateria (de lítio, CR2032-3 volt) tem uma duração aproximada de 5000 medições. É um instrumento leve (250g de peso) e de reduzidas dimensões (tamanho 1-5/8" x 6"x 2-5/8").

Sabe-se que a medição da temperatura no meato acústico externo tem sido escolhida por alguns investigadores, no sentido de evitar o desconforto e o risco de trauma que estão associados à medição da temperatura timpânica.

A colocação do sensor é importante já que há um gradiente de temperatura considerável (~0,5°C) ao longo da parede do meato (Cooper et al, 1964, para referências ver Sawka e Wenger, 1988), mas tal como já referimos, o aparelho utilizado neste estudo informa sobre eventuais erros de colocação.

Sawka e Wenger (1988) salientam que as medições de temperatura timpânica ou no meato externo não providenciam uma índice fiável do valor da temperatura central durante o repouso ou exercício e referem investigações em que se verificou que os valores registados podiam ser menores ou maiores do que os mensurados em simultâneo em *steady-state* para a temperatura rectal (Greenleaf e Castle, 1972; Nadel e Horvath, 1970) e esofagal (Marcus, 1973; McCaffrey, 1975) de acordo com as condições ambientais. De facto, sabe-se

que factores como a exposição da cabeça ao sol ou o vento na face alteram a temperatura no meato externo (Marcus, 1973; McCaffrey et al, 1975; Mead e Bonmarito, 1949; para referências ver Sawka e Wenger, 1988). Assim, estes autores concluem que a medição da temperatura timpânica ou no meato externo não é independente das condições ambientais mas corresponde à soma da temperatura da pele (que depende das condições externas) com a temperatura central. No entanto, reconhecem que em investigações com uma temperatura ambiente constante onde as temperaturas rectais ou orais não possam ser obtidas, a rápida avaliação da temperatura timpânica ou do meato acústico externo pode ser útil na estimativa do input fornecido ao centro de controlo termoregulador durante o exercício (Sawka e Wenger, 1988).

De facto, os resultados de temperatura deixam transparecer esta falha: se observarmos a média dos valores absolutos verificamos que o grupo MDMA apresenta ligeiras alterações ao longo de toda a noite (a diferença entre os valores extremos é de 0,4°C) mas dentro de valores normais; pelo contrário, no grupo controlo assiste-se a um decréscimo acentuado da temperatura (de 2,2°C) com os últimos valores registados na casa dos 34°C. De facto, o arrefecimento nocturno fez-se sentir no exterior do recinto e as previsões metereológicas para esse dia apontavam uma temperatura mínima de 14°C; de qualquer das formas, não podemos admitir que a temperatura dos indivíduos fosse realmente assim tão baixa, até porque estaríamos perante situações de colapso. Assim, e tendo em consideração o que foi dito acerca da influência do ambiente exterior nestes registos, optamos por relativizar os resultados através do cálculo da percentagem de variação de temperatura do grupo MDMA relativamente ao grupo controlo.

A medição da frequência cardíaca através da palpação da artéria radial não é o método mais válido e fiável para obter este parâmetro fisiológico; no entanto, vários autores referem que quando é realizada por indivíduos experientes nesta função (como no nosso caso) podem ser obtidas medições confiáveis (Olrige et al., 1981; Sedlock et al., 1983, para referências ver Powers e Howley, 2000). Para além disso, a utilização de um sensor *Polar* ou de outro aparelho com cintos elásticos traria mais desconforto aos indivíduos da amostra.

Os resultados relativos à actividade física dos sujeitos foram provavelmente os que mais nos surpreenderam.

Tem sido demonstrado no modelo animal que a MDMA e os compostos relacionados produzem um perfil comportamental único nos roedores que incluem a hiperactividade locomotora e reduções no comportamento exploratório (Evangelene et al., 2004; Powell et al., 2004; Bubar et al., 2001; Kehne et al., 1996; Callaway e Geyer, 1992). Doses agudas de MDMA, por exemplo, aumentam a actividade locomotora em ratos de uma forma dependente da dose (Gold et al., 1998; Callaway et al. 1990; Callaway et al., 1991; Bankson e Cunningham, 2001; Evangelene et al., 2004); a MDA também aumenta a actividade locomotora de ratinhos entre 15 a 180 minutos após a sua administração (Yeh e Hsu, 1991); verifica-se também que os ratos tratados com MDMA e colocados no ambiente fechado tendem a passar menos tempo no centro da sala (Searce-Levie et al. 1990) do que os ratos tratados com outra anfetamina, o que indica o ambiente aberto pode induzir maiores níveis de ansiedade. Não está ainda claro em que medida é que a MDMA exerce a sua acção nos sistemas de serotonina ou dopamina para induzir os comportamentos de hiperactividade observados (Powell et al, 2004). Embora inicialmente os investigadores se inclinassem para uma acção a nível serotoninérgico (Callaway et al., 1990; Kehne et al., 1996a; Bubar et al., 2001) há também resultados que sugerem uma acção de mecanismos dopaminérgicos (Green et al., 2003; Evangelene et al., 2004). Por outro lado, estudos acerca das alterações funcionais no comportamento dos animais a longo prazo, demonstraram que a administração regular de MDMA ao longo de 24 dias, resulta num aumento da intensidade da locomoção e de comportamentos associados ao síndrome serotoninérgico (Spanos e Yamamoto, 1989). Este aumento significativo da locomoção foi também observado por McNamara et al. (1995) em ratos tratados com diferentes doses (5, 10 ou 20 mg/kg) de MDMA durante 4 dias consecutivos, mas a actividade regressou aos valores iniciais 48 horas após o última dose, o que levou os investigadores a concluir que o aumento da actividade locomotora dependia da dose e do tempo. Reduções na

actividade locomotora dos ratos foram apenas observadas por Wallace et al. (2001) uma semana após a administração consecutiva de várias doses de MDMA num único dia; a actividade locomotora foi medida diariamente ao longo da semana, em ciclos diurnos e nocturnos; os ratos tratados com MDMA apresentaram reduções significativas na sua actividade locomotora relativamente aos controlos, para ambos os ciclos analisados.

Não se conhecem estudos no modelo humano acerca dos efeitos da MDMA na actividade física a longo prazo, nem que refiram a avaliação e quantificação da actividade física dos sujeitos associada à MDMA. Mas os estudos retrospectivos realizados em humanos acerca dos efeitos agudos da MDMA e derivados também referem aumentos nas sensações de energia, euforia, agitação e excitabilidade bem como o aumento da tensão muscular (Peroutka et al., 1988; Cami et al., 2000). No entanto, esperávamos que o grupo MDMA apresentasse valores superiores na quantidade de actividade física relativamente ao Grupo controlo, o que apenas se verificou num dos períodos de 3 horas e por uma margem mínima. Para além disso, o contributo relativo das actividades intensas (MVMV) no grupo controlo é quase o triplo do observado no Grupo MDMA (até M1) e o dobro no último período de 3 horas (de M2 a M3).

Face a estes dados, que contrariam o conhecimento global acerca dos efeitos da MDMA, torna-se pertinente questionar até que ponto a actividade física dos sujeitos consumidores de MDMA que frequentam este tipo de festas, é condicionada pelas suas preferências musicais. Claro que quando nos referimos aqui a actividade física referimo-nos a actividades que envolvam locomoção; relativamente ao aumento do tónus muscular ou à ocorrência de contracções repetidas (situações habitualmente referidas nos relatórios hospitalares de toxicidade induzida pela MDMA) não nos foi possível obter uma avaliação objectiva (face às características do instrumento utilizado), o que não significa que não tenham ocorrido, nem que não sejam capazes de induzir dano por si só.

O facto do grupo MDMA apresentar valores mais altos de frequência cardíaca vai ao encontro de que foi demonstrado em praticamente todos os estudos laboratoriais realizados com humanos acerca dos efeitos fisiológicos da MDMA (Grob et al., 1996; Lester et al., 2000; Liechti e Vollenweider, 2001; Mas et al., 1999; Tancer e Johanson 2001; Farre et al., 2004) com um incremento semelhante ao que é observado com exercícios moderados (Tancer e Johanson, 2003). A equipa de Curran et al. (2004) verificou também valores elevados de frequência cardíaca retirada no pulso numa investigação conduzida num clube nocturno com 29 consumidores regulares de ecstasy, que o haviam ingerido alguns minutos antes da entrada.

No que diz respeito à análise dos resultados obtidos na medição da temperatura pudemos observar, no grupo experimental, dois aumentos intercalados (de M0 para M1) e de (M2 para M3) que estão provavelmente relacionados com a farmacocinética da MDMA, mais especificamente com o período de tempo envolvido até se sentirem os efeitos agudos. De acordo com esta perspectiva, a primeira subida acentuada resulta da ingestão de MDMA logo à chegada ao recinto; o período de estabilização de temperatura corresponderia assim a um reforço da dose, cujos efeitos se podem observar cerca de 2 horas mais tarde, isto é, no período que corresponde à segunda subida acentuada. De facto, o registo de consumos efectuado no terreno vai ao encontro desta interpretação; às 21 horas o conteúdo da garrafa que continha MDMA diluída em água já não estava na sua totalidade e dois dos elementos do grupo assumiram mesmo ter iniciado o seu consumo no parque de estacionamento; por altura da segunda medição (M1) os indivíduos admitiram já sentir os efeitos da dose, pelo que a garrafa estava guardada; em M2, a garrafa havia sido abandonada à poucos minutos e dois dos sujeitos admitiram mesmo ter consumido ainda mais 1/2 pastilha, adquirida no recinto. Ainda no que diz respeito a esta análise, devemos notar que o valor mínimo de temperatura corporal observado em M2 pertence ao único elemento do grupo MDMA que se encontrava já no local do encontro cerca de quarenta minutos antes da hora previamente combinada.

Os valores absolutos de que dispomos não nos permitem afirmar que os indivíduos do grupo MDMA entraram em hipertermia; podemos, no entanto, testemunhar com segurança as diferenças encontradas entre os grupos bem como o aumento significativo da percentagem de variação de temperatura do grupo experimental relativamente ao valores do grupo controlo em dois dos momentos avaliados.

É ainda curioso notar que estas diferenças poderiam ser inferidas através da observação do vestuário dos sujeitos: apesar do frio que se fazia sentir, os elementos do grupo MDMA passaram quase toda a noite de t-shirt ou camisolas leves, o que contrastava com os casacos e camisolas utilizadas pelos elementos do grupo controlo.

Esta liberdade de poder condicionar a temperatura corporal através do vestuário já havia sido referida por alguns autores para justificar a eficácia e menor susceptibilidade da termoregulação humana relativamente a outras espécies. (Tancer e Johanson, 2003).

~~Não temos dúvidas de que as características do espaço onde decorreu o estudo~~ foram determinantes nos valores de temperatura registados no Grupo MDMA; os valores de temperatura seriam certamente superiores num recinto fechado, onde a aglomeração seria também inevitável. Independentemente disso, não encontramos nenhum estudo que referisse aumentos tão acentuados de temperatura como os que aqui se verificaram.

Sabe-se actualmente a partir de estudos com animais, que uma das consequências a longo prazo do consumo de MDMA é a dificuldade na termoregulação, mais especificamente na capacidade de perder calor em ambientes quentes (Dafters e Lynch, 1998; Mechan et al., 2001; Mechan et al., 2002a). De acordo com estes estudos, quando o animal é mantido a baixa temperatura a perda deste mecanismo não apresenta grandes consequências e a hipertermia é pouco provável (Mechan et al., 2001). Estes dados foram recentemente confirmados pela investigações de Green et al. (2004) conduzidas em ratos; esta equipa concluiu que o efeito hipertérmico da MDMA é agravado quando o consumo se realiza em ambientes quentes e quando se opta pela repetição de pequenas doses durante um determinado período de

tempo (relativamente a uma dose simples com o mesmo conteúdo) principalmente nos consumidores regulares que já estão afectados na função serotoninérgica.

Os resultados de estudos sobre a toxicidade induzida pelo factor agregação (McCann et al., 2000; Fantegrossi et al., 2003) e de exposição ao ruído (Morton et al., 2001) também levam a sugerir que as condições típicas das raves, onde grupos de indivíduos estão expostos a um ambiente sonoro de temperatura e volume elevados, por vezes sem possibilidade de beber água, podem resultar num aumento dos efeitos agudos induzidos pelo MDMA em comparação com o consumo em ambientes sossegados (Green et al., 2003).

De facto, e ao contrário do que acontece com o modelo animal (Dafters et al., 1994; Colado et al., 1995; Malberg et Seiden, 1998; Carvalho et al., 2002; Mechan et al., 2002a), os estudos laboratoriais com humanos têm tido algumas dificuldades em mostrar o efeito hipertérmico; assiste-se a ligeiros aumentos de temperatura mas não a situações de hipertermia. A equipa de Farre et al. (2004) mediu a temperatura antes e após uma administração de 100 mg de MDMA, reforçada 24 horas depois com a mesma quantidade; não foram encontradas diferenças significativas na temperatura dos sujeitos para cada uma das doses. Tancer e Johanson (2003) optaram pela administração de 2 mg/kg de MDMA e observaram uma ligeira subida dos valores de temperatura cujo pico ocorria 2 horas mais tarde; no entanto, estes aumentos nunca excederam 1°C, pelo que há mesmo quem afirme que a possibilidade da hipertermia ocorrer em laboratório é reduzida (Tancer, 2003). Estes dados, levaram alguns autores a ponderar sobre a influência da actividade física intensa num ambiente quente em combinação com a acção da droga (Kalant, 2002; Cole, 2002); de facto, julga-se que um grande número de casos de hipertermia em humanos estão ligados à dose consumida, e que dependem também da temperatura ambiente e da actividade física (Green et al., 2003; Malberg e Seiden, 1998; Dafters, 1995).

Existem já estudos que procuraram relacionar as condições ambientais típicas dos locais onde se consome habitualmente a MDMA, nomeadamente o calor e o ruído, nos efeitos sentidos pelos sujeitos. Num estudo realizado em

Inglaterra, McNeil e Parsons (1998) verificaram que a maioria dos indivíduos considera a temperatura dos clubes nocturnos elevada ou muito elevada; muitos dos questionados referiram mesmo ter experimentado má disposição relacionada com o calor. Os resultados desta pesquisa levaram os investigadores a medir as condições de temperatura num dos clubes nocturnos mais frequentados (temperatura do ar máx 29°C; 90% humidade relativa) e a simular estas condições numa câmara térmica. Um grupo de indivíduos (4 homens e 4 mulheres) não consumidores de drogas, dançaram durante 1 hora; os resultados mostraram um aumento da temperatura central (em média de 1,8°C, sd=0,26) e da temperatura cutânea (média=1,34°, sd=0,48) e uma taxa de sudação de 1L/h. Na generalidade os sujeitos sentiram-se quentes e suados, preferindo sentir-se mais frescos.

Relativamente à possível ocorrência de um efeito hipertérmico provocado pela actividade física, o estudo de McCutcheon et al. (1992) forneceu dados prometedores ao verificar que a temperatura muscular no final do exercício atingia 40°C ou mesmo acima de 43°C, independentemente da intensidade considerada. Os investigadores procuraram então avaliar em que medida é que o efeito hipertérmico e a consequente rabiomiólise poderiam ser agravados pela maior actividade muscular e sujeitaram ratinhos tratados com MDMA a protocolos de exercício. Curiosamente, os resultados não confirmaram esta hipótese; o aumento da temperatura foi equivalente nos 2 grupos de ratinhos tratados, não se verificando um efeito cumulativo com o exercício (Duarte et al., 2004).

Uma das investigações mais interessantes (infelizmente ainda não publicada) tem sido desenvolvida na Austrália, pela equipa de R.V. Irvine, sobre as concentrações de MDMA e as mudanças físicas e biológicas e observadas num grupo de 24 consumidores de MDMA antes, durante e após uma rave. Este investigador apresentou os primeiros dados em Junho de 2003, no 65th Congresso Anual do CPDD (College on Problems of Drug Dependence). As análises sanguíneas recolhidas após a rave mostraram concentrações plasmáticas de MDMA que rondam os 0,3 mg/L embora vários participantes

possuíssem concentrações muito elevadas, acima dos 0,75mg/L; níveis tão altos só estavam documentados nos serviços médicos de emergência (Greene et al., 2003; Schifano et al., 2003) . Estes valores são ainda mais impressionantes se considerarmos que foram recolhidos várias horas após o início da rave (já de manhã) pelo que no seu pico de concentração sanguínea devem ter estado cerca de 2 vez mais altos. As concentrações plasmáticas de MDMA estavam significativamente correlacionadas com a temperatura corporal (medida no meato acústico externo), que andou cerca dos 38°C ou ligeiramente acima em 2 participantes nas medições da manhã. Irvine referiu ainda que o exercício poderia ter contribuído para estas alterações fisiológicas. Estes dados levaram alguns autores a sugerir que pelo menos alguns consumidores mais experientes podem tolerar altas concentrações de MDMA sem mudanças clínicas significativas a nível fisiológico, e que outros factores – como combinações com outras drogas, condições ambientais ou actividade - podem ser importantes para a activação e precipitação dos efeitos agudos adversos observados em alguns consumidores (para referências ver Baggott, 2003).

Os resultados do estudo que desenvolvemos contrariam (pelo menos em parte) esta interpretação.

Embora os registos absolutos dos valores de temperatura observados no grupo MDMA se tenham mantido por volta dos 37°C, temos razões para achar que o valor real deve ter sido superior; estas razões já foram discutidas acima e basta lembrar que a diferença observada no Grupo MDMA relativamente ao grupo controlo chegou a atingir 2,2° C. Sendo assim, não podemos assumir que as temperaturas elevadas que registamos tivessem resultado das condições atmosféricas ou da actividade física realizada porque: 1) a temperatura exterior era relativamente baixa e 2) possuímos medidas objectivas da quantidade e intensidade da actividade física que nos revelam que esta foi inferior nos sujeitos do grupo MDMA.

Infelizmente, e ao contrário do que foi assegurado na pesquisa de Irvine, o nosso estudo não nos permite garantir que a substância realmente consumida pelos sujeitos do experimental fosse realmente MDMA.

7. CONCLUSÕES

Da análise dos resultados, tendo por base o protocolo experimental implementado, é possível concluir que:

- 1) o consumo de MDMA não parece influenciar a actividade física dos sujeitos, quer na quantidade de actividade desenvolvida como na sua intensidade.
- 2) o consumo de MDMA parece levar a um aumento na frequência cardíaca dos indivíduos consumidores que se prolonga por várias horas.
- 3) há diferenças significativas nos valores de temperatura registados ao longo do tempo entre os indivíduos que consomem MDMA e indivíduos que não consomem qualquer tipo de drogas, embora não se possa afirmar que ocorreu hipotermia.
- 4) a percentagem de variação de temperatura do Grupo MDMA relativamente ao grupo controlo não parece ser explicada pelas condições atmosféricas nem pela actividade física desenvolvida.

Considerados em conjunto, estes dados sugerem que a MDMA não parece levar a um aumento da actividade física, embora eleve significativamente a temperatura dos sujeitos. Os acentuados valores de temperatura encontrados não podem ser explicados pela actividade física desenvolvida ou por ambientes quentes e abafados; logo, conclui-se que a MDMA, por si só, pode levar a aumentos significativos de temperatura.

7. BIBLIOGRAFIA

Ahijado, F.; Garcia de Vinuesa, S.; Luno, J. (1990). Acute renal failure and rhabdomyolysis following cocaine abuse: *Nephron*, 54,268.

Ajaelo, I.; Koenig, K.; Snoey, E. (1998). Severe hyponatremia and inappropriate antidiuretic hormone secretion following ecstasy use: *Acad. Emerg. Med.*, 5(8), 839-840.

Alciati, A.; Scaramelli, B.; Fusi, A.; Butteri, E.; Cattaneo, M.L.; Mellado, C. (1999). Three cases of delirium after "ecstasy" ingestion: *J Psychoactive Drugs*, 31, 167-170.

Allison, R.C; Bedsole, D.L. (2003). The other medical causes of rhabdomyolysis: *The American Journal of the Medical Sciences*, 326(2), 79-88.

Andreu, V.; Mas, A.; Bruguera, M.; Salmeron, J.M.; Moreno, V.; Nogue, S.; Rodes, J. (1998). Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity: *J Hepatol.*, 29: 394-397.

Armstrong, R.; Warren, G.; Warren, J. (1991). Mechanisms of exercise-induced muscle fibre injury: *Sports Medicine*, 12, 184-207.

Badon, L.A.; Hicks, A.; Lord, K.; Ogden, B.A.; Meleg-Smith, S.; Varner, K.J. (2002). Changes in cardiovascular responsiveness and cardiotoxicity elicited during binge administration of ecstasy: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 302, 898-907.

Baggot, M. (2003). Resultados do 65th Congresso Anual do CPDD (College on Problems of Drug Dependence) [Em linha]. [Consulta em 2003-11-10]. Disponível em <http://www.maps.org/research/mdma/protocol/litreview.html>.

Baker, L.E.; Taylor, M.M. (1997). Assessment of the MDA and MDMA optical isomers in a stimulant-hallucinogen discrimination: *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 57, 737-749.

Bankson, M.G.; Cunningham, K.A. (2001). 3,4-Methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) as a unique model os serotonin receptor function and serotonin-dopamine interactions: *J Pharmacol. Exp. Ther.*, 297, 846-852.

Battaglia, G.; Yeh, S.Y.; O'hearn, E.; Molliver, M.E.; Kuhar, M.J.; De Souza, E.B. (1987). 3,4-methylenedioxy-methamphetamine and 3,4-methylenedioxy-amphetamine destroy serotonin

terminals in rat brain: quantification of neurodegeneration by measurement of [3H]-paroxetine-labeled serotonin uptake sites: *J Pharmacol. Exp. Ther.*, 242, 911.

Battaglia, G.; Yeh, S.Y.; De Souza, E.B. (1988). MDMA-induced neurotoxicity: parameters of degeneration and recovery of brain serotonin neurons: *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 29, 269-274.

Baudot, P.; Dayre, S.; Laval, R.; Viriot, M.; Carre, M.C. (1998). "Ecstasy" (3,4-methylenedioxymethamphetamine, MDMA) et derives: *Annales des Falsification, de L'Expertise Chimique*, 91(942), 81-100.

Beardsley, P.; Balster, R.; Harris, L. (1986). Self-administration of methylenedioxymethamphetamine (MDMA) by rhesus monkeys: *Drug Alcohol Depend.*, 18, 149-157.

Behan, W.M.; Madigan, M.; Clarck, B.J.; Goldberg, J.; Mclellan, D.R. (2000). Muscle changes in the neuroleptic malignant syndrome: *J Clin. Pathol.*, 53,223-227.

Beitia, G.; Cobreros, A.; Sainz, L.; Cenarruzabeitia, E. (2000). Ecstasy-induced toxicity in rat liver: *Liver*, 20, 8-15.

Beveridge, T.J.; Mehan, A.O.; Sprakes, M.; Pei, Q.; Zetterstrom, T.S.; Green, A.R.; Elliott, J.M. (2004). Effect of 5-HT depletion by MDMA on hyperthermia and Arc mRNA induction in rat brain: *Psychopharmacology (Berl)*, 173(3-4), 346-352.

Bolla, K.I.; Mccann, U.D.; Ricaurte, G.A. (1998). Memory impairment in abstinent MDMA ("Ecstasy") users: *Neurology*, 51, 1532-1537.

Bouten, C.; Westerterp, K.; Verduin, M.; Janssen, J. (1994): Assessment of energy expenditure for physical activity using a triaxial accelerometer. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 26, 1516-1523.

Brage, S.; Wedderkopp, N.; Franks, P.; Andersen, L.; Froberg, K.(2003). Reexamination of validity and reliability of the CSA monitor in walking and running: *Med. Sci. Sports Exerc.*, 35(5), 320-326.

Brauer, R.B.; Heidecke, C.D.; Nathrath, W.; Beckurts, K.T.; Vorwald, P.; Zilker, T.R.; Schweigart, U.; Holscher, A.H.; Siewert, J.R. (1997). Liver transplantation for the treatment of fulminant hepatic failure induced by the ingestion of ecstasy: *Transpl. Int.*, 10, 229-233.

Brookhuis, K.A.; De Waard, D.; Samyn, N. (2004). Effects of MDMA (ecstasy), and multiple drugs use on (simulated) driving performance and traffic safety: *Psychopharmacology (Berl)*, 173, 440-445.

Brown, C.; Osterloh, J. (1987). Multiple complications from recreational ingestion of MDMA ("ecstasy"): *Journal of Pharmaceutical Science*, 69(2), 192-195.

Brownfield, M.S.; Greathouse, J.; Lorens, S.A.; Armstrong, J.; Urban, J.H.; Van de Kar, L.D. (1988). Neuropharmacological characterization of serotonergic stimulation of vasopressin secretion in conscious rats: *Neuroendocrinology*, 47(4), 277-283.

Budisavljevic, M.N.; Stewart, L.; Sahn, S.A.; Ploth, D.W. (2003). Hyponatremia associated with 3,4-methylenedioxymethylamphetamine ('Ecstasy') abuse: *Am. J. Med. Sci.*, 326(2), 89-93.

Caballero, F; Lopez-Navidad, A.; Cotorruelo, J.; Txoperena, G. (2002). Ecstasy-induced brain death and acute hepatocellular failure: multiorgan donor and liver transplantation: *Transplantation*, 74, 532-537.

Cadet, J.L.; Thiriet, N. (2002). Analysis of ecstasy (MDMA)-induced transcriptional responses in the rat cortex: evidence from cDNA analysis: *FASEB J*, 16(14), 1887-1894.

Callaway, C.W.; Geyer, M.A. (1992). Stimulant effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in the nucleus accumbens of rat: *Eur. J. Pharmacol.*, 214(1),45-51.

Callaway, C.W.; Johnson, M.P.; Gold, L.H.; Nichols, D.E.; Geyer, M.A. (1991). Amphetamine derivatives induce locomotor hyperactivity by acting as indirect serotonin agonists: *Psychopharmacology (Berl)*, 104(3), 293-301.

Callaway, C.W.; Wing, L.L.; Geyer, M.A. (1990). Serotonin release contributes to the locomotor stimulant effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in rats: *J Pharmacol Exp Ther*, 254(2), 456-464.

Cami, J.; Farre, M.; Mas, M.; Roset, P.N.; Poudevida, S.; Mas, A.; San, L.; De La Torre, R. (2000): Human pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"): psychomotor performance and subjective effects: *J Clin. Psychopharmacol.*, 20, 455-466.

Cami, J.; Farre, M. (2003). Drug addiction: *N. Engl. J. Med.*, 349, 975-986.

Campkin, N.T.A.; Davies, U.M. (1992). Another death from ecstasy: *Journal of the Royal Society of Medicine*, 85, 61.

Carter, N.; Ruddy, G.N.; Milroy, C.M.; Forrest, A.R. (2000): Deaths associated with MDMA use: *Int. J Legal Med.*, 113, 168-170.

Carvalho, F.; Remião, F.; Amado, F.; Domingues, P.; Correia, A.J.; Bastos, M.L. (1996). D-Amphetamine interaction with glutathione in freshly isolated rat hepatocytes: *Chem. Res. Toxicol.*, 9, 1031-1036.

Carvalho, M.; Carvalho, F.; Bastos, M.L. (2001). Is hyperthermia the triggering factor for hepatotoxicity induced by 3,4- methylenedioxymethamphetamine (ecstasy)? An in vitro study using freshly isolated mouse hepatocytes: *Arch. Toxicol.*, 74, 789-793.

Carvalho, M.; Carvalho, F.; Remiao, F.; De Lourdes Pereira, M.; Pires-Das-Neves, R.; De Lourdes Bastos, M. (2002). Effect of 3,4-methylenedioxymethamphetamine("ecstasy") on body temperature and liver antioxidant status in mice: influence of ambient temperature: *Arch. Toxicol.*, 76, 166-172.

Carvalho, M.; Milhazes, N.; Remiao, F.; Borges, F.; Fernandes, E.; Monks, T.; Amado, F.; Carvalho, F.; Bastos, M. L. (2004a). Hepatotoxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and α -methyl-dopamine in isolated rat hepatocytes: formation of glutathione conjugates: *Arch. Toxicol.*, 78, 16-24.

Carvalho, M.; Remiao, F.; Milhazes, N.; Borges, F.; Fernandes, E.; Carvalho, F.; Bastos, M. L. (2004b). The toxicity of *N*-methyl- α -methyl-dopamine to freshly isolated rat hepatocytes is prevented by ascorbic acid and *N*-acetylcysteine: *Toxicology*, 200, 193-203.

Chadwick, I.S.; Curry, P.D; Linsey, A.; Freemont, A.J.; Doran, B.(1991). Ecstasy, 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), a fatality with coagulopathy and hyperthermia: *Journal of the Royal Society Of Medicine*, 84, 371.

Chang, L.; Ernst, T.; Grob, C.S.; Poland, R.E. (1999). Cerebral (1) H MRS alterations in recreational 3, 4 methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') users: *J. Magn. Reson. Imaging*, 10, 521-526.

Chang, L.; Grob, C.S.; Ernst, T.; Itti, L.; Mishkin, F.S.; Jose-Melchor, R.; Poland, R.E. (2000). Effect of ecstasy [3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)] on cerebral blood flow: a co-registered SPECT and MRI study: *Psychiatry Res.*, 98, 15-28.

Chang, L. (2001). Neuroimaging studies in chronic effects on recreational MDMA use. Presented at *MDMA/Ecstasy Research: advances, challenges and future directions*, Bethesda, MD. [Em linha] Disponível em <http://www.drugabuse.gov/Meetings/MDMA/MDMAVideo/MDMA25.ram>

Che, S.; Johnson, M.; Hanson, G.R.; Gibb, J.W. (1995). Body temperature effect on methylenedioxymethamphetamine-induced acute decrease in tryptophan hydroxylase activity. *Eur. J. Pharmacol.* 293, 447-453.

Cho, A.K.; Hiramatsu, M.; Distefano, E.W.; Chang, A.S.; Jenden, D.J. (1990). Stereochemical differences in the metabolism of 3,4 methylenedioxymethamphetamine in vivo and in vitro: a pharmacokinetic analysis: *Drug Metabolism and Disposition*, 18, 681-691.

Cohen, R.S. (1995). Subjective reports on the effects of the MDMA ('ecstasy') experience in humans. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 19, 1137-1145.

Colado, M.I.; Green, A.R. (1994). A study of the mechanism of MDMA ('ecstasy') - induced neurotoxicity of 5-HT neurones using chlormethiazole, dzocilpine and other protective compounds: *British Journal of Pharmacology*, 111(1), 131-136.

Colado, M.I.; Williams, J.L.; Green, A.R. (1995). The hyperthermic and neurotoxic effects of 'Ecstasy' (MDMA) and 3,4 methylenedioxyamphetamine (MDA) in the Dark Agouti (DA) rat, a model of the CYP2D6 poor metabolizer phenotype: *Br. J Pharmacol.*, 115, 1281-1289.

Colado, M.I.; O'shea, E.; Granados, R.; Misra, A.; Murray, T.K.; Green, A.R. (1997a). A study of the neurotoxic effect of MDMA ('ecstasy') on 5HT neurones in the brains of mothers and neonates following administration of the drug during pregnancy: *Br. J Pharmacol.*, 121, 827-833.

Colado, M.I.; O'shea, E.; Granados, R.; Murray, T.K.; Green, A.R. (1997b). In vivo evidence for free radical involvement in the degeneration of rat brain 5HT following administration of MDMA ('ecstasy') and p-chloroamphetamine but not the degeneration following fenfluramine: *Br. J Pharmacol.*, 121, 889-900.

Colado, M.I.; O'shea, E.; Esteban, B.; Granados, R.; Green, A.R. (1999b). In vivo evidence against clomethiazole being neuroprotective against MDMA ('ecstasy')-induced degeneration of rat brain 5HT nerve terminals by a free radical scavenging mechanism: *Neuropharmacology*, 38, 307-314.

Colado, M.I.; O'shea, E.; Granados, R.; Esteban, B.; Martin, A.B.; Green, A.R. (1999). Studies on the role of dopamine in the degeneration of 5HT nerve endings in the brain of Dark Agouti rats following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or 'ecstasy') administration: *Br. J Pharmacol.*, 126, 911-924.

Cole, J.C.; Bailey, M.; Sumnall, H.R.; Wagstaff, G.F.; King, L.A. (2002). The content of ecstasy tablets: implications for the study of their long-term effects: *Addiction*, 97, 1531-1536.

Commins, D.L.; Vosmer, G.; Virus, R.M.; Woolverton, W.L.; Schuster, C.R.; Seiden, L.S. (1987). Biochemical and histological evidence that methylene-dioxymethylamphetamine (MDMA) is toxic to neurons in the rat brain: *J Pharmacol. Exp. Ther.*, 241, 338-345.

Cottler, L.B.; Womack, S.B.; Compton, W.M.; Ben-Abdallah, A. (2001). Ecstasy abuse and dependence among adolescents and young adults: Applicability and Reliability of DSM-IV criteria: *Human Psychopharmacology*, 16, 599-606.

Christopherson, A.S. (2000). Amphetamine designer drugs – an overview and epidemiology. *Toxicol. Lett.*, 112(3), 127-131.

Cunningham, M. (1997). Ecstasy-induced rhabdomyolysis and its role in the development of acute renal failure: *Intensive and Critical Care*, 13(4), 216-223

Curran, H.V.; Travill, R.A. (1997). Mood and cognitive effects of: week-end "high" followed by mid-week low: *Addiction*, 92, 821-831.

Curran, H.V.; Rees, H.; Hoare, T.; Hoshi, R.; Bond, A. (2004). Empathy and aggression: two faces of ecstasy? A study of interpretative cognitive bias and mood change in ecstasy users: *Psychopharmacology (Berl)*, 173, 425-433. Epub.

Curry, S.C.; Chang, D.; Connor, D. (1989) Drug- and toxin-induced rhabdomyolysis: *Ann. Emerg. Med.*, 18, 1068-1084.

Dafters, R.I. (1994). Effect of ambient temperature on hyperthermia and hyperkinesis induced by 3,4- methylenedioxymethamphetamine (MDMA or Ecstasy) in rats: *Psychopharmacology (Berl)*, 114(3), 505-508.

Dafters, R.I. (1995). Hyperthermia following MDMA administration in rats: effects of ambient temperature, water consumption and chronic dosing: *Physiol. Behav.*, 58, 877-882.

Dafters, R.I.; Lynch, E. (1998). Persistent loss of thermoregulation in the rat induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or Ecstasy) but not by fenfluramine: *Psychopharmacology*, 138, 207-212.

Dar, K.J.; McBrien, M.E. (1996). MDMA induced hyperthermia: report of a fatality and review of current therapy: *Intensive Care Med.*, 22, 995-996.

David, W.S. (2000). Myoglobinuria: *Neurologic Clinics*, 18(1), 215-243.

De Gans, J.; Stam, J.; Van Wijngaarden, G.K. (1985). Rhabdomyolysis and concomitant neurological lesions after intravenous heroin abuse: *J Neurol. Neurosurg. Psych.*, 48, 1057-1059.

de la Torre, R.; Farré, M.; Ortuño, J.; Mas, M.; Brenneisen, R.; Roset, P.N.; Segura, J.; Cami (2000a). Non-linear pharmacokinetics of MDMA (ecstasy) in humans: *Br. J Clin. Pharmacol.*, 49, 104-109.

de la Torre, R.; Farré, M.; Roset, P.N.; Hernandez-Lopez, C.; Mas, M.; Ortuño, J.; Menoyo, E.; Pizarro, N.; Segura, J.; Cami, J. (2000b). Pharmacology of MDMA in humans: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 914, 225-237.

Delaforge, M.; Jaouen, M.; Bouille, G. (1999). Inhibitory metabolite complex formation of methylenedioxy-methamphetamine with rat and human cytochrome p450: particular involvement of CYP 2D: *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 7, 153-158.

De Letter, E.A.; Clauwaert, K.M.; Lambert, W.E.; Van Bocxlaer, J.F.; De Leenheer, A.P.; Piette, M.H.A. (2002). CASE REPORT: Distribution Study of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine and 3,4-Methylenedioxy-amphetamine in a Fatal Overdose: *Journal of Analytical Toxicology*, 26(2), 113-118.

Drummer OH, Gerostamoulos J, Batziris H, Chu M, Caplehorn JR, Robertson MD, Swann P (2003). The incidence of drugs in drivers killed in Australian road traffic crashes: *Forensic Sci. Int.*, 134(2-3), 154-162.

Duarte, J.A.; Leão, A.; Magalhães, J.; Ascensão, A.; Bastos, M.L.; Lemos Amado, F.; Vilarinho, L.; Quelhas, D.; Appell, H.J.; Carvalho, F. (2004). Strenuous exercise aggravates MDMA-induced skeletal muscle damage in mice. *Toxicology* (in press).

Duarte, J.A.; Appell, H.J.; Carvalho, F.; Bastos, M.L.; Soares, J.M.C. (1993). Endothelium – derived oxidative stress may contribute to exercised induced muscle damage: *Int. J Sports Med.* 14, 440-443.

Duarte, J.A.; Carvalho, F.; Bastos, M.L.; Soares, J.M.C.; Appell, H.J. (1994): Do invading leucocytes contribute to the decrease in glutathione concentrations indicating oxidative stress in exercised muscle, or are they important for its recover?: *Eur.J Appl. Physiol.* 64, 48-53.

Esliger, D.W.; Tremblay, M.S.; Copeland, J.L. (2003). Does frequency (HZ) and acceleration of movement affect the reliability of the MTI (CSA) actigraph?: *Med. Sci. Sports Exerc.*, 35(5), 320-326.

Evangelene, D.; Brennan, K.; Gittings, D.; Hely, L.; Schenk, S. (2004). Effect of SCH 23390 on (\pm)-3,4-methylenedioxymethamphetamine hyperactivity and self-administration in rats: *Pharm. Biochem. Beh.*, 77, 745-750.

Fallon, J.K.; Shah, D.; Kicman, A.T.; Hutt, A.J.; Henry, J.A.; Cowan, D.A.; Forsling, M. (2002). Action of MDMA (Ecstasy) and Its Metabolites on Arginine Vasopressin Release: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 965, 399-409.

Fantegrossi, W.E.; Godlewski, T.; Karabenick, R.L.; Stephens, J.M.; Ullrich, T.; Rice, K.C.; Woods, J.H.(2003). Pharmacological characterization of the effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") and its enantiomers on lethality, core temperature, and locomotor activity in singly housed and crowded mice: *Psychopharmacology (Berl)*, 166, 202-211.

Farfel, G. M.; Andseiden, L. S. (1995). Role of hypothermia in the mechanism of protection against serotonergic toxicity, I. Experiments using 3,4-methylenedioxymethamphetamine, dizocilpine, CGS 19755 and NBQX. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 272, 860-867.

Farré, M.; de la Torre, R.; Ó Mathúna, B.; Roset, P.N.; Peiró, A.M.; Torrens, M.; Ortuño, J.; Pujadas, M.; Camí, J. (2004). Repeated doses administration of MDMA in humans: pharmacological effects and pharmacokinetics. *Psychopharmacology*, 173, 364-375.

Fidler, H.; Dhillon, A.; Gertner, D.; Burroughs, A. (1996). Chronic ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) abuse: a recurrent and unpredictable cause of severe acute hepatitis: *J Hepatol.*, 25, 563-566.

Fischer, H.S.; Zernig, G.; Schatz, D.S.; Humpel, C.; Saria, A. (2000). MDMA ('ecstasy') enhances basal acetylcholine release in brain slices of the rat striatum: *Eur. J Neurosci.*, 12, 1385-1390.

Fitzgerald, R.L.; Blanke, R.V.; Rosecrans, J.A.; Glennon, R.A. (1989). Stereochemistry of the metabolism of MDMA to MDA. *Life Sci.*, 45, 295-301.

Fleury, C., Neverova, M., Collins, S., Raimbault, S., Champigny, O., Levi-Meyrueis, C., Bouillaud, F. (1997) Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia: *Nature Genet.*, 15, 269-272.

Forsyth, A.J.; Barnard, M.; McKeganey, N.P. (1997). Musical Preference as an indicator of adolescent drug use: *Addiction*, 92, 1317-1325.

Freedson, P.S.; Melanson, E.L. (1996). Measuring Physical Activity. In: *Measurement in Pediatric Exercise Science*. D. Docherty (ed.). Canadian Society for Exercise Physiology. Champaign, Illinois, Human Kinetics Publishers, Inc., 261-283.

Freedson, P.; Melanson, E.; Sirad, J. (1998). Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer: *Med. Sci. Sports Exerc.*, 30 (5), 777-781.

Gabow, P.A.; Kaehny, W.D.; Kelleher, S.P. (1982). The spectrum of rhabdomyolysis: *Medicine*, 61, 141-153.

Gamma, A.; Buck, A.; Berthold, T.; Liechti, M.E.; Vollenweider, F.X. (2000). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) modulates cortical and limbic brain activity as measured by [¹⁵O]-PET in healthy humans: *Neuropsychopharmacology* 23, 388-95.

Gawin, F.H.; Ellinwood, E.H. Jr. (1988). Cocaine and other stimulants. Actions, abuse, and treatment: *N. Engl. J. Med.*, 318, 1173-1182.

Garcia-Repetto R.; Moreno E.; Soriano T.; Jurado C.; Gimenez M.P.; Menendez M. (2003). Tissue concentrations of MDMA and its metabolite MDA in three fatal cases of overdose: *Forensic Sci. Int.*, 135(2), 110-114.

Gerra, G.; Zaimovic, A.; Giucastro, G.; Maestri, D.; Monica C.; Sartori, R.; Caccavari, R.; Delsignore, R. (1998). Serotonergic function after (+/-)3,4-methylenedioxy-methamphetamine ('Ecstasy') in humans: *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 13, 1-9.

Gerra, G.; Zaimovic, A.; Ferri, M.; Zambelli, U.; Timpano, M.; Neri, E.; Marzocchi, G.F.; Delsignore, R.; Brambilla, F. (2000). Long-lasting effects of (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) on serotonin system function in humans: *Biol. Psychiatry*, 47, 127-136.

Gerra G, Bassignana S, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Caccavari R, Brambilla F, Molina E. (2003) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to stress in subjects with 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy') use history: correlation with dopamine receptor sensitivity. *Psychiatry Res.*, 120, 115-124.

Gesi, M.; Soldani, P.; Lenzi, P.; Ferrucci, M.; Giusiani, A.; Fornai, F.; Paparelli, A. (2002). Ecstasy during loud noise exposure induces dramatic ultrastructural changes in the heart: *Pharmacol. Toxicol.*, 91, 29-33.

Ghuran, A.; Van Der Viecken, L.R.; Nolan, J. (2001). Cardiovascular complications of recreational drugs: *BMJ* 323, 464-466.

Gilhooly, T.C.; A.K. Daly (2002). CYP2D6 deficiency, a factor in ecstasy related deaths?: *Br. J Clin. Pharmacol.*, 54(1), 69-70.

Ginsberg, M.D.; Hertzman, M.; Schmidt-Nowara, W.W. (1970). Amphetamine intoxication with coagulopathy, hyperthermia and reversible renal failure. A syndrome resembling heatstroke: *Annals International Medicine*, 73(1), 81-85.

Glennon, R.A.; Young, R.; Dukat, M.; Cheng, Y. (1997): Initial characterization of PMMA as a discriminative stimulus: *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 57, 151-158.

Gold, L.H.; Koob, G.F.; Geyer, M.A. (1988). Stimulant and hallucinogenic behavioral profiles of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and N-ethyl-3,4-methylenedioxymethamphetamine in rats. *J Pharmacol. Exp. Ther.*, 247, 547-555.

Gorard, D.A.; Davies, S.E.; Clark, M.L. (1992): Misuse of ecstasy. *BMJ*, 305, 309.

Gordon, C.J.; Watkinson, W.P.; O'Callaghan, J.P.; Miller, D.B. (1991). Effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on automatic thermoregulatory responses of the rat: *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 38, 339-344.

Gouzoulis-Mayfrank, E.; Daumann, J.; Tuchtenhagen, F.; Pelz, S.; Becker, S.; Kunert, H.J.; Fimm, B.; Sass, H. (2000). Impaired cognitive performance in drug free users of recreational ecstasy (MDMA): *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 68, 719-725.

Green, A.R.; Cross, A.J.; Goodwin, G.M. (1995). Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"): *Psychopharmacology (Berl)*, 119(3), 247-260.

Green, A.R.; Mehan, A.O.; Elliott, J.M.; O'shea, E.; Colado, M.I. (2003). The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"): *Pharmacol. Rev.*, 55, 463-508.

Green, A.R.; Sanches, V.; O'shea, E.; Saadat, K.S.; Elliott, J.M. Colado, M.I. (2004). Effect of ambient temperature and a prior neurotoxic dose of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on the hyperthermic response of rats to a single or repeated ('binge' ingestion) low dose of MDMA: *Psychopharmacology*, 173, 264-269.

Greene, S.L.; Dargan, P.I.; O'Connor, N; Jones, A.L.; Kerins, M. (2003). Multiple toxicity from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"): *Am. J Emerg. Med.*, 21, 121-124.

Greer G.; Tolbert, P. (1986). Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting: *Journal of Psychoactive Drugs*, 18, 319-327.

Grob, C.S.; Poland, R.E.; Chang, L.; Ernst, T. (1996). Psychobiologic effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in humans: methodological considerations and preliminary observations: *Behav. Brain. Res.*, 73,103-107.

Grossman, R.A.; Hamilton, R.W.; Morse, B.M.; Penn, S.P.; Goldberg, M. (1974). Non-traumatic rhabdomyolysis and acute renal failure: *N. Engl. J Med.*, 291, 807-811.

Gudelsky, G.A.; Yamamoto, B.K.; Nash, J.F. (1994). Potentiation of 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced dopamine release and serotonin neurotoxicity by 5-HT₂ receptor agonists: *Eur. J. Pharmacol.*, 264, 325-330.

Haller, R.G.; Knochel, J.P. (1984). Skeletal muscle disease in alcoholism: *Med. Clin. North Am.*, 68, 91-103.

Hardman, H.F.; Haavik, C.O.; Seevers, M.H. (1973). Relationship of the structure of mescaline and seven analogs to toxicity and behaviour in five species of laboratory animals: *Toxicology and Applied Pharmacology*, 25, 299-309.

Harris, D.S.; Baggott, M.; Mendelson, J.; Mendelson, J.E.; Jones, R.T. (2002). Subjective and hormonal effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans: *Psychopharmacol. (Berl)*, 162, 396-405.

Hartung, T.K.; Schofield, E.; Short, A.I.; Parr, M.J.A.; Henry, J.A. (2002). Hyponatraemic states following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') ingestion: *Q.J.MED.*, 95, 431-437.

Hendelman, D.; Miller, K.; Baggett, C.; Debold, E.; Freedson, P. (2000). Validity of accelerometry for the assessment of moderate intensity physical activity in the field: *Med. Sci. Sports Exerc.*, 32(9), Supp., 442-449.

Henry, J.A.; Jeffreys, K.J.; Dawling, S. (1992). Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"): *Lancet*, 340, 384-387.

Henry, J.A. (1992). Ecstasy and the dance of death: *BMJ*, 305 (6844), 5-6.

Henry, J.A.; Fallon, J.K.; Kickman, A.T.; Hutt, A.J.; Cowan, D.A.; Forsling, M. (1998). Low-dose MDMA ("ecstasy") induces vasopressin secretion: *Lancet*, 351, 1784.

Henriques, S. (2003). O Universo da ecstasy – contributos para uma análise dos consumidores e ambientes. *Autonomia* 27.

Hernandez-Lopez, C.; Farre, M.; Roset, P.N.; Menoyo, E.; Pizarro, N.; Ortuno, J.; Torrens, M.; Cami, J.; De La Torre, R. (2002). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) and alcohol interactions in humans: psychomotor performance, subjective effects and pharmacokinetics: *J Pharmacol. Exp. Ther.*, 300, 236-244.

Hiramatsu, M.; Kumagai, Y.; Unger, S.E.; Cho, A.K. (1990). Metabolism of methylenedioxymethamphetamine: formation of dihydroxymethamphetamine and a quinone identified as its glutathione adduct: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 254(2), 521-527.

Holden, R.; Jackson, M.A. (1996). Near-fatal hyponatraemic coma due to vasopressin over-secretion after "ecstasy" (3,4-MDMA): *Lancet*, 347(9007), 1052.

Kessel B. Hyponatraemia after ingestion of ecstasy. *BMJ*. 1994;308(6925):414.

Huether, G.; Zhou, D.; Rüther, E. (1997). Causes and consequences of the loss of serotonergic presynapses elicited by the consumption of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") and its congeners: *J Neural Transm.*, 104, 771-794.

Iravani, M.M.; Asari, D.; Patel, J.; Wieczorek, W.J.; Kruk, Z.L. (2000). Direct effects of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) on serotonin or dopamine release and uptake in the caudate putamen, nucleus accumbens, substantia nigra pars reticulata, and the dorsal raphe nucleus slices: *Synapse*, 36, 275-285.

Jansen, K.L.R. (1999). Ecstasy (MDMA) dependence: *Drug Alcohol Depend.*, 53, 121-124.

Jenkins, R.; Goldfarb, A. (1993): Introduction: Oxidant Stress, aging and exercise: *Med. Sci. Sports Exerc.* 25(2), 210-212.

Jermain, D.M.; Crismon, M.L. (1992). Psychotropic drug-related rhabdomyolysis: *Ann. Pharmacother.*, 26(7-8), 948-954.

Johnson, M.P.; Hoffman, A.J.; Nichols, D.E. (1986). Effects of the enantiomers of MDA, MDMA and related analogues on [³H]serotonin and [³H]dopamine release from superfused rat brain slices: *Eur. J Pharmacol.*, 132, 269-276.

Johnson, M.; Letter, A.A.; Merchant, K.; Hanson, G.R.; Gibb, J.W. (1988). Effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine isomers on central serotonergic, dopaminergic and nigral neurotensin systems of the rat: *J Pharmacol. Exp. Ther.*, 244, 977-982.

Johnson, M.P.; Huang, X.; Oberlender, R.; Nash, J.F.; Nichols, D.E. (1990). Behavioral, biochemical and neurotoxicological actions of the α -ethyl homologue of p-chloroamphetamine: *European Journal of Pharmacology*, 191, 1-10.

Johnston, L.D.; O'Malley, P.M.; Bachman, J.G. (2000a). Monitoring the Future: National Survey Results on Drug Abuse, 1975-1999, Vol. 1 Secondary School Students. National Institute on Drug Abuse, National Institute on Drug Abuse.

Jones, A.L.; Simpson, K.J. (1999). Review article: mechanisms and management of hepatotoxicity in ecstasy (MDMA) and amphetamine intoxications: *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 13, 129-133.

- Jurkat-Rott, K.; McCarthy, T.; Lehmann-Horn, F. (2000). Genetics and pathogenesis of malignant hyperthermia: *Muscle Nerve*, 23(1), 4-17.
- Kalant, H. (2002). The pharmacology and toxicology of "ecstasy" and related drugs: *CMAJ*, 165(7), 917-928.
- Kanter, M.; Nolte, L.; Holloszy, J. (1993): Effects of an antioxidant vitamin mixture on lipid peroxidation at rest and post exercise: *J Appl. Physiol.*, 74(2): 965-969.
- Kehne, J.H.; Ketteler, H.J.; McCloskey, T.C.; Sullivan, C.K.; Dudley, M.W.; Schmidt, C.J. (1996a). Effects of the selective 5-HT_{2A} receptor antagonist MDL 100, 907 on MDMA-induced locomotor stimulation in rats: *Neuropsychopharmacology*, 15, 116–124.
- Kendrick, W.C.; Hull, A.R.; Knochel, J.P. (1977). Rhabdomyolysis and shock after intravenous amphetamine administration: *Annals International Medicine*, 86(4), 381-387.
- Keney, W.; Johnson, J. (1992). Control of skin blood flow during exercise. *Med.Sci. Sport. Exerc.*, 24, 303-312.
- Kessel, B. (1994). Hyponatraemia after ingestion of "Ecstasy": *Br. Med. J.*, 308(6925), 414.
- Khakoo, S.I.; Coles, C.J.; Armstrong, J.S.; Barry, R.E. (1995). Hepatotoxicity and accelerated fibrosis following 3,4-methylenedioxymetamphetamine ("ecstasy") usage: *J Clin. Gastroenterol.*, 20, 244-247.
- Kiely, M.A.; Kiely, D.C. (1976). Rhabdomyolysis: *J Emerg. Nurs.*, 12, 153-156.
- Kirchner, V.; Silver, L.E.; Kelly, C.A. (1998). Selective serotonin reuptake inhibitors and hyponatraemia: review and proposed mechanisms in the elderly: *J. Psychopharmacol.*, 12(4), 396–400.
- Kish, S.J.; Furukawa, Y.; Ang, L.; Vorce, S.P.; Kalasinsky, K.S. (2000). Striatal serotonin is depleted in brain of a human MDMA (Ecstasy) user: *Neurology*, 55, 294-296.
- Koch, S.; Galloway, M.P. (1997) MDMA induced dopamine release in vivo: role of endogenous serotonin: *J. Neural Transm.*, 104, 135–146.
- Kolsten, T.R.; Kleber, H.D. (1978). Sudden death in cocaine abuse: relation to neuroleptic malignant syndrome: *Lancet*, 1, 1198.

- Knochel, J.P. (1981). Rhabdomyolysis and myoglobinuria: *Semin. Nephrol.*, 1, 75-86.
- Knochel, J.P. (1990). Catastrophic medical events with exhaustive exercise: "White collar rhabdomyolysis": *Kidney Int.*, 38, 709-719.
- Knochel, J.P. (1993). Mechanisms of rhabdomyolysis: *Curr. Opin. Rheum.*, 5, 725-731.
- Landry, M. (2002). MDMA: A review of epidemiologic data: *J Psychoactive Drugs*, 34, 163-169.
- Larbi, E.B. (1997). Drug induced rhabdomyolysis: case report: *East. Afr. Med. J.*, 74(12), 829-831.
- Lester, S.J.; Baggott, M.; Welm, S.; Schiller, N.B.; Jones, R.T.; Foster, E.; Mendelson, J. (2000). Cardiovascular effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine. A double-blind, placebo-controlled trial: *Ann. Intern. Med.*, 133, 969-973.
- Liechti, M.E.; Vollenweider, F.X. (2000). Acute psychological and physiological effects of MDMA ("Ecstasy") after haloperidol pre-treatment in healthy humans: *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 10, 289-295.
- Liechti, M.E.; Vollenweider, F.X. (2000b). The serotonin uptake inhibitor citalopram reduces acute cardiovascular and vegetative effects of 3, 4 – methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") in healthy humans: *J. Psychopharmacol.*, 14, 269-274.
- Liechti, M.E.; Gamma, A.; Vollenweider, F.X. (2001). Gender differences in the subjective effects of MDMA: *Psychopharmacol.*, 154, 161-168.
- Liestner, M.B.; Grob, C.S.; Bravo, G.L.; Walsh, R.N. (1992): Phenomenology and sequelae of 3,4 – methylenedioxymethamphetamine use: *Journal of Nervous and Mental Disorders*, 180, 345-352.
- Lim, H.K.; Foltz, R.L. (1988). In vivo and in vitro metabolism of 3, 4 – methylenedioxymethamphetamine in the rat: identification of metabolites using an ion trap detector: *Chemical Research in Toxicology*, 1, 370-378.
- Lim, H.K.; Foltz, R.L. (1991). In vivo formation of aromatic hydroxylated metabolites of 3,4-(methylenedioxy)methamphetamine in the rat: identification by ion trap tandem mass spectrometric (MS/MS and MS/MS/MS) techniques: *Biol. Mass Spectrom.*, 20(11), 677-686.

- Line, R.L.; Rust, G.S. (1995). Acute exertional rhabdomyolysis: *Am. Fam. Phys.*, 52, 502–506.
- Lora-Tamayo, C.; Tena, T.; Rodriguez, A. (1997) Amphetamine derivative related deaths: *Forensic Sci. Int.*, 85, 149-157.
- Magalhães, J.; Ascensão, A.; Soares, J.; Neuparth, M.J.; Ferreira, R.; Oliveira, J.; Amado, F.; J.A. Duarte (2004). Acute and severe hypobaric hypoxia-induced muscle oxidative stress in mice: the role of glutathione against oxidative damage: *Eur. J. Appl. Physiol.*, 91, 185-191.
- Magee, C.; Staunton, H.; Tormey, W.; Walshe, J.J. (1998). Hyponatraemia, seizures and stupor associated with ecstasy ingestion in a female: *Ir. Med. J.*, 91, 178.
- Malberg, J.E.; Seiden, L.S. (1998). Small changes in ambient temperature cause large changes in 3,4- methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-induced serotonin neurotoxicity and core body temperature in the rat: *J Neurosci.*, 18, 5086-5094.
- Marston, H.M.; Reid, M.E.; Lawrence, J.A.; Oliverman, H.J.; Butcher, S.P. (1999). Behavioral analysis of the acute and chronic effects of MDMA treatment in the rat: *Psychopharmacology*, 144, 67-76.
- Mas, M.; Farre, M.; De La Torre, R.; Roset, P.N.; Ortuno, J.; Segura, J., Cami, J. (1999). Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in humans: *J Pharmacol. Exper. Ther.*, 290(1), 136-145.
- Matthai, S.M.; Davidson, D.C.; Sills, J.A.; Alexandrou, D. (1996). Cerebral oedema After ingestion of MDMA ("Ecstasy") and unrestricted intake of water: *Br. Med. J.*, 312(1359).
- Maurer, H.H.; Bickeboeller-Friedrich, J.; Kraemer, T.; Peters, F.T. (2000). Toxicokinetics and analytical toxicology of amphetamine-derived designer drugs (ecstasy): *Toxicol. Lett.*, 112(3), 133-142.
- Maxwell, D.L.; Polkey, M.I.; Henry, J.A. (1993). Hyponatraemia and catatonic stupor after taking "Ecstasy": *Br. Med. J.*, 307(6916), 1399.
- Mccann, U.D.; Ridenour, A.; Shaham, Y.; Ricaurte, G.A. (1994). Serotonin neurotoxicity after (+/-)3,4- methylenedioxymethamphetamine (MDMA; "Ecstasy"): a controlled study in humans: *Neuropsychopharmacology*, 10, 129-138.

Mccann, U.D.; Slate, S.O.; Ricaurte, G.A. (1996). Adverse reactions with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; "ecstasy"): *Drug Saf.*, 15, 107-115.

Mccann, U.D.; Szabo, Z.; Scheffel, U.; Dannals, R.F.; Ricaurte, G.A. (1998). Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings: *Lancet*, 352, 1433-1437.

Mccann, U.D.; Merti, M.; Eligulashvili, V.; Ricaurte, G.A. (1999). Cognitive performance in (+/-) 3,4 - methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") users: a controlled study: *Psychopharmacology (Berl)*, 143, 417-25.

McCann, U. D.; Eligulashvili, V.; Ricaurte, G.A. (2000). (+/-)3,4-Methylenedioxy-methamphetamine ('Ecstasy')-induced serotonin neurotoxicity: clinical studies: *Neuropsychobiology*, 42, 11-16.

McCann, U.D.; Ricaurte, G.A. (2000). Drug abuse and dependence: hazards and consequences of heroin, cocaine and amphetamines. *Curr. Opin. Psychiatry*, 165, 391-395.

McCann, U.D. (2001). MDMA-Induced Brain Serotonin Neurotoxicity: Clinical Studies. Presented at *MDMA/Ecstasy Research: advances, challenges and future directions*, Bethesda, MD.

<http://www.drugabuse.gov/Meetings/MDMA/MDMAVideo/MDMA30.ram>

McGuire, P.K.; Cope, H.; Fahy, T.A. (1994). Diversity of psychopathology associated with use of 3,4- methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy'): *Br. J Psychiatry*, 165, 391-395.

McKenna D.J.; Peroutka, S.J. (1990). Neurochemistry and neurotoxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA 'Ecstasy'): *J Neurochemistry*, 54(1), 14-22.

McNeill, M.; Parsons, K. Heat-stress in night-clubs. [Em linha] [Consulta em 2003-04-11] Disponível para consulta em <http://www.ecstasy.org/info/res9.html>

Mechan, A.O.; O'Shea, E.; Elliott, J.M.; Colado, M.I.; Green, A.R. (2001). A neurotoxic dose of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; ecstasy) to rats results in a long term defect in thermoregulation. *Psychopharmacology*, 155, 413 - 418.

Mechan, A.O.; Esteban, B.; O'Shea, E.; Elliott, J.M.; Colado, M.I.; Green, A.R. (2002a). The pharmacology of the acute hyperthermic response that follows administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') to rats: *Br. J Pharmacol.*, 135, 170-180.

Mechan A.O.; Moran, P.M.; Elliot, J.M.; Young, A.M.J.; Joseph, M.H.; Green, A.R. (2002b). a study of the effect of a single neurotoxic dose of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA: "ecstasy") on the subsequent long term behaviour of rats in the plus maze and open field: *Psychopharmacology*, 159, 167-175.

Mendelson, J. (2001). The pharmacology of ecstasy. Presented at *MDMA/Ecstasy Research: advances, challenges and future directions*, Bethesda, MD. [Em linha] Disponível em <http://www.drugabuse.gov/Meetings/MDMA/MDMAVideo/MDMA15.ram>

Mills E.M.; Banks, M.L.; Sprague, J.E.; Finkel, T. (2003). Pharmacology: uncoupling the agony from ecstasy: *Nature*, 426, 403-404.

Milne, C.J. (1988). Rhabdomyolysis, myoglobinuria and exercise: *Sports Med.* 6, 93-106.

Milroy, C.M.; Clark, J.C.; Forrest, A.R. (1996). Pathology of deaths associated with "ecstasy" and "eve" misuse: *J Clin. Pathol.*, 49, 149-153.

Montiel-Duarte, C.; Varela-Rey, M.; Oses-Prieto, J.; Lopez-Zabalza, M.; Beitia, G.; Cenarruzabeitia, E.; Iraburu, M. (2002). 3,4-Methylenedioxymetham-phetamine("Ecstasy") induces apoptosis of cultured rat liver cells. *Biochim Biophys Acta*, 1588, 26-32.

Morgan, M.J. (1999). Memory deficits associated with recreational use of "ecstasy" (MDMA): *Psychopharmacology*, 141, 30-36.

Morgan, M.J.; Mcfie, L.; Fleetwood, L.H.; Robinson, J.A. (2002). Ecstasy (MDMA): Are the psychological problems associated with its use reversed by prolonged abstinence?: *Psychopharmacology (Berl)*, 159, 294-303.

Morton, A.J.; Hickey, M.A.; Dean, L.C. (2001). Methamphetamine toxicity in mice is potentiated by exposure to loud music. *Neuroreport.*, 12, 3277-3281.

Navarro, M.; Pichini, S.; Farre, M.; Ortuno, J.; Roset, P.N.; Segura, J.; De La Torre, R. (2001). Usefulness of saliva for measurement of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and its metabolites: Correlation with plasma drug concentrations and effect of salivary pH: *Clinical Chemistry*, 47, 1788-1795.

Nichols, D.E.; Ilhan, M.; Long, J.P. (1975): Comparison of Cardiovascular, Hyperthermic and toxic effects of Para- Methoxyamphetamine (PMA) and 3,4- methylenedioxy-methamphetamine (MDMA): *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 214(1), 133-140.

Nichols, D.E. (1986): Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a novel therapeutic class: entactogens: *J Psychoactive Drugs*, 18, 305-313.

Nichols, J.; Morgan, C.; Chabot, L.; Sallis, J.; Calfas, K. (2000). Assessment of physical activity with the Computer Science and Applications, Inc., accelerometer: laboratory vs field validation: *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 81(1), 36-46.

Nilsson, A.; Ekelund, U.; Yngve, A.; Sjoestroem, M. (2002). Assessing physical activity among children with accelerometers using different time sampling intervals and placements: *Pediatric Exercise Science*, 14(1), 87-96.

Nunez, O.; Banares, R.; Barrio, J.; Menchen, L.; Diego, A.; Salinero, E; Clemente, G. (2002). Variability of the clinical expression of Ecstasy-induced hepatotoxicity: *Gastroenterol. Hepatol.*, 25(8), 497-500.

Obrocki, J.; Buchert, R.; Vaterlein, O.; Thomasius, R.; Beyer, W.; Schiemann, T. (1999). Ecstasy—long-term effects on the human central nervous system revealed by positron emission tomography: *Br J Psychiatry*, 175, 186-188.

O'Callaghan (1991). Neurotoxicity profiles of substituted amphetamines in the C57BL/6J mouse: *J Pharmacol. Exp. Ther.*, 270, 197–206.

O'Connor, A.; Cluroe, A.; Couch, R.; Galler, L.; Lawrence, J.(1999). Death from hyponatraemia-induced cerebral oedema associated with MDMA ("Ecstasy") Use: *Aust. N. Z. J. Med.*, 112(1091), 255–256.

Oldridge, N.B.; Haskell, W.L; Single, P. (1981) Carotid palpation, coronary heart disease and exercise rehabilitation: *Med. Sci. Sports Exerc.*, 13, 6-8.

O'Loinsigh, E.D.; Boland, G.; Kelly, J.P.; O'boyle, K.M. (2001). Behavioural, hyperthermic and neurotoxic effects of 3,4- methylenedioxymethamphetamine analogues in the Wistar rat: *Program Neuropsychopharmacology Biology Psychiatry*, 25(3), 621-638.

Olson, K.R.; Benowitz, N.L. (1984). Environmental and drug-induced hyperthermia. Pathophysiology, recognition and management: *Emerg. Med. Clin. North Am.*, 2, 459-474.

O'Shea, E.; Granados, R.; Esteban, B.; Colado, M.I.; Green, A.R. (1998). The relationship between the degree of neurodegeneration of rat brain 5HT nerve terminals and the dose and frequency of administration of MDMA ('ecstasy'): *Neuropharmacology*, 37, 919-926.

O'Shea, E.; Esteban, B.; Camarero, J.; Green, A.R.; Colado, M.I. (2001) Effect of GBR12909 and fluoxetine on the acute and long term changes induced by MDMA ("ecstasy") on the 5-HT and dopamine concentrations in mouse brain. *Neuropharmacology*, 40, 65-74.

Pacifici, R.; Zuccaro, P.; Farre, M.; Pichini, S.; Di Carlo, S.; Roset, P.N.; Palmi, I.; Ortuno, J.; Menoyo, E.; Segura, J.; de la Torre, R. (2002). Cell-mediated immune response in MDMA users after repeated dose administration: studies in controlled versus noncontrolled settings. *Ann. NY Acad. Sci.* 965, 421-433.

Pallanti, S.; Mazzi, D.(1992). MDMA (ecstasy) precipitation of panic disorder: *Biol. Psychiatry*, 32, 91-95.

Parr, M.J.A.; Low, H.M.; Botterill, P. (1997). Hyponatraemia and Death After "Ecstasy" Ingestion: *Med. J. Aust.*, 166(3), 136-137.

Parrott A.C.; Lasky, J. (1998). Ecstasy (MDMA) effects upon mood and cognition before, during, and after a Saturday night dance: *Psychopharmacology*, 139, 261-268.

Parrot, A.C; Sisk, E. (2000). Psychobiological problems in heavy "ecstasy" (MDMA) and polydrug users: *Drug Alcohol Depend.*, 60, 105-110.

Parrott, A.C. (2001). Human psychopharmacology of ecstasy (MDMA) – a review of 15 years of empirical research. *Human Psychopharmacology*, 16(8).

Parrott, A.C. (2002). Recreational Ecstasy/MDMA, the serotonin syndrome, and serotonergic neurotoxicity: *Pharmacol. Biochem. Behavior.*, 71, 837-844.

Pedersen, N.P.; Skrondal, A. (1999). Ecstasy and new patterns of drug use: a normal population study: *Addiction*, 92, 1695-1706.

Pedersen, N.P.; Blessing, W.W. (2001). Cutaneous vasoconstriction to hyperthermia induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) in conscious rabbits: *Journal of Neuroscience*, 21(21), 8648-8654.

Pereira, J. (1996). Exercícios físicos inabituais e exaustivos em crianças. Influência do tipo predominante de contrações em indicadores indirectos de stress oxidativo e de agressão/lesão muscular esquelética. Dissertação apresentada para a obtenção do Grau de Mestre em Desporto de Recreação e Lazer. Faculdade de Ciências do Desporto e de Educação Física. Universidade do Porto.

Powell, S.B.; Lehmann-Masten, V.D.; Paulus, M.P.; Gainetdinov, R.R.; Caron, M.G.; Geyer, M.A. (2004). MDMA "ecstasy" alters hyperactive and perseverative behaviors in dopamine transporter knockout mice: *Psychopharmacology*, 173, 310-317.

Powers, S.K.; Howley, E.T (2000). *Fisiologia do Exercício: Teoria e Aplicação ao Condicionamento e Desempenho*. 1.ed São Paulo: ED. Manole, 215-228.

Poels, P.J.E.; Gabriels, F.U.M. (1993). Rhabdomyolysis: a review of the literature: *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 95, 175-192.

Yngve, A.; Nilsson, A.; Sjostrom, M.; Ekelund, U. (2003). Effect of monitor placement and of activity setting on the MTI accelerometer Output: *Med. Sci. Sport Exerc.*, 35(5), 320-326.

Warren, J.D.; Blumbergs, P.C.; Thompson, P.D. (2002). Rhabdomyolysis: a review: *Muscle Nerve*, 25(3), 332-347.

Wareing, M.; Fisk, J.E.; Murphy, P.N. (2000). Working memory deficits in current and previous users of MDMA ('ecstasy'): *Br. J Psychol.*, 91, 181-188.

Ratray, M. (1991). Ecstasy: towards an understanding of the biochemical basis of the actions of MDMA: *Essays Biochem.*, 26, 77-87.

Rella, J.G.; Nelson, L.S.; Hoffman, R.S. (2000). 7 years of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) toxicity: *Int. J Med. Toxicol.*, 3(5).

Reneman, L; Booij, J.; Schmand, B.; Van den Brink, W.; Gunning, B. (2000). Memory disturbances in "Ecstasy" users are correlated with an altered brain serotonin neurotransmission: *Psychopharmacology*, 148, 322-324.

- Ricaurte, G.; Brian, G.; Strauss, L.; Seiden, L.; Schuster, C. (1985). Hallucinogenic amphetamine selectively destroys brains serotonin nerve terminals: *Science*, 229, 986-988.
- Ricaurte, G.A.; Forno, L.S.; Wilson, M.A.; Delannet, L.E.; Irwin, L.; Molliver, M.E.; Langston, J.W. (1988). 3,4-methylenedioxymethamphetamine selectively damages central serotonergic neurons in non-human primates: *J. Am. Med. Assoc.* 260, 51-55.
- Ricaurte, G.A.; Martello, A.L.; Katz, J.L.; Martello, M.B. (1992). Lasting effects of (+/-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on central serotonergic neurons in nonhuman primates: neurochemical observations: *J Pharmacol. Exp. Ther.*, 261, 616-622.
- Ricaurte, G.A.; Yuan, J.; Mccann, U.D. (2000). (+/-)-3,4-Methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy')-induced serotonin neurotoxicity: studies in animals: *Neuropsychobiology*, 42, 5-10.
- Saboisky, J.; Marino, F.E.; Kay, D.; Cannon, J. (2003). Exercise heat stress does not reduce central activation to non-exercised human skeletal muscle: *Exp.Physiol.*,88(6),783-790.
- Sawka, M.N; Wenger, C.B (1988). Physiological Responses to acute exercise-heat stress. In K.B. Pandolf; M.N. Sawka; R.R. Gonzalez (Eds), *Human Performance Physiology and Environmental Medicine at Terrestrial Extremes* (pp.97-153) Indianapolis: Benchmark Press, Inc.
- Scanzello, C.R.; Hatzidimitriou, G.; Martello, A.L.; Katz J.L.; Ricaurte, G.A. (1993). Serotonergic recovery after (+/-)-3,4-(methylenedioxy) methamphetamine injury: observations in rats: *J Pharmacol. Exp. Ther.*, 264, 1484-1491.
- Scearce-Levie, K; Viswanathan, S.S.; Hne, R. (1999). Locomotor response to MDMA is attenuated in knockout mice lacking the 5-HT_{1B} receptor: *Psychopharmacology*, 8, 201-211.
- Schechter, M.D. (1987). MDMA as a discriminative stimulus: isomeric comparisons: *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 27, 41-44.
- Schwartzfarb, L.; Singh, G.; Marcus, D. (1977). Heroin -associated rhabdomyolysis with cardiac involvement: *Arch. Intern. Med.*, 137, 1255-1257.
- Screaton, G.R.; Cairns, H.S.; Samer, M.; Singer, M; Thrasher, A.; Cohen, S.L. (1992): Hyperpyrexia and rhabdomyolysis after MDMA ("ecstasy") abuse: *Lancet*, 339, 677-678.

Semple, D.M.; Ebmeier, K.P.; Glabus, M.F.; O'carroll, R.E.; Johnstone, E.C. (1999). Reduced in vivo binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA (ecstasy) users: *Br. J Psychiatry*, 175, 63-69.

Shankaran, M.; Gudelsky, G. (1999): A neurotoxic regimen of MDMA suppresses behavioral, thermal and neurochemical responses to subsequent MDMA administration: *Psychopharmacology* 147, 66-72.

Shankaran, M.; Yamamoto, B.; Gudelsky, G. (2001): Ascorbic acid prevents 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-induced hydroxyl radical formation and the behavioral and neurochemical consequences of the depletion of brain 5HT: *Synapse* 40, 55-64.

Shearman, J.D.; Chapman, R.W.G.; Satsangi, J.; Ryley, N.G.; Weatherhead, S. (1992). Misuse of ecstasy: *BMJ*, 305, 309.

Sherlock, K.; Wolff, K.; Hay, A.W.; Conner, M. (1999). Analysis of illicit ecstasy tablets: implications for clinical management in the accident and emergency department: *J Accid. Emerg. Med.*, 16, 194-197.

Schifano F.; Di Furia, L.; Forza, G.; Minicuci, N.; Bricolo, R. (1998). MDMA ("ecstasy") consumption in the context of polydrug abuse: a report of 150 patients: *Drug Alcohol Depend.*, 52, 85-90.

Schifano, F. (2000). Potential human neurotoxicity of MDMA ('Ecstasy'): subjective self-reports, evidence from an Italian drug addiction centre and clinical case studies: *Neuropsychobiology*, 42, 25-33.

Schifano, F.; Oyefeso, A.; Corkery, J.; Cobain, K.; Jambert-Gray, R.; Martinotti, G.; Ghodse, A.H. (2003). Death rates from ecstasy (MDMA, MDA) and polydrug use in England and Wales 1996-2002: *Hum. Psychopharmacol.*, 18(7), 519-524.

Schmidt, C.J.; Khene, J. (1990). Neurotoxicity of MDMA: Neurochemical effects: *Annals of New York Academy of Sciences*, 600, 665-680; discussion 680-681.

Schmidt, C.J.; Black, C.K.; Abbate, G.M.; Taylor, V.L. (1990). Chloral hydrate anesthesia antagonizes the neurotoxicity of 3,4- methylenedioxymetham-phetamine: *European Journal of Pharmacology*, 191, 213-216.

- Schneider, R.C.; Kovar, K.A. (2003). Analysis of ecstasy tablets: comparison of reflectance and transmittance near infrared spectroscopy: *Forensic Sci. Int.*, 134(2-3), 187-195.
- Schwartz, R.H.; Miller, N.S. (1997). MDMA (ecstasy) and the rave: a review: *Pediatrics*, 100(4), 705-709.
- Screaton, G.R.; Singer, H. S.; Cairns, A.; Thrasher, M.; Cohen, S.; Cohen, S.L. (1992) Hyperpyrexia and rbdomyolysis after MDMA (ecstasy) abuse: *Lancet*, 339, 677-678.
- Shulgin, A.T. (1986). The background and chemistry of MDMA: *J Psychoactive Drugs*, 18, 291-304.
- Siegel, R.K. (1986). MDMA. Nonmedical use and intoxication. *J Psychoactive Drugs* 18, 349-354.
- Simantov, R.; Tauber, M. (1997). The abused drug MDMA (Ecstasy) induces programmed death of human serotonergic cells: *Faseb J*, 11, 141-146.
- Simpson, D.L.; Rumack, B.H. (1981). Methylenedioxy-methamphetamine clinical description of overdose death, and review of pharmacology: *Archives International Medicine*, 141(11), 1507-1509.
- Sirath, S.I.; Basset, D.R.; Swartz, A.M. (2003). Comparison of MTI accelerometer cut-points for predicting time spent in physical activity: *Int J Sports Med.*, 24(4), 298-303.
- Sharma, R.; Nelson, L.S. (2000). Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) induced hyponatremia: *Int. J. Med. Toxicol.*, 3(5).
- Sondermann, N.; Kovar, K.A. (1999). Screening experiments of ecstasy street samples using near infrared spectroscopy: *Forensic Science International*, 106, 147-156.
- Sprague, J.E.; Banks, M.L.; Cook, V.J.; Mills, E.M. (2003). Hypothalamic-pituitary-thyroid axis and sympathetic nervous system involvement in hyperthermia induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy): *J Pharmacol. Exp. Ther.*, 305, 159-166.
- State, R.C.; Grob, C.S.; Poland, R.E. (2001). Psychobiologic effects of 3,4 - methylenedioxymethamphetamine in humans: a pilot study. Poster presented at Presented at *MDMA/Ecstasy Research: advances, challenges and future directions*, Bethesda, MD.

Steele, T.D.; Mccann, U.D.; Ricaurte, G.A. (1994). 3,4 – methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"): pharmacology and toxicology in animals and humans: *Addiction*, 89, 539-551.

Stone, D.M.; Stahl, D.C.; Hanson, G.R.; Gibb, J.W. (1986). The effects of 3,4 – methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and 3,4 – methylenedioxyamphetamine (MDA) on monoaminergic systems in the rat brain: *European Journal of Pharmacology*, 128, 41-48.

Stone, D.M.; Hanson, G.R.; Gibb, J.W. (1989). In vitro reactivation of rat cortical tryptophan hydroxylase following in vivo inactivation by methylenedioxymethamphetamine: *J Neurochem.*, 53, 572-581.

Stone, D.M.; Johnson, M.; Hanson, G.R.; Gibb, J.W. (1989). Acute inactivation of tryptophan hydroxylase by amphetamine analogs involves the oxidation of sulfhydryl sites: *Eur. J Pharmacol.*, 172, 93-97.

Sue, Y.M.; Lee, Y.L.; Huang, J.J. (2002). Acute hyponatremia, seizure, and rhabdomyolysis after ecstasy use: *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 40(7), 931-932.

Sugimoto, Y.; Ohkura, M.; Inoue, K.; Yamada, J. (2001). Involvement of serotonergic and dopaminergic mechanisms in hyperthermia induced by a serotonin-releasing drug, p-chloroamphetamine in mice: *Eur. J. Pharmacol.*, 430, 265-268.

Taffe, M.A.; Davis, S.A; Yuan, J.; Schroeder, R.; Hatzidimitriou, G.; Parsons, L.H.; Ricaurte, G.A.; Gold, L.H. (2002). Cognitive performance of MDMA – treated rhesus monkeys: sensitivity to serotonergic challenge: *Neuropsychopharmacol.*, 27(6), 993-1005.

Tancer, M.E.; Johanson, C-E; Freedman, R.R. (2003). MDMA elevates core temperature in warm and cold conditions in man. Data presented at the 65th Annual College on Problems of Drug Dependence Conference, June 15, 2003.

Tancer, M.E.; Johanson, C.E. (2001). The subjective effects of MDMA and mcPP in moderate MDMA users : *Drug Alcohol Depend.*, 65, 97-101.

Tancer, M.E.; Johanson, C.E. (2003). Reinforcing, subjective, and physiological effects of MDMA in humans: a comparison with d-amphetamine and mCPP: *Drug Alcohol Depend.*, 72(1), 33-44.

Teter, C.J.; Guthrie, S.K. (2001). A comprehensive review of MDMA and GHB: two common club drugs: *Pharmacotherapy*, 21(12), 1468-1513.

Thomas, M.A.; Ibels, L.S. (1986). Rhabdomyolysis and acute renal failure: *Aust. N. Z. J Med.*, 15, 623-630.

Tonin, P.; Lewis, P.; Servidei, S. (1990). Metabolic causes of myoglobinuria: *Ann. Neurol.*, 27, 181-185.

Traub, S.J.; Hoffman, R.S.; Nelson, L.S. (2002). The "Ecstasy" hangover: hyponatremia due to 3,4-methylenedioxymethamphetamine: *J. Urban Health*, 79(4), 549-555.

Trost, S.G.; Ward, D.S.; Moorehead, S.M.; Watson, P.D.; Riner, W.; Burke, J.R. (1998). Validity of the computer science and applications (CSA) activity monitor in children: *Med. Sci. Sports Exerc.*, 30(4), 629-633.

Tuchtenhagen, F.; Daumann, J.; Norra, C.; Gobbele, R.; Becker, S.; Pelz, S.; Sass, H.; Buchner, H.; Gouzoulis-Mayfrank, E. (2000). High intensity dependence of auditory evoked dipole source activity indicates decreased serotonergic activity in abstinent ecstasy (MDMA) users. *Neuropsychopharmacology*, 22, 608-617.

Tucker, G.T.; Lennard, M.S.; Ellis, S.W.; Woods, H.F.; Cho, A.K.; Lin, L.Y.; Hiratsuka, A.; Schmitz, D.A.; Chu, T.Y. (1994). The demethylation of methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") by debrisoquine hydroxylase (CYP2D6): *Biochem. Pharmacol.*, 47, 1151-1156.

U.S. Department of Justice (2000). National Drug Threat Assessment 2001: The domestic perspective. Washington, DC. [Em linha] Disponível em <http://www.usdoj.gov/ndic/pubs/647/other.htm>

Vanholder, R.; Sever, M.S.; Ereke, E., e col ... (2000). Rhabdomyolysis: *J Am. Soc. Nephrol.*, 11, 1553-1561.

Verebey, K.; Alrazi, J; Jaffe, J.H. (1988). The complications of ecstasy (MDMA): *JAMA*, 259, 1649-1650.

Verheyden, S.L.; Henry, J.A.; Curran, H.V. (2003). Acute, sub-acute and long-term subjective consequences of "ecstasy" (MDMA) consumption in 430 regular users: *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.*, 18, 507-517.

Vidal-Puig, A., Solanes, G., Grujic, D., Flier, J.S.; Lowell, B.B. (1997). UCP3: an uncoupling protein homologue expressed preferentially and abundantly in skeletal muscle and brown adipose tissue: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 235, 79-82.

Vollenweider, F.X.; Gamma, A.; Liechti, M.; Huber, T. (1998). Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA ("ecstasy") in MDMA naïve healthy volunteers: *Neuropsychopharmacology*, 19, 241-251.

Wallace, T.L.; Gudelsky, G.A.; Vorhees, C.V. (2001). Alterations in diurnal and nocturnal locomotor activity in rats treated with a monoamine-depleting regimen of methamphetamine or 3,4-methylenedioxymethamphetamine: *Psychopharmacology*, 153, 321-326.

Walubo, A.; Seger, D. (1999) Fatal multi-organ failure after suicidal overdose with MDMA, 'ecstasy': case report and review of the literature: *Hum. Exp. Toxicol.*, 18(2),119-125.

Ward, M.M. (1988). Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis: *Arch. Intern. Med.*, 148, 1553-1557.

Warren, J.D.; Blumbergs, P.C.; Thompson, P.D. (2002) Rhabdomyolysis: a review: *Muscle Nerve*, 25(3), 332-347.

Weinmann, W; Bohnert, M. (1998): Lethal monointoxication by overdosage of MDEA. *Forensic Sci. Int.*, 91, 91-101.

Weston, M.D.; Hirsch, N.P.; Jones, J.A. (1986). Narcotic overdose and acute rhabdomyolysis: *Anaesthesia*, 41, 1269.

White, J.M.; Bochner, F.; Irvine, R.J. (1997). The agony of "ecstasy": *Med. J. Aust.*, 66, 117-118.

Winstock, A.R.; Griffiths, P.; Stewart, D. (2001). Drugs and the dance music scene: a survey of current drug use patterns among a sample of dance music enthusiasts in UK. *Drug Alcohol Depend.*, 64, 9-17.

Williams, H.; Dratcu, L.; Taylor, R.; Roberts, M.; Oyefeso, A. (1998). "Saturday night fever": ecstasy related problems in a London accident and emergency department: *J Accid. Emerg. Med.*, 15, 322-326.

- Wu, D.; Otton, S.V.; Inaba, T.; Kalow, W; Sellers, E.M. (1997). Interactions of amphetamine analogs with human liver CYP2D6: *Biochem. Pharmacol.*, 53, 1605-1612.
- Yamamoto, B.K. (2001). Neurochemical mediators and neurophysiological consequences of acute MDMA exposure in rats. Presented at *MDMA/Ecstasy Research: advances, challenges and future directions*, Bethesda, MD. [Em linha] Disponível em <http://www.drugabuse.gov/Meetings/MDMA/MDMAVideo/MDMA14.ram>
- Yeh, S.Y. (1997). Effects of salicylate on 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-induced neurotoxicity in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 58, 701-708.
- Yeh, S.Y.; Hsu, F.L. (1991). The neurochemical and stimulatory effects of putative metabolites of 3,4-methylenedioxyamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine in rats: *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 39, 787-790.
- Y-T, N.G.; Johnston (2000). Clinical rhabdomyolysis. *J Paediatr. Child Health*, 36, 397-400.
- Yuh-Mou, S.; Yung-Ling, L.; Jeng-Jong H. (2002). Acute Hyponatremia, Seizure, and Rhabdomyolysis After Ecstasy Use: *Journal of Toxicology*, 40(7), 931-932.
- Zager, R.A. (1996): Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int.*, 49, 314-326.
- Zakzanis, K.K.; Young, D.A. (2001). Memory impairment in abstinent MDMA ("Ecstasy") users: A longitudinal investigation: *Neurology*, 56, 966-969.
- Zenenberg, R.; Goldfarb, D.S. (2000). Evaluation of hyponatremia associated with the use of methylenedioxymethamphetamine (MDMA): *Int. J. Med. Toxicol.*, 3(5), 30.
- Zhou, J.F.; Chen, P.; Zhou, Y.H.; Zhang, L.; Chen, H.H. (2003A): 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) Abuse may Cause Oxidative Stress and Potential Free Radical Damage. *Free Radical Research*, 37, 491-497.