

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ALTERAÇÕES ORAIS INDUZIDAS POR METANFETAMINAS

Trabalho submetido por
Beatriz Santos Pimentel de Medeiros Pavão
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2023

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ALTERAÇÕES ORAIS INDUZIDAS POR METANFETAMINAS

Trabalho submetido por
Beatriz Santos Pimentel de Medeiros Pavão
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Gonçalo Pereira

setembro de 2023

*“like rain, I fall
but
like water, I flow
like the sun, I’ll shine
everything takes time
and I’ll be fine”*

– Dika Agustin

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof^o. Doutor Gonçalo Pereira, o meu maior e mais sincero agradecimento por me ter acolhido no seu grupo de orientandos de braços abertos quando me sentia totalmente perdida e por acreditar na potencialidade deste tema. Foi um privilégio ter-me cruzado consigo, um Professor de extrema competência, dedicação, entusiasmo, conhecimento e brio. O verdadeiro significado de ser Professor.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, espaço que chamei, literalmente, de casa nos últimos cinco anos. Um agradecimento por me ter permitido a realização de um sonho que há tanto tempo tinha – tornar-me Médica Dentista. Um agradecimento aos meus colegas, professores e funcionários com quem tive a oportunidade de me cruzar ao longo deste percurso.

Aos meus pais pelo amor, carinho, paciência, muita paciência, pelo apoio que me deram e pelas palavras reconfortantes e de motivação que me dedicavam nos piores dias ao longo deste percurso académico. Um agradecimento por me terem proporcionado a oportunidade de concretizar este sonho de criança. Ao meu irmão pelo carinho, boleias infinitas para festas, pela paciência e companhia para o estudo. Guardo-vos aos três no lugar mais especial do meu coração.

À Nádia, pela amizade pura e genuína, por ouvir as minhas lamentações, inquietações, inseguranças e me apoiar sempre em qualquer passo que eu decidisse dar. Por aceitar ser cobaia nas alturas em que era necessário, pela companhia no estudo intensivo na Biblioteca, pela paciência e pelas palavras de encorajamento e apoio que me deu, não só ao longo de todo este processo, mas ao longo de toda a vida.

À Laura, a pessoa que jurei que não ia largar mais no primeiro minuto do meu percurso académico, a melhor pessoa que a vida me podia ter apresentado nos últimos cinco anos. Um agradecimento pela amizade que vou levar para a vida, pelas memórias que vivemos, pelas gargalhadas, pela companhia no estudo e nas viagens. Não podia ter escolhido melhor parceira de box e amiga. Obrigada por teres tornado este percurso mais fácil e bonito. Obrigada por seres o chocolate do meu café.

Às minhas amigas com quem tive a oportunidade de me cruzar – Ana Clara e Catarina. Obrigada por terem tornado os últimos anos menos dolorosos.

Resumo

Através da síntese da adrenalina, em 1919, surgiram as chamadas metanfetaminas na forma de substância ativa, ou seja, com a capacidade de produzir efeitos farmacológicos. Estas surgiram com o intuito de substituir a adrenalina, tendo sido utilizadas no tratamento de problemas respiratórios. As metanfetaminas foram bastante utilizadas de forma terapêutica para a gestão de outros problemas como o déficit de atenção, obesidade, alívio da privação de sono e intensificação de humor, no entanto, a sua elevada popularidade revelou a prevalência de alguns efeitos secundários como hipertensão, depressão, dependência e até mesmo distúrbios psiquiátricos.

As metanfetaminas começaram a ter algum destaque por volta dos anos 90, como uso recreacional, ou seja, um consumo preferencial em situações de lazer e divertimento onde os consumidores procuravam o tal efeito estimulante que as metanfetaminas lhes proporcionavam. A partir daí o seu consumo, apesar de continuar bastante reduzido quando comparado com outras substâncias como a canábis e a cocaína, tem vindo a aumentar ao longo dos anos na Europa.

Apesar do seu elevado potencial de dependência, existem outros derivados de anfetaminas que possuem indicações terapêuticas e, apesar dos resultados no tratamento de algumas patologias serem promissores, devido aos efeitos que provocam no sistema nervoso central, pode igualmente causar danos no organismo tornando-se um risco para a saúde pública, incluindo na saúde oral, havendo maior probabilidade de patologias orais nestes pacientes.

As principais manifestações orais do consumo de metanfetaminas são a hipossialia, cárie dentária, doença periodontal, o bruxismo e trismos musculares. É importante que o Médico Dentista tenha consciência das interações que o consumo de metanfetaminas possuem no organismo e que seja capaz de identificar estes pacientes objetivando um tratamento multidisciplinar.

Palavras-chave: Metanfetaminas, “*Meth Mouth*”, Hipossialia, Doença Periodontal.

Abstract

Through the synthesis of adrenaline, in 1919, the so-called methamphetamines emerged in the form of an active substance, that is, with the ability to produce pharmacological effects. These emerged with the aim of replacing adrenaline and were used to treat respiratory problems. Methamphetamines have been widely used therapeutically for the management of other problems such as attention deficit, obesity, relief from sleep deprivation and mood intensification, however, their high popularity has revealed the prevalence of some side effects such as hypertension, depression, addiction, and even psychiatric disorders.

Methamphetamines began to gain some prominence around the 90s, as recreational use, that is, preferential consumption in leisure and entertainment situations where consumers sought the stimulating effect that methamphetamines provided them. Since then, its consumption, despite remaining quite low when compared to other substances such as cannabis and cocaine, has been increasing over the years in Europe.

Despite its high dependence potential, there are other amphetamine derivatives that have therapeutic indications and, although the results in the treatment of some pathologies are promising, due to the effects they cause on the central nervous system, it can also cause damage to the body, becoming a risk to public health, including oral health, with a greater likelihood of oral pathologies in these patients.

The main oral manifestations of methamphetamine consumption are hyposialy, tooth decay, periodontal disease, bruxism, and muscle trismus. It is important that the Dentist is aware of the interactions that methamphetamine consumption has on the body and is able to identify these patients aiming for multidisciplinary treatment.

Keywords: Methamphetamines, “Meth Mouth”, Hyposialy, Periodontal Disease.

Índice

I.	INTRODUÇÃO.....	13
II.	DESENVOLVIMENTO.....	17
2.1	Dados de Consumo	17
2.1.1.	Dados de Consumo na Europa.....	17
2.1.2	Dados de Consumo em Portugal	19
2.2	Estrutura Química	21
2.3	Vias de Administração	22
2.4	Mecanismo de Ação.....	24
2.5	Efeitos dos Psicotrópicos	25
2.6	Efeitos das Metanfetaminas	27
2.6.1	Sistema Cardiovascular	28
2.6.2	Sistema Nervoso	33
2.6.3	Sistema Imunitário.....	38
2.6.4	Sistema Digestivo	39
2.7	Alterações Orais Induzidas por Metanfetaminas	42
2.7.1.	Hipossialia	43
2.7.2.	Alteração do pH.....	44
2.7.3.	Cárie Dentária.....	45
2.7.4.	Doença Periodontal	49
2.7.5.	Bruxismo e Trismo muscular	51
III.	CONCLUSÃO.....	53
IV.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

Lista de Figuras

Figura 1 - Figura representativa dos resíduos de metanfetamina em águas residuais na Europa [Adaptado de (EMCDDA, 2019)].	19
Figura 2 - Figura representativa da estrutura química da metanfetamina e anfetamina [Adaptado de (Panenka et al., 2013)].	21
Figura 3 - Figura representativa das estruturas químicas da dopamina e da noradrenalina, assim como da metanfetamina e anfetamina [Adaptado de (Kevil et al., 2019)]......	24
Figura 4 - Figura ilustrativa dos efeitos da metanfetamina na sinalização de catecolaminas [Adaptado de (Kevil et al., 2019)]......	25
Figura 5 – Figura representativa dos diferentes grupos de psicotrópicos e os seus efeitos [Adaptado de (Adley, 2022)]......	27
Figura 6 - Figura ilustrativa dos danos epiteliais e da hipertensão pulmonar causada pelo consumo de metanfetaminas [Adaptado de (Kevil et al., 2019)].	30
Figura 7 - Figura ilustrativa da remodelação cardíaca e elétrica associada ao prolongamento do intervalo QT e suscetibilidade para arritmias [Adaptado de (Kevil et al., 2019)]......	31
Figura 8 - Figura ilustrativa da formação de placa aterosclerótica relaciono com o aumento da inflamação e ativação endotelial, assim como sinalização pró-inflamatória acionada por células T e macrófagos [Adaptado de (Kevil et al., 2019)].	32
Figura 9 - Figura ilustrativa da disfunção mitocondrial e cardiomiopatia induzida pelo consumo de metanfetaminas [Adaptado de (Kevil et al., 2019)].	33
Figura 10 - Figura ilustrativa dos aspetos estruturais e funcionais da barreira hematoencefálica [Adaptado de (Sajja, Rhman & Cucullo, 2016)].	34
Figura 11 - Figura ilustrativa da interação da metanfetamina com a barreira hematoencefálica [Adaptado de (Sajja, Rhman & Cucullo, 2016)].	35
Figura 12 - Figura ilustrativa do possível mecanismo da neurotoxicidade induzido por metanfetamina [Adaptado de (Jayanthi, Daiwile & Cadet, 2021)].	36
Figura 13 - Figura representativa das alterações estruturais nos córtices insulares e circunvolução parietal inferior direito em pacientes consumidores de metanfetaminas [Adaptado de (Hall et al., 2015)]......	38
Figura 14 - Figura ilustrativa das alterações induzidas pelas metanfetaminas na barreira intestinal [Adaptado de (Li et al., 2022)]......	41

Figura 15 - Figura ilustrativa dos efeitos das metanfetaminas no eixo intestino/cérebro [Adaptado de (Li et al., 2022)].	42
Figura 16 - Fotografia intra-oral de um paciente com <i>Meth Mouth</i> [Adaptado de (De-Carolis et al., 2015)].	43
Figura 17 - Fotografia intra-oral de um paciente com <i>Meth Mouth</i> [Adaptado de (Padilla & Ritter, 2008)].	43
Figura 18 - Figura representativa do volume salivar nos 3 intervalos estudados [Adaptado de (Zokae et al., 2022)].	44
Figura 19 - Fotografia intra-oral de um paciente com <i>Meth Mouth</i> [Adaptado de (Quaranta et al., 2022)].	46
Figura 20 - Fotografia intra-oral de um paciente com <i>Meth Mouth</i> [Adaptado de (Quaranta et al., 2022)].	46
Figura 21 - Figura comparativa da proporção de dentes perdidos, restaurados e cariados em pacientes consumidores de metanfetaminas e grupo controle [Adaptado de (Shetty et al., 2016)].	47
Figura 22 - Resumo gráfico de dentes ausentes, cariados e restaurados [Adaptado de (Shetty et al., 2016)].	48
Figura 23 - Fotografia intra-oral de um paciente consumidor de metanfetaminas com recessão gengival generalizada e abrasão [Adaptado de (Quaranta et al., 2022)].	49

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Prevalência de consumo ao longo da vida (PLV) e nos últimos 12 meses (P12M) [Adaptado de (SICAD, 2021)].	20
Tabela 2 - Apresentação clínica dos sinais e sintomas causada por metanfetaminas [Adaptado de (Hamamoto & Rhodus, 2009)].	28
Tabela 3 - Tabela representativa dos valores de pH nos 3 intervalos estudados [Adaptado de (Zokaee et al., 2022)].	45
Tabela 4 - Tabela representativa da prevalência de doença periodontal nos pacientes em estudo [Adaptado de (Spolsky et al., 2018)].	51

Lista de Siglas e Acrónimos

- ADME** | Absorção, distribuição, metabolismo e excreção
- AL** | Perda de inserção
- BOP** | Hemorragia à sondagem
- CAL** | Nível de inserção clínica
- CCCR5** | Recetor Quimiotáxico de Quimiocina Tipo 5
- CCL7** | Quimiocina Ligante de CC Tipo 7
- CXCL1** | Quimiocina Ligante de CXC Tipo 1
- CXCL16** | Quimiocina Ligante de CXC Tipo 16
- CXCR4** | Recetor Quimiotáxico de Quimiocina Tipo 4
- DAT** | Transportador plasmático de dopamina
- DCs** | Células dendríticas
- EMCDDA** | *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*
- ER** | Retículo endoplasmático
- ERO** | Espécies reativas ao oxigénio
- ET1** | Endotelina-1
- GI** | Gastrointestinal
- GLUr** | Recetores de glutamato
- GLUT1** | Transportador de glicose
- GR** | Recessão gengival
- HIV** | Vírus da imunodeficiência humana
- IC** | Intervalo de confiança
- IL-1 β** | Interleucina-1 Beta
- IL-6** | Interleucina-6
- IL-8** | Interleucina-8
- LPS** | Lipopolissacarídeos
- LSD** | Dietilamida do ácido lisérgico
- MA** | Metanfetamina
- MDA** | Metilenedioxianfetamina
- MDMA** | 3,4-metilenodioximetanfetamina
- MMPs** | Metaloproteínases de matriz
- MPC-1** | Proteína quimioatraente de monócitos-1
- MRSA** | *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina

PD | Profundidade de sondagem
NF- κ B | Fator Nuclear Kappa B
NHANES | *National Health and Nutrition Examination Survey*
NK | Células *natural killer*
NO | Óxido nítrico
NVU | Unidade neurovascular
OR | *Odds Ratio*
PPD | Profundidade de sondagem
SARs-CoV-2 | Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2
TAAR1 | *Trace Amine-Associated Receptor 1*
TLR-9 | *Recetor Toll-Like 9*
TNF- α | Fator de Necrose Tumoral-alfa
VMAT-2 | Transportador vesicular de monoamina-2
ZO-1 | Zona ocludente-1

I. INTRODUÇÃO

As metanfetaminas, também chamadas de cristais, *speed* ou *ice*, pertencem ao grupo das anfetaminas estimulantes (Amaral & Guimarães, 2012). São consideradas drogas sintéticas psicoativas com um potencial de adição extremamente elevado e o seu consumo induz a libertação de dopamina, noradrenalina e serotonina, provocando um estímulo no sistema nervoso central (Padilla & V. Ritter, 2008).

As metanfetaminas surgiram em 1919 através da síntese da adrenalina, no Japão, por Akira Ogata (*Methamphetamine in Europe EMCDDA and Europol joint publication*, 2019). Estas foram sintetizadas pela primeira vez como substância ativa, ou seja, com a capacidade de produzir efeitos farmacológicos de forma a substituir a adrenalina utilizada inúmeras vezes no tratamento de problemas respiratórios (Amaral & Guimarães, 2012). As metanfetaminas foram patenteadas em 1920 e comercializadas na forma de hipoclorito pela empresa *Burroughs Wellcome* pelo nome de metedrina (De-Carolis et al., 2015). Entre 1920 e 1930, as metanfetaminas começaram a ser utilizadas de forma terapêutica para gestão de problemas como: défice de atenção, obesidade, aumento do desempenho físico, alívio da privação de sono e intensificação de humor, em especial na Europa (*Methamphetamine in Europe EMCDDA and Europol joint publication*, 2019). No entanto, com a maior procura do fármaco, especialmente por estudantes devido ao seu efeito estimulante, e o aumento do seu consumo, as metanfetaminas sem prescrição médica, começaram a ser identificados alguns efeitos secundários problemáticos, tais como: hipertensão, depressão, dependência e distúrbios psiquiátricos. Em 1938, a farmacêutica *Temmler*, com sede em Berlim, começou a produzir metanfetaminas sob o nome *Pervitin* (Griffiths et al., 2008). Durante a Segunda Guerra Mundial, as metanfetaminas, sob o nome de *Pervitin*, foram distribuídas aos soldados alemães de forma que estes se mantivessem num estado de constante alerta e de forma a aumentar o seu desempenho físico ficando conhecidas como “Chocolate do Piloto” ou “Sal do Piloto”. O nome *Pervitin* mantinha-se pelo menos até 2008 na República Checa, responsável por uma proporção significativa do atual problema de drogas (Griffiths, et al., 2008).

No Japão, as metanfetaminas foram comercializadas apenas em 1941, sendo também estas distribuídas pelos soldados, especialmente pilotos, sob o nome de *Philopon*. Com a venda legal de metanfetaminas para consumo por parte dos soldados na Segunda

Guerra Mundial, este fármaco acabou por se espalhar para os civis (De-Carolis et al., 2015).

Em 1968, uma “epidemia” de uso intravenoso de metanfetaminas e incidentes relacionados com psicose foram relatados, tornando-se apenas legal a prescrição do fármaco para o tratamento de doenças para as quais não existiam alternativas razoáveis. No entanto, devido a estas restrições começaram a existir assaltos a hospitais de modo a obter o fármaco, assim como tentativas de replicar o mesmo. Como a produção ilícita de anfetaminas aumentou, o mercado tornou-se menos dependente de drogas desviadas ou roubadas e em 1980, as metanfetaminas praticamente desapareceram tendo sido substituídas por anfetaminas baratas e produzidas ilicitamente (Griffiths, et al., 2008).

Apesar de serem controladas internacionalmente pela convenção de substâncias psicoativas, estudos comprovam que tem sido uma droga ilícita com aumento de popularidade ao longo dos anos (*Methamphetamine in Europe EMCDDA and Europol joint publication*, 2019), sendo estimado que 2,3 milhões de americanos com idades superiores a 12 anos tenham consumido metanfetaminas pelo menos uma vez (Padilla & V. Ritter, 2008).

Atualmente, sabe-se que as metanfetaminas são fatores decisivos em diversos problemas de saúde em todo o mundo e os danos associados ao consumo de metanfetaminas podem variar dependendo da via de administração, sendo as vias injetável e fumada as de maior risco. Os problemas associados com as metanfetaminas são especialmente prevalentes na América do Norte e Ásia, apesar da prevalência estar em crescimento em África e Médio Oriente (*Methamphetamine in Europe EMCDDA and Europol joint publication*, 2019). Alguns destes problemas incluem hipossialia, vertigens, hipertensão e taquicardia, midríase, convulsões, tremores, irritabilidade, paranoia e coma (Padilla & V. Ritter, 2008).

Para além dos diversos problemas de saúde descritos acima, foram desenvolvidos estudos que comprovaram que os consumidores de metanfetaminas podem apresentar um declínio drástico na saúde oral, uma condição descrita como “*meth mouth*” (Padilla & V. Ritter, 2008). Este termo é utilizado para descrever manifestações orais que aparecem frequentemente em indivíduos com perturbação por uso de substâncias (Amaral & Guimarães, 2012), sendo as manifestações mais prevalentes as lesões de cárie dentária, a hipossialia, o bruxismo e a doença periodontal (Amaral & Guimarães, 2012; Hegazi et al., 2021). Com menos frequência estão descritas: candidíase oral, glossite, trismos,

halitose, dor facial e miofascial, disgeusia, queilite angular, atrofia epitelial, ulceração da mucosa e erosão dentária (Amaral & Guimarães, 2012).

Atendendo aos efeitos adversos sistêmicos e orais provocados pelo consumo de metanfetaminas é realizada a presente revisão de literatura, com base na pesquisa de artigos científicos publicados na língua portuguesa e inglesa, nas bases de dados *pubmed* e NCBI, nos últimos 15 anos.

II. DESENVOLVIMENTO

A metanfetamina (MA) é uma substância psicostimulante com potencial de adição significativo e efeitos neurotóxicos atuando principalmente na libertação de monoaminas centrais e periféricas, tais como a dopamina, serotonina e noradrenalina (Gold et al., 2019).

2.1 Dados de Consumo

2.1.1. Dados de Consumo na Europa

De modo a identificar tendências e necessidades de intervenção é fundamental a realização de investigação e estatísticas acerca da realidade do consumo de substâncias psicoativas, comportamentos aditivos, dependências e a sua evolução ao longo dos anos (SICAD, 2021).

Atualmente, as fontes de dados disponíveis sugerem que a disponibilidade de metanfetaminas e o seu consumo na Europa mantém-se relativamente baixo em comparação com outras substâncias psicoativas, como a cocaína, no entanto, quando analisado coletivamente, os dados sugerem que o consumo tem vindo a aumentar. Em 2023 foi realizado um estudo com jovens dos 15 aos 34 anos, onde se comparou o consumo de ambas as substâncias durante o ano de 2022, o estudo concluiu que 2,3 milhões dos jovens que participaram no estudo teriam consumido cocaína em 2022 e 1,3 milhões teria consumido metanfetaminas (*EMCDDA and Europol, 2023*). Dado a associação desta substância psicoativa a diversos problemas de saúde agudos e crónicos graves, e, tendo em consideração o aumento do consumo e de comercialização, deve considerar-se a monitorização das metanfetaminas uma prioridade (*Methamphetamine in Europe EMCDDA and Europol joint publication, 2019*).

Com base nos padrões globais, a dimensão do mercado consumidor europeu de metanfetaminas é limitada e parece relativamente estável. Segundo a prática atual, os dados sobre a prevalência do consumo de anfetaminas e metanfetaminas são geralmente agregados e comunicados em conjunto como «anfetaminas», tendo em consideração a dificuldade em estimar a dimensão dos mercados consumidores de metanfetaminas. O valor do mercado combinado é estimado em cerca de mil milhões de euros, o que implica que pelo menos 62 toneladas de anfetaminas sejam consumidas anualmente na Europa (*Methamphetamine in Europe EMCDDA and Europol joint publication, 2019*).

Embora exista falta de dados quantitativos referentes ao consumo de metanfetaminas, outras estatísticas, como os registos de apreensões a nível global deste estimulante, demonstram uma forte prevalência no consumo de metanfetaminas. Segundo o relatório redigido pelo EMCDDA referente às metanfetaminas na Europa estima-se que em 2017 tenham sido apreendidas cerca de 184 toneladas a nível global demonstrando, portanto, este valor significativamente mais elevado, concretamente 55%, comparativamente com o ano de 2016 onde foram apreendidas 58 toneladas de anfetaminas. Atendendo estes dados, é possível verificar-se o aumento exponencial do mercado da substância mais recente, isto é, as metanfetaminas comparativamente com a substância que as originou, as anfetaminas (*Methamphetamine in Europe EMCDDA and Europol joint publication, 2019*).

Porém, este aumento significativo das metanfetaminas não se sentiu com tanta dimensão na Europa uma vez que apenas 0,7 toneladas foram apreendidas nesse ano. Deste modo, as metanfetaminas desempenham um papel minoritário no mercado de estimulantes sintéticos na Europa, pelo que se estima que a maioria dos jovens europeus que consumiram anfetaminas durante o ano de 2016 (1,2 milhões) tenham mantido o seu consumo ao longo do ano de 2017, não optando pela alteração do consumo para metanfetaminas (*Methamphetamine in Europe EMCDDA and Europol joint publication, 2019*).

Através da análise de águas residuais e tendo por base outros dados facultados, como por exemplo através dos serviços de *drug checking* (serviço que fornece, aos que o procuram, resultados de análises químicas das suas amostras de droga e monitoriza o mercado não regulamentado), é possível verificar-se que o consumo de metanfetaminas parece estar presente em diversos Estados-Membros, nomeadamente no Chipre, leste da Alemanha, Espanha e norte da Europa. Os dados disponíveis em 2017 indicam que existiu um maior número de apreensões de metanfetaminas do que anfetaminas no Chipre, República Checa, Itália, Letónia, Lituânia, Eslováquia e Turquia (Figura 1) (*Methamphetamine in Europe EMCDDA and Europol joint publication, 2019*).

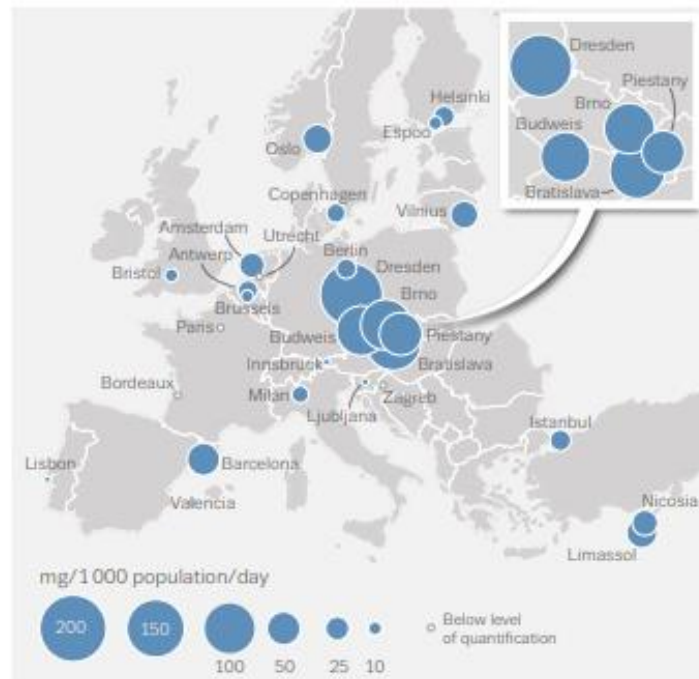


Figura 1 - Figura representativa dos resíduos de metanfetamina em águas residuais na Europa [Adaptado de (EMCDDA, 2019)].

De acordo com as informações mais recentes disponíveis sobre a República Checa entende-se que o consumo de metanfetaminas de alto risco entre adultos, considerando a faixa etária dos 15 aos 64 anos, predomina em relação ao consumo de anfetaminas. Em 2017, esta prevalência representa cerca de 0,5% equivalente a 34 700 consumidores. Entre 2007 e 2017 verificou-se um aumento de aproximadamente 13 800 consumidores, no entanto, os valores têm-se demonstrado estáveis entre 2017 e 2019 (*Methamphetamine in Europe EMCDDA and Europol joint publication, 2019*).

2.1.2 Dados de Consumo em Portugal

No período 2014 a 2019 foram realizados vários estudos nacionais em contexto escolar englobando a faixa etária dos 11 aos 18 anos. Os estudos nacionais realizados em 2014 e 2015 evidenciaram uma estabilidade e descida dos consumos de anfetaminas, já no estudo realizado em 2018 as prevalências de consumo de anfetaminas ao longo da vida foram cerca de 1% tendo sido mais proeminente no sexo masculino. Em 2019, pode-se verificar um aumento relativamente ao ano anterior, uma vez que o valor correspondente à prevalência de consumo de anfetaminas ao longo da vida foi igual ou inferior a 2% (SICAD, 2021).

Em 2016 foi realizado o IV Inquérito Nacional ao Consumo de Substâncias Psicoativas na População Geral onde foram replicados os estudos de 2012, 2007 e 2001. Os resultados dos estudos epidemiológicos nacionais apontam para a estabilidade ou descida das prevalências de consumo da maioria das drogas, com exceção da canábis, e com valores próximos entre si (SICAD, 2017).

Estudos estatísticos realizados no decorrer do ano de 2016/17 verificaram que, referente à faixa etária de 15 a 24 anos, a idade média de início de consumo de anfetaminas/metanfetaminas coincide com a idade de 18 anos. Foram igualmente estudadas as prevalências de consumo de anfetaminas ao longo da vida (15-74 anos) e no decorrer do último ano, portanto no ano de 2016, sendo que as mesmas resultaram em 0,4% e 0% em ambos os grupos de estudo (15-74 anos e 15-34 anos) (Tabela 1). É possível denotar também uma diferenciação de prevalência de consumo por sexo, sendo que o sexo masculino apresenta um valor mais elevado comparativamente ao sexo feminino (SICAD, 2021).

Tabela 1 - Prevalência de consumo ao longo da vida (PLV) e nos últimos 12 meses (P12M) [Adaptado de (SICAD, 2021)].

Tipo de Substância	PLV	P12M
Canábis	9,7%	4,5%
Cocaína	1,1%	0,2%
<i>Ecstasy</i>	0,6%	0,1%
Heroína	0,5%	0,1%
LSD	0,4%	< 0,1%
Anfetaminas	0,4%	< 0,1%
NSP	0,4%	0,2%
Cogumelos Alucinogénicos	0,3%	0%

Já no ano de 2021, foi realizada a 6ª edição do inquérito anual - Comportamentos Aditivos aos 18 anos: Inquérito aos Jovens Participantes no Dia da Defesa Nacional. Tendo como população-alvo os jovens que completaram 18 anos em 2021, os resultados revelaram que as metanfetaminas seriam a substância com maior prevalência de consumo, após a canábis, com uma prevalência de 6% ao longo da vida sendo que 0,4% dos

inquiridos tinham consumos atuais diários/quase diários de metanfetaminas (16% dos consumidores) (SICAD, 2021).

Face aos estudos realizados em 2019 não se verificaram alterações relevantes nas prevalências de consumo destas substâncias a nível nacional, com exceção de uma ligeira descida das prevalências de consumo de anfetaminas/metanfetaminas. A nível regional houve diminuições das prevalências de consumo recente de anfetaminas /metanfetaminas, com maior destaque na região autónoma da Madeira (SICAD, 2021).

Em relação ao impacto da pandemia do SARS-CoV-2 no padrão de consumo de substâncias, as metanfetaminas foram, a seguir ao 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), o tipo de substância com mais menções a um menor consumo com um valor de 37%, o que poderá estar associado ao consumo preferencial em contextos de diversão e as limitações impostas no decorrer da pandemia (SICAD, 2021).

Independentemente da situação pandémica vivida em Portugal, face a 2015, regista-se uma ténue subida do consumo desta substância (SICAD, 2021).

2.2 Estrutura Química

A metanfetamina (N-metil-alfa-metilfenetilamina), também referida como desoxiefedrina, metilanfetamina e fenilisopropilmetilamina, é uma substância derivada das anfetaminas e, como tal, pertence ao seu grupo. É uma molécula catiónica e um composto quiral em torno de um núcleo de feniletilamina, possível de distinguir dos seus análogos de anfetamina por um metil adicionado ao grupo (Figura 2). Este grupo adicional faz com que a molécula se torne extremamente lipofílica, permitindo que esta penetre com maior facilidade na barreira hematoencefálica (Kevil et al., 2019).

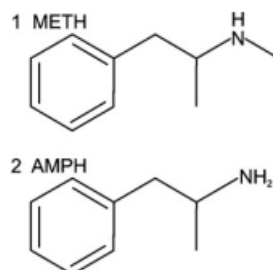


Figura 2 - Figura representativa da estrutura química da metanfetamina e anfetamina [Adaptado de (Panenka et al., 2013)].

As metanfetaminas existem em duas formas enantioméricas, S-metanfetamina e R-metanfetamina. Ambos as formas enantioméricas são substâncias psicoativas com efeitos estimulantes, no entanto, a S-metanfetamina é mais potente e os seus efeitos são de maior duração que a R-metanfetamina. Em doses elevadas, está reportado que a R-metanfetamina produz uma intoxicação semelhante à da S-metanfetamina, no entanto, os seus efeitos são de pouca duração e menos procurado por consumidores de metanfetaminas. As metanfetaminas encontradas na Europa são tipicamente uma mistura das formas S e R em proporções iguais, conhecido em química como uma mistura racémica (S, R-metanfetamina) (*Methamphetamine in Europe EMCDDA and Europol joint publication, 2019*).

2.3 Vias de Administração

As vias de administração dizem respeito ao local onde a substância é aplicada e é fortemente influenciada pelas propriedades farmacocinéticas da mesma (Kim & De Jesus, 2023).

As metanfetaminas existem na forma de base livre e na forma de sal, e consoante a sua forma irá variar a sua via de administração. A sua forma base pura é transparente sendo um óleo volátil insolúvel em água e capaz de ser convertida na sua forma mais comum de sal também chamado de cloridrato de metanfetamina. Em forma de sal, as metanfetaminas apresentam-se de forma sólida cristalina, solúvel em água (*Methamphetamine in Europe EMCDDA and Europol joint publication, 2019*).

Existem várias formas de administração das metanfetaminas podendo estas ser administradas por via respiratória, por via oral ou por via intravenosa. A sua forma de base livre é geralmente fumada, sendo a forma de consumo mais frequente, adquirindo o nome comercial “Ice” ou “Crystal meth” devido à sua aparência (Teoh, Moses & McCullough, 2019). Quando a substância se apresenta na forma de um sal esta é muitas vezes administrada por via oral em comprimidos (*Methamphetamine in Europe EMCDDA and Europol joint publication, 2019*).

A forma racémica (em pó) é geralmente administrada por via respiratória ou por via oral, podendo ser inalada ou envolvida em papel de cigarro e ingerida. Para além destas formas, a forma racémica de metanfetaminas pode igualmente ser dissolvida e, posteriormente, injetada. As metanfetaminas em pó são as que têm maior tendência de

conter adulterantes possuindo uma menor pureza do que quando apresentadas em cristais (*EMCDDA and Europol, 2016*).

Dentro dos diversos modos de administração, a administração por via intravenosa é a única que permite a entrada direta da substância na corrente sanguínea, pelo que as restantes vias exigem a passagem por membranas biológicas previamente a entrarem na corrente sanguínea do indivíduo (Pai, 2016).

A partir do momento em que a substância é administrada, esta passa por uma sequência de acontecimentos: absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME). A via de administração influencia a absorção e a biodisponibilidade, quantidade de substância que é absorvida de forma inalterada, sendo que esta pode ser calculada medindo a concentração plasmática da substância ao longo do tempo. Apenas a administração intravenosa resulta em aproximadamente 100% de biodisponibilidade, tendo as outras vias de administração uma biodisponibilidade inferior (Pai, 2016).

Assim que a substância é absorvida, esta vai sendo distribuída desde o local de absorção para os diversos órgãos do corpo humano, predominantemente através da corrente sanguínea, mas também através de transportes célula a célula. A distribuição pode ser influenciada por diversos fatores como o fluxo sanguíneo, lipofilicidade e o tamanho molecular, entre outros (Pai, 2016).

O metabolismo é a biotransformação de uma substância pelos órgãos ou tecidos (fígado, rins, pele ou trato digestivo) para que a substância possa, futuramente, ser excretada (Pai, 2016). No caso das metanfetaminas estas são metabolizadas por enzimas microsómicas no fígado, sendo oxidado por parte da isoenzima P-450 citocromo 2D6 e glucuronizado em metabolito ativo (anfetamina) e dois metabolitos inativos (noradrenalina e p-hidroxi-nor-efedrina) (De-Carolis et al., 2015). Já a excreção é o processo de eliminação das substâncias do organismo. A maior parte das substâncias são excretadas pelas fezes ou urina, no entanto, a forma como são excretadas depende do tamanho molecular (Pai, 2016). As metanfetaminas são excretadas pelo sangue e rins possuindo uma semi-vida de 8 a 30 horas, segundo o pH urinário (De-Carolis et al., 2015).

É importante referir que nem todas as substâncias são totalmente excretadas e quando ocorre uma bioacumulação de subprodutos químicos ou metabólicos ocorrem efeitos adversos (Pai, 2016).

2.4 Mecanismo de Ação

As metanfetaminas são substâncias simpaticomiméticas, o que significa que mimetizam estruturalmente os transmissores endógenos no sistema nervoso simpático por interação com os seus recetores. Os neurotransmissores simpáticos prototípicos são as catecolaminas, como a adrenalina, noradrenalina e dopamina (Figura 3). Sendo uma substância simpaticomimética, as metanfetaminas modulam a libertação de dopamina agindo em dois principais substratos moleculares nos terminais neuronais da dopamina: o transportador vesicular de monoamina-2 (VMAT-2) e o transportador plasmático de dopamina (DAT) (Panenka et al., 2013).

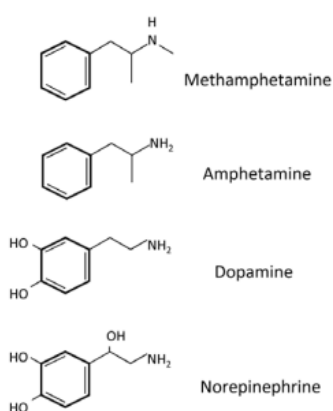


Figura 3 - Figura representativa das estruturas químicas da dopamina e da noradrenalina, assim como da metanfetamina e anfetamina [Adaptado de (Kevil et al., 2019)].

As anfetaminas são um substrato do transportador plasmático de dopamina Na⁺/Cl⁻-dependente. De acordo com o “modelo de troca-difusão” as anfetaminas competem com a dopamina sináptica extracelular no DAT. Como o DAT pode transportar a dopamina de maneira bidirecional, e as concentrações de dopamina são muito superiores no compartimento intracelular, a ligação das metanfetaminas no compartimento extracelular faz com que a dopamina citosólica seja transportada para fora da célula (Panenka et al., 2013).

Este mecanismo é regulado e a atividade do transportador plasmático de dopamina no modelo de troca-difusão é dependente de vias de sinalização incluindo a proteína quinase II dependente de calmodulina e fosfatidilinositol 3-quinase (Rickhag et al., 2013).

Um outro mecanismo de libertação de dopamina é através do transportador vesicular de monoamina-2 (VMAT-2). Este transportador é uma proteína integral de membrana que transporta monoaminas do citosol intracelular para as vesículas sinápticas

(Fleckenstein et al., 2009). O transportador VMAT-2 é acoplado a uma ATPase de bombeamento de H⁺ do tipo vacuolar, o que gera um gradiente de pH através da membrana da vesícula, com um ambiente intracelular vesicular ácido de aproximadamente pH 5,5 (Panenka et al., 2013).

De acordo com a “hipótese da base fraca” as anfetaminas, que constituem bases fracas de pKa 9,9, fazem com que as vesículas sinápticas libertem monoaminas para o citosol circundante uma vez que o gradiente de pH da membrana é reduzido comprometendo o VMAT-2 e levando à redução de capacidade de manter a dopamina no seu interior (Figura 4) (Panenka et al., 2013).

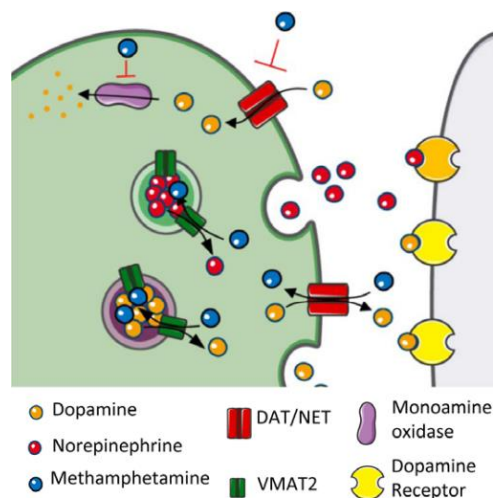


Figura 4 - Figura ilustrativa dos efeitos da metanfetamina na sinalização de catecolaminas [Adaptado de (Kevil et al., 2019)].

2.5 Efeitos dos Psicotrópicos

As substâncias psicotrópicas são definidas como um grupo de substâncias químicas que atuam sobre o sistema nervoso central, afetando os processos mentais e alterando a percepção, as emoções e/ou os comportamentos (Mamat et al., 2015). Dentro do grupo de substâncias psicotrópicas existem 7 subgrupos distintos, sendo eles os empato-génicos, psicadélicos, dissociativos, depressores, opióides, canabinóides e estimulantes (Adley, 2022).

Os empato-génicos, destacando o MDMA e o MDA, são substâncias que aumentam os sentimentos empato-génicos sugerindo um aumento da abordagem social (Bedi, Hyman & Wit, 2010). Para além destes efeitos, dependendo da dose consumida, é expectável que os consumidores experienciem sentimentos de conexão, de pertença,

compreensão, carinho, aumento do apetite sexual, sudorese, ansiedade, mudanças de humor, depressão, energia, tristeza, dependência, desidratação e sensação de vazio (Adley, 2022).

Os psicadélicos, onde se destaca o LSD e a moscalina, são substâncias que alteram significativamente a percepção, o pensamento, as emoções e a consciência de uma pessoa (Tupper, et al., 2015). Dentro dos efeitos que os consumidores de psicadélicos podem experimentar encontramos o sentido de conexão espiritual, perda de controle, sentimento de libertação, pânico, medo, maior apreciação musical, alucinações visuais ou auditivas, náuseas, ansiedade, vômitos, sonolência e sensação de solidão (Adley, 2022).

Já os dissociativos, onde se destacam a cetamina e o óxido nitroso, são um grupo de substâncias psicoativas que alteram a percepção sensorial, a cognição, o humor e a consciência, muitas vezes causando sensações de desconexão entre a mente e o corpo (Bates & Trujillo, 2021). Para além destes efeitos os consumidores de dissociativos experienciam euforia, relaxamento, alucinações visuais e auditivas, incontinência, vulnerabilidade, pânico e medo (Adley, 2022).

No caso dos depressores estes são substâncias utilizadas no sentido de aliviar a ansiedade e os espasmos musculares e prevenir convulsões, dentro deste grupo destaca-se o álcool e o diazepam (DEA, 2020.). Para além destes efeitos, os depressores provocam também euforia, confiança, coma, morte, náusea, tempo de reação reduzido, agressividade, desidratação, depressão respiratória, fadiga e sudorese (Adley, 2022).

Os opióides são uma subclasse de substâncias que inclui tanto drogas naturais quanto sintéticas que agem no sentido de aliviar a dor crónica (Malafoglia et al., 2022). Dentro do subgrupo dos opióides destaca-se a heroína e a morfina, e, para além do alívio de dor crónica, efeitos como euforia, sentimento de segurança, alucinações visuais e auditivas, depressão respiratória, sonolência, constrição pupilar, overdose e morte podem ocorrer após o consumo de opióides (Adley, 2022).

Já os canabinóides, destacando a canábica, são compostos químicos que interagem com os recetores canabinóides no sistema nervoso central e periférico do organismo (DEA, 2020). Os canabinóides produzem efeitos como calma, relaxamento, perda de memória, fome, redução da sensação dolorosa, ansiedade, falta de motivação, preguiça, aumento da frequência cardíaca e olhos avermelhados (Adley, 2022).

As metanfetaminas, como mencionado anteriormente, pertencem ao grupo dos estimulantes que são conhecidos por acelerarem a mensagem entre o cérebro e o corpo. Dentro do grupo dos estimulantes incluímos ainda anfetaminas, cocaína, metilfenidato,

categoria de sinais e sintomas moderados identifica-se hiperatividade, confusão, ansiedade, alucinações, rigidez muscular, hipertensão, taquipneia, dispneia, pirexia ligeira e desidratação. Já nos sinais e sintomas severos fazem parte o delírio, paranóia, hiperpirexia ($>40^{\circ}\text{C}$), hipertensão ou hipotensão, disritmias, convulsões, coma e insuficiência renal associada a rabdomiólise. Nos sinais e sintomas potencialmente fatais distingue-se a fibrilação ventricular, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca aguda, acidente vascular cerebral, edema cerebral com compressão do tronco cerebral secundário a hipoxia ou hiponatremia (Tabela 2) (Hamamoto & Rhodus, 2009).

Tabela 2 - Apresentação clínica dos sinais e sintomas causada por metanfetaminas [Adaptado de (Hamamoto & Rhodus, 2009)].

Ligeiro	Náusea, vômitos, dor abdominal, diarreia, palpitações, tremores, hiperreflexia, midríase, rubor ou palidez, inchaço, dor de cabeça, inquietação, irritabilidade, insónias, hipossialia, bruxismo, trismos.
Moderado	Hiperatividade, confusão, agressividade, ansiedade, alucinações, rigidez muscular, taquicardia, hipertensão, aperto no peito, taquipneia, dispneia, pirexia leve, desidratação.
Severo	Delírio, alucinações, paranoia, hiperpirexia ($>40^{\circ}\text{C}$), hipertensão ou hipotensão, disritmias cardíacas, convulsões, insuficiência renal associada a rabdomiólise.
Potencialmente Fatal	Fibrilação ventricular, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca aguda, acidente cardiovascular, hipertermia extrema, convulsões repetitivas, edema cerebral com compressão do tronco cerebral secundária a hipoxia ou hiponatremia.

2.6.1 Sistema Cardiovascular

Ao longo dos anos tem-se vindo a verificar uma relação entre a utilização das metanfetaminas e diversas patologias cardíacas. Devido à estimulação adrenérgica com elevadas doses de metanfetaminas verificou-se um aumento da hipertensão e taquicardia

em indivíduos que consomem esta substância. Outras patologias como arritmias, vasoespasmos, aterosclerose, síndrome agudo coronário, morte cardíaca súbita, dissecação coronária, carotídea e aórtica, choque e cardiomiopatia também parecem estar associadas ao consumo de elevadas doses de metanfetaminas (Won et al., 2013).

2.6.1.1 Vasoconstrição

A regulação do tónus vascular e da pressão sanguínea arterial é mantida por estimulação neuronal e por substâncias vasoativas derivadas do endotélio e de áreas envolventes. A endotelina, angiotensina II e catecolaminas promovem a vasoconstrição por meio de recetores acoplados à proteína G que direcionam o influxo de cálcio do músculo liso dependente de $G_{\alpha q}$. Em contraste, os vasodilatadores envolventes e derivados do endotélio (óxido nítrico e prostaciclina) reduzem a contração do músculo liso por inibição do influxo de cálcio ou a fosforilação da miosina (Kevil et al., 2019).

As evidências atuais sugerem que a vasoconstrição por metanfetaminas envolve liberação endotelial de endotelina-1 (ET1) ou a sinalização arterial de TAAR1, enquanto a sinalização neuronal de catecolaminas e a sinalização de recetores adrenérgicos não parecem estar envolvidas (Broadley et al., 2019).

Alguns estudos referem ainda que a vasoconstrição associada ao consumo de metanfetaminas está comumente associada à angina aguda que, por sua vez, se encontra associada a vasoespasmos das artérias coronárias ou microvasculatura coronária, resultando numa diminuição severa de fluxo sanguíneo para o tecido cardíaco e levando a enfarte do miocárdio. Foi realizado um estudo com 20 consumidores de metanfetaminas e 21 indivíduos, com a mesma idade, não consumidores de metanfetaminas. Os resultados demonstraram que existia uma redução na vasodilatação mediada por nitroglicerina nos consumidores de metanfetaminas sugerindo que as metanfetaminas promoviam uma disfunção no músculo liso e uma redução de sensibilidade no vasodilatador óxido nítrico (NO) (Kevil et al., 2019).

Apesar de existirem poucos estudos acerca da associação do consumo de metanfetaminas na hipertensão crónica, o consumo prolongado da substância pode resultar num aumento marcado da hipertensão pulmonar. As metanfetaminas administradas de forma intravenosa promovem uma acumulação primária nos pulmões, onde são absorvidas e metabolizadas pelas células endoteliais pulmonares. A exposição

do endotélio às metanfetaminas resulta num aumento da produção de espécies reativas de oxigénio (ERO) e autofagia compensatória (Figura 6) (Orcholski et al., 2017).

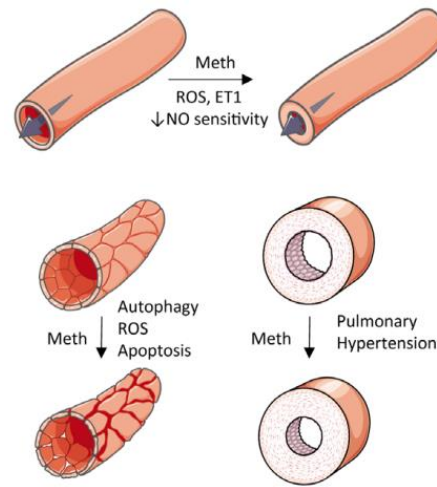


Figura 6 - Figura ilustrativa dos danos epiteliais e da hipertensão pulmonar causada pelo consumo de metanfetaminas [Adaptado de (Kevil et al., 2019)].

2.6.1.2 Arritmias

Existem igualmente evidências de que a utilização de metanfetaminas provoca mudanças elétricas, mais especificamente alterações QT prolongadas em eletrocardiogramas, ou seja, um intervalo superior entre a contração e relaxamento nos ventrículos, sugerindo um aumento do período vulnerável para o início e risco aumentado para arritmias ventriculares (Kevil et al., 2019).

Após alguns estudos em animais foi verificada a diminuição da expressão e atividade de múltiplos canais de potássio e canais de cálcio dependentes de voltagem, que se recuperaram significativamente oito semanas após ter sido removida a administração de metanfetaminas. Foi igualmente verificado que em miócitos ventriculares isolados, as metanfetaminas inibiram a corrente transitória de potássio para o exterior, canais retificadores de potássio para o interior e o canal tipo L de cálcio dependente da dose (Figura 7) (Liang et al., 2010).

Em contraste, foi descoberto que o tratamento com metanfetaminas aumenta as taxas de batimento de miócitos ventriculares neonatais de ratos e a frequência de descarga de cálcio de uma maneira dependente do canal de cálcio do tipo L (Sugimoto et al., 2009).

Ambos os estudos destacam a capacidade de as metanfetaminas afetarem diretamente a função dos miócitos cardíacos, independentemente das alterações catecolaminérgicas associadas ao modelo *in vivo* (Kevil et al., 2019).

A hipertensão e arritmias induzidas por metanfetaminas podem levar a eventos agudos como síndrome coronário, dissecção aórtica aguda e morte cardíaca súbita (Cruickshank & Dyer, 2009).

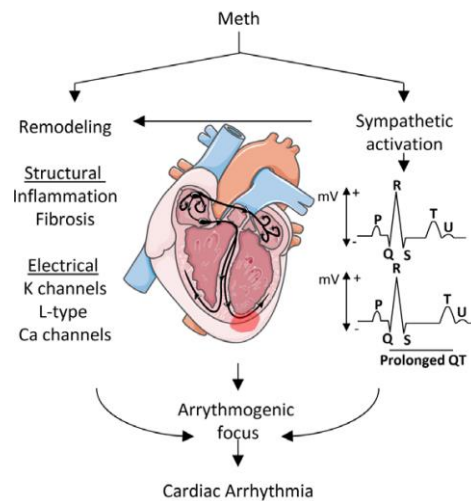


Figura 7 - Figura ilustrativa da remodelação cardíaca e elétrica associada ao prolongamento do intervalo QT e suscetibilidade para arritmias [Adaptado de (Kevil et al., 2019)].

2.6.1.3 Aterosclerose

A aterosclerose é uma doença multifatorial que envolve uma ativação endotelial local, deposição íntima de colesterol, recrutamento e disfunção de leucócitos e remodelação fibroproliferativa impulsionada pelo músculo liso (Kevil et al., 2019). É incerto se o consumo crônico de metanfetamina também acelera o desenvolvimento da lesão aterosclerótica, no entanto, existem mecanismos subjacentes que podem exacerbar essa patologia (Rye, Barter & Brown, 2015).

As metanfetaminas promovem múltiplos aspectos de ativação endotelial como a permeabilidade e expressão de genes pró-inflamatórios aumentados devido à produção aumentada de ERO. Foram realizados alguns estudos em ratos, aos quais foram administradas metanfetaminas, onde uma amostra de mRNA demonstrou um aumento da expressão de marcadores de ativação endotelial pró-inflamatórios como a molécula de adesão intercelular-1, molécula de adesão celular vascular-1 e proteína quimioatratante de monócitos-1 (MPC-1). Para além disso, as metanfetaminas podem provocar respostas

pró-inflamatórias de macrófagos, já que o tratamento de macrófagos derivados de humanos com metanfetaminas provoca a produção de ERO, IL-6 e IL-1 β , que são todos fatores aterogénicos conhecidos. Outro mecanismo que poderá associar o consumo de metanfetaminas à aterosclerose é o facto de estas substâncias alterarem diretamente a atividade mitocondrial, levando ao aumento da produção de ERO e espécies reativas de nitrogénio que podem potencializar a inflamação aterogénica (Figura 8) (Kevil et al., 2019).

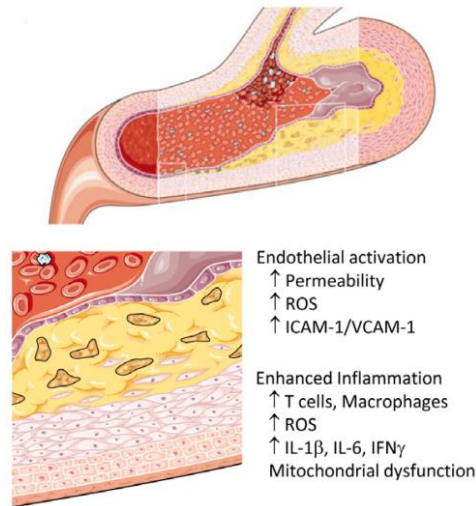


Figura 8 - Figura ilustrativa da formação de placa aterosclerótica relaciono com o aumento da inflamação e ativação endotelial, assim como sinalização pró-inflamatória acionada por células T e macrófagos [Adaptado de (Kevil et al., 2019)].

2.6.1.4 Cardiomiopatia

Um consumo crónico de metanfetaminas pode, igualmente, levar a condições como doença cardíaca coronária e cardiomiopatia. A doença coronária parece ocorrer com mais frequência em idades mais jovens. Os consumidores de metanfetaminas têm um risco 3,7 vezes maior de cardiomiopatia, e a disfunção ventricular esquerda associada é mais grave em comparação com outros pacientes com cardiomiopatia. A contratilidade miocárdica prejudicada e a hipertrofia ventricular esquerda geralmente resultam em fadiga crónica e dispneia. Com base em relatos de casos, o prognóstico da cardiomiopatia associada à metanfetamina parece ser desfavorável, no entanto, foi relatada uma melhoria após a interrupção do consumo de metanfetaminas com tratamento recorrendo a digoxina, diurético e/ou anticoagulante (Cruickshank & Dyer, 2009).

As cardiomiopatias relacionadas com o consumo de metanfetaminas estão associadas a uma disfunção sistólica severa com dilatação do ventrículo esquerdo (Kevil

et al., 2019). Com recurso a autópsias foi verificado que consumidores a longo prazo de metanfetaminas apresentavam indicadores de cardiomiopatia como necrose, fibrose, hipertrofia e alargamento do coração (Zhao et al., 2018).

O mecanismo molecular das cardiomiopatias associadas ao consumo de metanfetaminas é multifatorial e as possíveis patogêneses são baseadas em observações superficiais, como níveis excessivos de catecolaminas, produção de ERO, disfunção mitocondrial, desregulação metabólica, vasoespasmo coronário e isquemia miocárdica, assim como dilatação de túbulos T, degeneração de miócitos e da banda de contração e perda de miofilamentos (Figura 9) (Won et al., 2013).

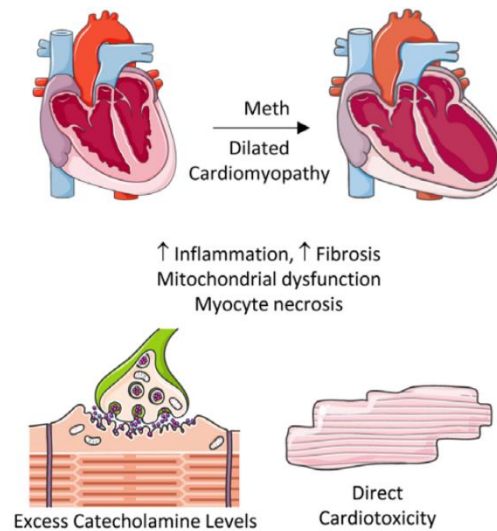


Figura 9 - Figura ilustrativa da disfunção mitocondrial e cardiomiopatia induzida pelo consumo de metanfetaminas [Adaptado de (Kevil et al., 2019)].

2.6.2 Sistema Nervoso

Os efeitos eufóricos das metanfetaminas ocorrem devido à libertação de dopamina, que está envolvida no prazer, motivação e função motora, no entanto, o consumo prolongado de metanfetaminas causa alterações moleculares no sistema dopaminérgico, contribuindo para danos nos terminais nervosos do cérebro e levando a deficiências motoras, rápido declínio cognitivo, aumento da ansiedade, distúrbios psicóticos, comportamento violento, alucinações, delírios e depressão (Prakash et al., 2017).

2.6.2.1 Barreira Hematoencefálica

A barreira hematoencefálica é uma superfície neuroanatômica especializada composta por um fenótipo endotelial único nos leitos microvasculares cerebrais e reforça estritamente a homeostase do sistema nervoso central (Montagne et al., 2015). As funções

desta barreira são reguladas e induzidas por pericitos, processos terminais de astrócitos e neurónios dentro da unidade neurovascular (NVU) (Palmiotti et al., 2014).

Estruturalmente, os complexos de *tight junction* interendoteliais, incluindo ocludina, claudinas e proteínas de estrutura dirigidas à membrana (como a zona ocludente-1 (ZO-1)), contribuem para a natureza da barreira física da barreira hematoencefálica e limitam estritamente o influxo molecular/celular da circulação (Bauer et al., 2014). Além disso, a singularidade do endotélio da barreira hematoencefálica é reforçada pela expressão abundante de bombas de efluxo e transportadores de solutos estereoespecíficos (Figura 10) (Sajja, Rhman & Cucullo, 2016).

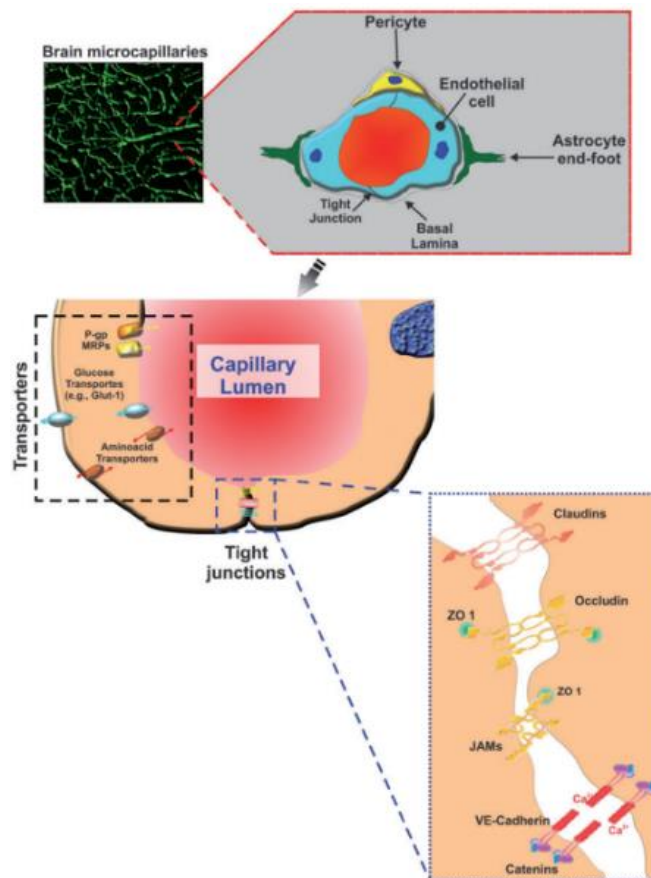


Figura 10 - Figura ilustrativa dos aspetos estruturais e funcionais da barreira hematoencefálica [Adaptado de (Sajja, Rhman & Cucullo, 2016)].

O consumo a longo prazo de metanfetaminas precipita um amplo espectro de adversidades neurotóxicas e inflamatórias, decorrentes principalmente do aumento do *stress* oxidativo e da ativação de cascatas moleculares (Sajja, Rhman & Cucullo, 2016). Após alguns estudos realizados em ratos verificou-se que o consumo de metanfetaminas tem efeitos na barreira hematoencefálica aumentando a sua permeabilidade e induzindo

danos ao alterar as estruturas de algumas proteínas, como ocludina, caludina-5 e/ou ZO-1, envolvidas na estabilidade da mesma (Prakash et al., 2017).

Vários estudos afirmam que o *stress* oxidativo é considerado um mecanismo patogénico central que pode contribuir para a disfunção endotelial induzida por metanfetaminas e danos na barreira hematoencefálica, pelo aumento de ERO, citocinas pró-inflamatórias e esgotamento de sistemas antioxidantes inerentes (como glutatona e enzimas relacionadas) no endotélio da barreira hematoencefálica (Sajja, Rhman & Cucullo, 2016).

Os níveis endoteliais de ERO induzidos por metanfetaminas desencadeiam a polimerização da actina, possivelmente através da ativação do complexo Arp2/373 ou da cadeia leve quinase da miosina. Esses efeitos podem levar à redistribuição da *tight junction* e à hiperpermeabilidade da barreira hematoencefálica. Para além disso, o *stress* oxidativo induzido por metanfetaminas promove modificações oxidativas pós-traducionais de proteínas em capilares cerebrais (Sajja, Rhman & Cucullo, 2016).

Outro resultado patológico do *stress* inflamatório induzido por metanfetaminas na barreira hematoencefálica é um aumento da expressão e atividade de metaloproteinases de matriz (MMPs) que são amplamente conhecidas por degradar a lâmina basal e as proteínas da *tight junction* levando ao colapso da barreira. Para além disso, existe um comprometimento do metabolismo das células endoteliais da barreira hematoencefálica causada pela regulação negativa do transportador de glicose (GLUT1) induzida por metanfetaminas e a captação de glicose, que é um potencial fator causador da perda da integridade da barreira (Figura 11) (Muneer et al., 2011).

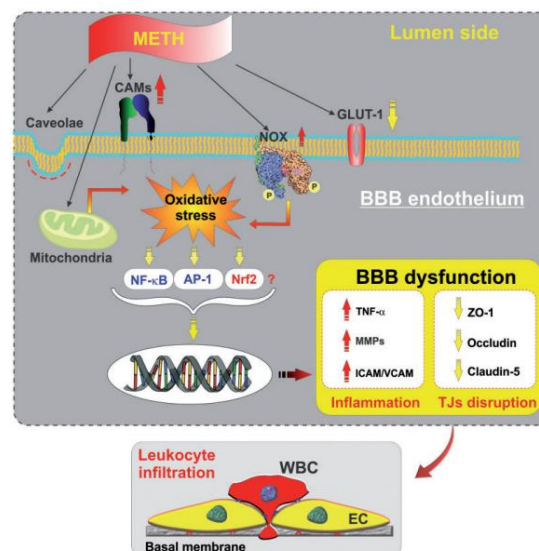


Figura 11 - Figura ilustrativa da interação da metanfetamina com a barreira hematoencefálica [Adaptado de (Sajja, Rhman & Cucullo, 2016)].

2.6.2.2 Neurotoxicidade

As vias envolvidas na neurotoxicidade causada por metanfetaminas são variadas e complexas. Estas incluem a formação de ERO, incluindo peróxido de hidrogénio, radicais superóxido e radicais hidroxila. Os níveis de alguns deles parecem aumentar em consequência da ativação das células microgliais e das alterações associadas nos fatores pró-inflamatórios nas regiões cerebrais de interesse (Jayanthi, Daiwile & Cadet, 2021).

O *stress* oxidativo desempenha um papel fundamental na neurotoxicidade causada pelo consumo de metanfetaminas, uma vez que a sua administração leva à libertação de dopamina dos reservatórios vesiculares seguido pela acumulação de dopamina nos terminais monoaminérgicos e libertação da mesma via transportador plasmático de dopamina (DAT) na fenda sináptica (Chu et al., 2008). Níveis aumentados de dopamina levam à auto-oxidação da mesma em espaços intraneuronais e extracelulares, produção de quinona, superóxido radicais, peróxido de hidrogénio e radicais hidroxilo. Por sua vez, este processo inicia uma cascata apoptótica neuronal mediada pelo *stress* oxidativo que inclui *stress* mitocondrial, *stress* do retículo endoplasmático (ER), proteólise da ubiquitina-proteassoma e neuroinflamação. Além de afetar a transmissão de dopamina, as metanfetaminas também exercem excitotoxicidade por libertação de glutamato que se liga aos recetores de glutamato (GluR) e desencadeia o influxo de cálcio levando a mais danos induzidos pelo *stress* oxidativo (Figura 12) (Jayanthi, Daiwile & Cadet, 2021).

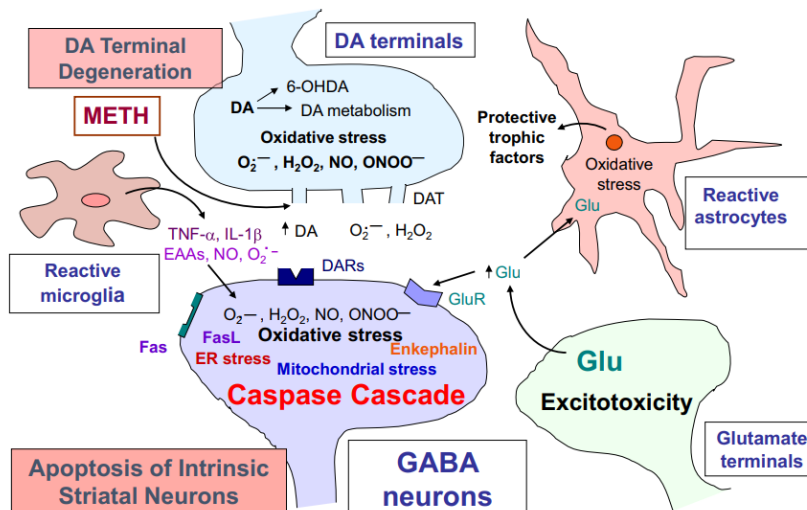


Figura 12 - Figura ilustrativa do possível mecanismo da neurotoxicidade induzido por metanfetamina [Adaptado de (Jayanthi, Daiwile & Cadet, 2021)].

2.6.2.3 Alterações Estruturais

Os consumidores de metanfetaminas também apresentam alterações nas estruturas cerebrais, mais precisamente na substância cinzenta, onde ocorre uma redução proeminente nas regiões cerebrais corticais (Berman et al., 2008) e hipocampo (Hall et al., 2015). É possível que algumas das alterações neuropatológicas observadas nos cérebros dos consumidores de metanfetaminas possam ser secundárias à ativação de células microgliais observadas nos cérebros de alguns desses pacientes (Jayanthi, Daiwile & Cadet, 2021).

É importante referir que reduções da substância cinzenta e a expansão da substância branca são observadas em indivíduos saudáveis até à meia-idade, desvios dessas trajetórias normais de desenvolvimento podem resultar do consumo de estimulantes (Berman et al., 2008).

A alteração estrutural mais comum em consumidores de metanfetaminas é a menor densidade ou volume da substância cinzenta cortical tendo esta redução sido relatada em todos os lobos corticais (temporal, frontal, occipital e parietal) em pelo menos um estudo (Berman et al., 2008).

Alguns estudos identificaram três regiões com redução significativa da substância cinzenta em indivíduos dependentes de metanfetamina em comparação com indivíduos do grupo controlo, tendo estas sido nos córtices insulares bilaterais (com maiores aglomerados à esquerda) e a circunvolução parietal inferior direita. A desagregação dos *clusters* revelou reduções nas taxas bilaterais nas circunvoluções temporais superiores, regiões do estriado e a circunvolução bilateral, assim como na circunvolução frontal inferior. Não havia aumentos na substância cinzenta regional (Figura 13) (Hall et al., 2015).

Devido à redução significativa da substância cinzenta nos córtices insulares existe uma redução da ativação insular levando a que os consumidores de metanfetaminas sintam uma incapacidade de regular o comportamento. A circunvolução temporal superior e inferior encontra-se envolvida na tomada de decisão perceptiva, esta capacidade de tomada de decisão encontra-se reduzida devido à diminuição da substância cinzenta nestas áreas. No fundo, esta análise ajuda a elucidar o circuito neurológico que pode estar subjacente à incapacidade de regular o comportamento adequado e a tomada de decisões relacionadas ao consumo de metanfetaminas (Hall et al., 2015).

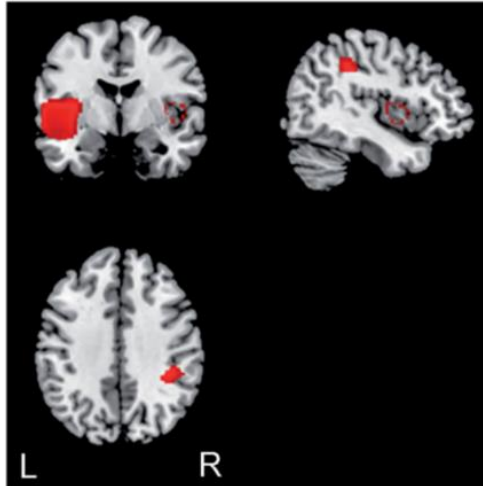


Figura 13 - Figura representativa das alterações estruturais nos córtices insulares e circunvolução parietal inferior direito em pacientes consumidores de metanfetaminas [Adaptado de (Hall et al., 2015)].

2.6.3 Sistema Imunitário

Diversas evidências demonstram inúmeras interações entre o sistema nervoso e imunitário. O sistema imunitário tem demonstrado desempenhar um papel importante na patogênese dos distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo declínio cognitivo, ansiedade, alterações de humor e estados depressivos, bem como aumento da atenção, diminuição da fadiga e euforia, que estão associados ao consumo de metanfetaminas (Fetissov & Déchelotte, 2011).

O consumo crônico de metanfetaminas leva à alteração das barreiras físicas primárias o que provoca um aumento da ocorrência de infecções como por exemplo, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatite e doenças sexualmente transmissíveis. Para além disto, na presença de metanfetaminas, o número de macrófagos, células NK, células dendríticas, monócitos e granulócitos é reduzido, contribuindo ainda mais para o aumento da suscetibilidade a infecções. Altas doses de metanfetaminas induzem morte apoptótica em linfócitos tímicos e esplênicos de ratos e produzem imunossupressão grave, o que também poderia contribuir para a maior taxa de infecções em consumidores crônicos de metanfetaminas. As metanfetaminas também alteram a resposta das citocinas à infecção retroviral em ratos (Harms et al., 2012).

As citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) têm sido implicadas na lesão e morte de neurónios existentes, levando a manifestações neurobiológicas de diferentes estados mentais. Na verdade, o consumo de metanfetaminas resulta na

produção de IL-6 e IL-8 pelas células neuronais, levando à degeneração da mielina em ratos. Da mesma forma, ratos tratados com metanfetaminas apresentam expressão aumentada de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β) durante pelo menos 3 semanas em regiões cerebrais. A ativação celular relacionada com as metanfetaminas é observada em astrócitos e leva à secreção excessiva de citocinas inflamatórias, como IL-6 e IL-8, induzindo inflamação, bem como o aumento da expressão de quimiocinas e receptores de quimiocinas, como CXCR4 e CCR5 no cérebro. Além disso, as metanfetaminas induzem um perfil pró-inflamatório de macrófagos cultivados *in vitro*, regulando positivamente TNF- α , IL-8, CXCL16, CXCL1 e regulando negativamente CCL7 (interrompendo a via de sinalização do TLR-9). A supressão do TLR-9 indica que respostas imunes inatas suprimidas podem ocorrer em consumidores de metanfetaminas (Prakash et al., 2016).

Foi realizado um estudo onde 5 ratos seriam tratados com um veículo (grupo controle) enquanto outros 5 seriam tratados com uma dosagem de metanfetamina durante 14 dias. No último dia os ratos foram sacrificados e os subconjuntos de leucócitos foram analisados por citometria de fluxo. Os resultados demonstram que o tratamento com metanfetaminas não alterou significativamente o número de esplenócitos, no entanto, é possível verificar que a metanfetamina induziu uma redução significativa no total de células *natural killer* (NK). Para além disso, o tratamento com metanfetaminas demonstrou que a substância induz, igualmente, uma redução nos monócitos Gr-1^{high} e nas células dendríticas (DCs) (Harms et al., 2012).

2.6.4 Sistema Digestivo

A libertação rápida e sustentada de noradrenalina após o consumo de metanfetaminas resulta, como referido anteriormente, numa vasoconstrição arterial, levando a taquicardia e hipertensão. Efeitos semelhantes também podem ser observados nos vasos mesentéricos do intestino, podendo levar à isquemia intestinal aguda. Em consumidores de metanfetaminas, os efeitos mais comuns da vasoconstrição gastrointestinal (GI) e da isquemia intestinal incluem cólicas abdominais ou gástricas, obstipação grave e/ou diarreia e desidratação dos tecidos. Em alguns casos, a perda de fluxo sanguíneo para os músculos gastrointestinais leva a condições graves e potencialmente fatais, como o íleo paralítico (Prakash et al., 2016).

As consequências potenciais do íleo paralítico incluem infecção grave, necrose, perfuração da parede intestinal e perturbações eletrolíticas graves. Em casos graves, pode

levar ao desenvolvimento de choque séptico com falência de múltiplos órgãos. A isquemia intestinal está associada ao aumento da permeabilidade intestinal, ao *stress* oxidativo e nitrosativo (Prakash et al., 2016).

2.6.4.1 Barreira Intestinal

A barreira intestinal é definida como uma barreira de defesa física e imunológica dinâmica e permeável composta por uma variedade de proteínas e células epiteliais intestinais, bem como secreções de células epiteliais e um grande número de células imunes subepiteliais. Por um lado, a barreira intestinal permite que nutrientes e certos fluídos sejam absorvidos pelo corpo, por outro lado, também evita que toxinas e bactérias entrem no corpo através do epitélio intestinal (Li et al., 2022).

A estabilidade da função de barreira epitelial é uma condição necessária para manter a estabilidade do ambiente da mucosa. Na lâmina própria subepitelial, o equilíbrio entre fatores pró-inflamatórios e fatores anti-inflamatórios desempenha um papel na manutenção da função da barreira epitelial intestinal. O microambiente inflamatório altera a estrutura e a função das junções entre as células epiteliais através de mecanismos diretos e indiretos, afetando a permeabilidade da barreira epitelial (Li et al., 2022).

A sinalização mediada por citocinas interfere nas *tight junctions* e aumenta a permeabilidade da barreira intestinal, aumentando a exposição dos tecidos a antigénios no trato gastrointestinal. O consumo crónico de metanfetaminas pode causar alterações nos níveis de citocinas levando à disfunção da barreira intestinal direta ou indiretamente através da liberação de TNF- α e subsequente ativação da via NF- κ B (Li et al., 2022).

Estudos anteriores relataram que os níveis séricos de TNF- α , IL-6 e IL-18 foram medidos em 78 consumidores crónicos de metanfetaminas hospitalizados. O aumento de TNF- α , para além de romper a *tight junction* e aumentar a permeabilidade da barreira intestinal também induz a apoptose das células epiteliais sendo esta apoptose responsável por, aproximadamente, metade do aumento da permeabilidade induzido pelo TNF- α , enquanto a outra metade é causada pela degradação das *tight junctions* (Figura 14) (Li et al., 2022).

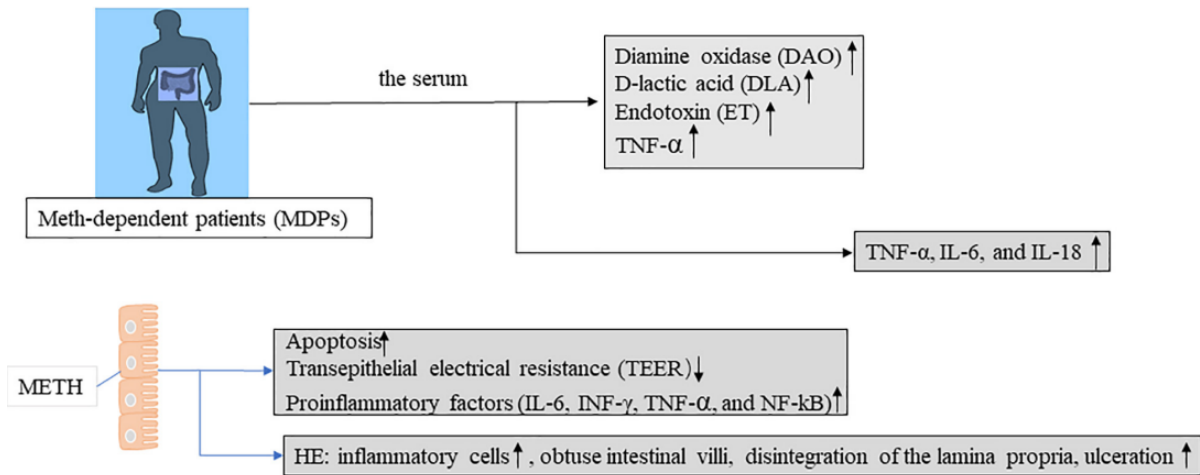


Figura 14 - Figura ilustrativa das alterações induzidas pelas metanfetaminas na barreira intestinal [Adaptado de (Li et al., 2022)].

Vários estudos sugerem que a disfunção da barreira mucosa intestinal que conduz ao aumento da permeabilidade intestinal desempenha um papel importante na fisiopatologia da ansiedade, *stress*, depressão, declínio cognitivo, fadiga crônica e distúrbios alimentares e do sono, sendo todos estes comuns em consumidores de metanfetaminas (Prakash et al., 2016).

A rutura da integridade da parede intestinal, danos nas células epiteliais intestinais e desarranjo das junções estreitas levam ao vazamento de macromoléculas, produtos microbianos e microbiota do lúmen intestinal para a circulação, gânglios linfáticos mesentéricos, baço e fígado. Com o aumento simultâneo na permeabilidade da barreira hematoencefálica após o consumo de metanfetaminas, estes componentes derivados do intestino têm a capacidade de entrar no cérebro. A liberação extensiva de dopamina e noradrenalina estimula o crescimento de bactérias que também podem influenciar a atividade neural em áreas cerebrais reativas ao *stress* (Figura 15) (Lyte, Vulchanova & Brown, 2010).

Apesar de ser claro que a microbiota intestinal pode atuar como mediadora na comunicação entre o intestino e o cérebro, os mecanismos subjacentes ao aumento da permeabilidade intestinal induzido pelo consumo de metanfetaminas e os danos ao trato gastrointestinal que levam à resposta imune sistêmica e aos distúrbios neuropsiquiátricos não são claros (Bercik et al., 2011).

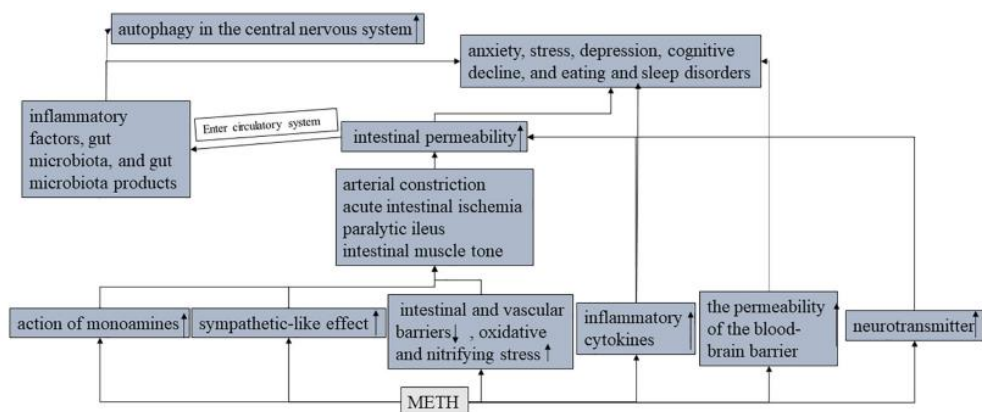


Figura 15 - Figura ilustrativa dos efeitos das metanfetaminas no eixo intestino/cérebro [Adaptado de (Li et al., 2022)].

2.7 Alterações Oraís Induzidas por Metanfetaminas

Como referido anteriormente, o consumo de metanfetaminas está associado a diversos efeitos adversos com impacto na saúde, uma vez que a substância possui um efeito estimulante no sistema nervoso central. Para além dos efeitos adversos mencionados anteriormente, as metanfetaminas possuem igualmente consequências na cavidade oral como a hipossialia, lesões de cárie extensas, doença periodontal e bruxismo (De-Carolis et al., 2015). Com menor frequência é possível encontrar, igualmente, erosão dentária, atrofia epitelial, glossite, halitose, infecção por *Candida albicans*, trismo muscular, dor facial e miofascial, disgeusia, queilite angular e ulcerações (Hegazi et al., 2020).

Meth Mouth é o termo utilizado para descrever os diversos efeitos causados pelas metanfetaminas na cavidade oral (Figura 16 e 17). As causas exatas da *Meth Mouth* ainda não são totalmente compreendidas, no entanto, surgiram diversas hipóteses para a sua ocorrência. A hipótese principal afirma que a *Meth Mouth* é causada pela combinação das alterações mentais e fisiológicas causadas pelo consumo de metanfetaminas, como a hipossialia, longos períodos de má higiene oral e a ingestão frequente de bebidas açucaradas e gaseificadas. A vasoconstrição leva à limitação do fluxo sanguíneo resultando em hipossialia. Uma redução do fluxo salivar altera a capacidade de neutralizar ácidos produzidos por bactérias orais após a metabolização de hidratos de carbono, levando a erosão dentária e aumentando a suscetibilidade para outros danos. Este processo é agravado pelas alterações comportamentais, nomeadamente o aumento do consumo de bebidas e alimentos açucarados e bruxismo, assim como a negligência na escovagem (Lee et al., 2021).



Figura 16 - Fotografia intra-oral de um paciente com *Meth Mouth* [Adaptado de (De-Carolis et al., 2015)].



Figura 17 - Fotografia intra-oral de um paciente com *Meth Mouth* [Adaptado de (Padilla & Ritter, 2008)].

2.7.1. Hipossialia

A saliva é essencial para a função gastrointestinal e proteção da cavidade oral. A hipossialia é definida pela redução da estimulação salivar para menos de 0,7ml/minuto o que levanta alguma preocupação por parte dos médicos dentistas na medida em que aumenta significativamente o risco de decadência dentária, erosão e doença periodontal. A hipossialia pode ocorrer devido a diversos fatores etiológicos, sendo o mais comum o consumo de drogas (Zokaee et al., 2021).

A causa da hipossialia induzida por metanfetaminas ainda não é clara, no entanto, pode estar relacionada com a ativação dos recetores alfa-adrenérgicos na vasculatura das glândulas salivares levando à sua vasoconstrição e, por sua vez, redução do fluxo salivar. Uma outra teoria prende-se com a estimulação dos recetores alfa-2 no sistema nervoso central, causada pelas metanfetaminas, que, por sua vez, desencadeia efeitos inibitórios na excreção de saliva nas glândulas salivares. Por outro lado, consumidores de metanfetaminas possuem efeitos secundários como o hiperatividade e excitação. Este aumento de atividade física leva a desidratação, menor secreção salivar e, por sua vez, hipossialia (Hamamoto & Rhodus, 2009).

Foi realizado um estudo onde, entre consumidores de metanfetaminas, foi verificado o fluxo salivar em três fases distintas: antes do período de abstinência, após 4 dias de abstinência e após 30 dias de abstinência. De modo a recolher as amostras salivares foi pedido aos pacientes que mastigassem uma pastilha de 1g de parafina durante um minuto, sendo depois recolhida a saliva para um recipiente de 25ml. A quantidade

média de saliva na parótida, submandibular e sublingual é de $115,4 \pm 6,7$, $106 \pm 8,6$ e $47,6 \pm 6,3$ $\mu\text{l/h}$, respectivamente (Zokaee et al., 2022).

Após a recolha concluiu-se que o volume salivar foi em média $1,45 \pm 0,64$ ml antes do período de abstinência, $2,90 \pm 0,76$ ml após 4 dias de abstinência e $3,47 \pm 0,79$ ml após 30 dias de abstinência (Figura 18) (Zokaee et al., 2022).

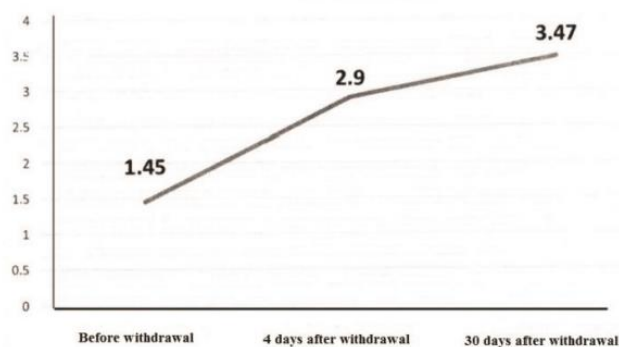


Figura 18 - Figura representativa do volume salivar nos 3 intervalos estudados [Adaptado de (Zokaee et al., 2022)].

A semi-vida das metanfetaminas é de cerca de 12 horas, e o seu efeito reduz significativamente 24-48 horas após o consumo, ou seja, o efeito das metanfetaminas no organismo diminui na segunda e terceira fase uma vez que o sistema nervoso central não se encontra estimulado o que, por sua vez, desencadeia a secreção salivar (Zokaee et al., 2022).

2.7.2. Alteração do pH

Em condições normais, o pH na cavidade oral varia entre seis e sete. Em consumidores crônicos de metanfetaminas, a redução do fluxo salivar, assim como a acidez das metanfetaminas, levam a uma diminuição do pH da cavidade oral que, por sua vez, induz a erosão dentária na região cervical (Zokaee et al., 2022). Foi realizado um estudo acerca do pH de 29 variantes de metanfetaminas na África do Sul e concluiu-se que a maioria das metanfetaminas presentes no mercado teriam um pH ácido rondando o valor de 5 (Grobler, Chikte & Westraat, 2011).

No estudo onde foi verificado o fluxo salivar de consumidores de metanfetaminas em três fases distintas, foi igualmente verificado o pH da cavidade oral. De acordo com a Tabela 3, concluiu-se que o pH médio salivar durante a fase antes do período de abstinência foi de $5,48 \pm 0,54$, $7,03 \pm 0,54$ após 4 dias de abstinência e $6,97 \pm 0,52$ após 30 dias de abstinência. É possível verificar que existiu uma diferença estatisticamente

significativa antes do período de abstinência e após 4 dias de abstinência, mas não existiu uma grande significância estatística quando comparados os dados após 4 dias de abstinência e 30 dias de abstinência (Zokaee et al., 2022).

Tabela 3 - Tabela representativa dos valores de pH nos 3 intervalos estudados [Adaptado de (Zokaee et al., 2022)].

Fase	pH Médio	Desvio Padrão
Antes da abstinência	5,48	0,54
4 dias após abstinência	7,03	0,54
30 dias após abstinência	6,97	0,52

A diminuição do pH salivar pode ser explicada pelo aumento de consumo de hidratos de carbono uma vez que existe um aumento de consumo de substâncias e bebidas açucaradas e gaseificadas, como resultado de maior necessidade de glicose no cérebro para maior atividade do mesmo, uma vez que as metanfetaminas são estimulantes do sistema nervoso central. É expectável que o pH atinja os valores considerados normais no período de abstinência (Zokaee et al., 2022).

2.7.3. Cárie Dentária

Em consumidores de metanfetaminas é comum encontrarem-se lesões de cárie rampantes localizadas em todas as superfícies vestibulares e nas superfícies interproximais dos dentes anteriores. Os dentes apresentam-se escurecidos, manchados, com propensão a fratura e com eventual progressão para franco envolvimento coronal (Figura 19 e 20) (De-Carolis et al., 2015).

As lesões de cárie associadas com o consumo de metanfetaminas, apesar de rampantes, são diferentes das que se podem encontrar na terapia pós-irradiação para cancro, abuso de cocaína, ou até mesmo de narcóticos, no entanto, o seu padrão de progressão é bastante semelhante ao que se presencia na síndrome de Sjögren, ou seja, são lesões de cárie com uma progressão mais lenta passando por períodos de não progressão (Hamamoto & Rhodus, 2009).



Figura 19 - Fotografia intra-oral de um paciente com *Meth Mouth* [Adaptado de (Quaranta et al., 2022)].



Figura 20 - Fotografia intra-oral de um paciente com *Meth Mouth* [Adaptado de (Quaranta et al., 2022)].

Foi realizado um estudo com o intuito de examinar os efeitos das metanfetaminas nas lesões de cárie e responder a duas questões: 1) Os consumidores de metanfetaminas apresentam maiores taxas de complicações orais em comparação com não consumidores? 2) Os dentes e superfícies dentárias são afetados de maneira distinta em consumidores de metanfetaminas?. Este estudo contou com 571 consumidores de metanfetaminas e os resultados foram comparados com um grupo controle escolhidos na *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* (Shetty et al., 2016).

Dos 571 participantes do estudo, 19 eram completamente edêntulos. Com este estudo verificou-se que os consumidores de metanfetaminas tinham aproximadamente duas vezes mais probabilidade de ter lesões de cárie não tratadas (OR = 2,04; IC 95%: 1,55 a 2,78) e 4 vezes mais probabilidade de ter tido alguma lesão de cárie no passado (OR = 4,06; IC 95%: 2,24 a 7,34). Para além disso, os consumidores de metanfetaminas tinham 40% menos probabilidade de ter todos os dentes presentes do que os participantes do NHANES (OR = 0,59; IC 95%: 0,45 a 0,76), no entanto, não houve diferença estatisticamente significativa na probabilidade de ter <10 dentes presentes (Shetty et al., 2016).

A Figura 21 exibe a distribuição de dentes cariados, perdidos e obturados em consumidores de metanfetaminas e grupo controle. No geral, os dentes dos consumidores de metanfetaminas apresentavam maior probabilidade de estarem cariados, perdidos ou obturados para cada dente quando comparados com os participantes do NHANES (Shetty et al., 2016).

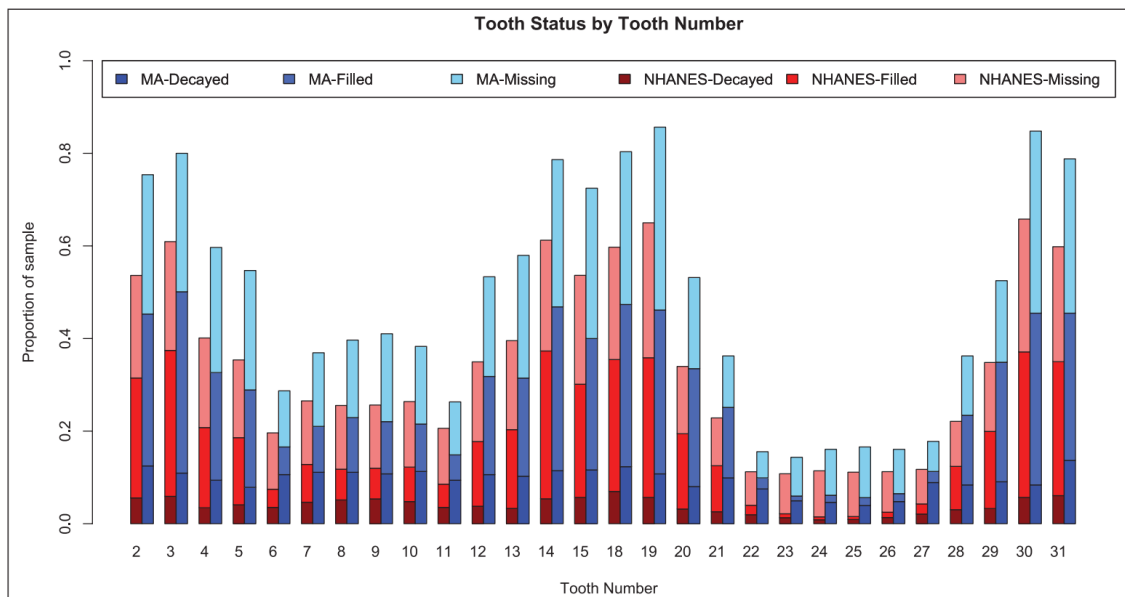


Figura 21 - Figura comparativa da proporção de dentes perdidos, restaurados e cariados em pacientes consumidores de metanfetaminas e grupo controlo [Adaptado de (Shetty et al., 2016)].

É possível verificar que, no geral, os dentes dos consumidores de metanfetaminas apresentavam maior probabilidade de estarem cariados, perdidos ou obturados para cada dente quando comparados com os participantes do NHANES. Para além disto a proporção de lesões de cárie não tratadas também se apresentava maior para todos os dentes nos consumidores de metanfetaminas do que para os participantes do NHANES. Para os dentes anteriores superiores (6 a 11), a proporção de lesões de cárie não tratadas em consumidores de metanfetaminas é comparável à proporção combinada de dentes não tratados e obturados para os participantes do NHANES (Shetty et al., 2016).

Embora a proporção de lesões de cárie não tratadas e dentes obturados seja muito baixa nos incisivos anteriores inferiores dos participantes do NHANES (23 a 26), a proporção de lesões de cárie não tratadas nos incisivos anteriores inferiores dos consumidores de metanfetaminas é comparável à proporção de lesões de cárie não tratadas nos incisivos superiores (7 a 10) de consumidores de metanfetaminas. Quase 80% dos consumidores de metanfetaminas possuíam lesões de cárie nos molares (Shetty et al., 2016).

A experiência de cárie mostra que há mais superfícies dentárias afetadas por cárie (cor vermelha mais escura) para consumidores de metanfetaminas do que para participantes do NHANES. Esta diferença é mais pronunciada para as superfícies vestibular e lingual dos dentes 8 e 9, onde esta diferença se aproxima de 20%. Simplificando, existe uma diferença de 20% quando comparadas as superfícies dentárias cariadas, ausentes ou obturadas nos dentes 8 e 9 em consumidores de metanfetaminas e o

grupo do NHANES. Embora os consumidores de metanfetaminas tenham mais superfícies dentárias afetadas por cárie, principalmente para os dentes superiores, essa diferença varia de 5% a 10% (Figura 22 b) (Shetty et al., 2016).

Os consumidores de metanfetaminas têm mais superfícies dentárias ausentes, e isso é mais perceptível nos dentes posteriores superiores e inferiores (Figura 22 c). A Figura 22 d mostra a diferença de superfícies dentárias restauradas entre consumidores de metanfetaminas e participantes do NHANES, é possível entender que os consumidores de metanfetaminas têm mais superfícies dentárias anteriores maxilares restauradas (cor vermelha mais escura) do que os participantes do NHANES, enquanto os participantes do NHANES tendem a ter mais superfícies dentárias restauradas nos dentes posteriores (cor mais azul) do que os consumidores de metanfetaminas (Shetty et al., 2016).

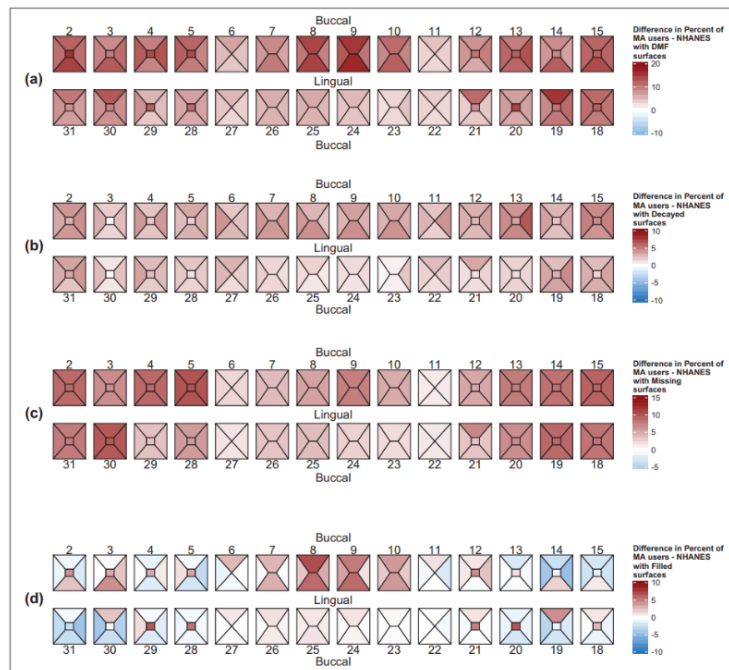


Figura 22 - Resumo gráfico de dentes ausentes, cariados e restaurados [Adaptado de (Shetty et al., 2016)].

Em resumo, foi possível concluir que o consumo de metanfetaminas está associado a maiores taxas de complicações orais, nomeadamente lesões de cárie, e que as proporções de dentes cariados, perdidos e obturados em consumidores de metanfetaminas são significativamente maiores quando comparadas com as taxas do grupo controlo. O envolvimento diferencial dos dentes e das superfícies dos dentes em consumidores de metanfetaminas é bastante distinto, com o envolvimento da superfície sendo maior para os incisivos centrais superiores, seguidos pelos pré-molares e molares posteriores superiores (Shetty et al., 2016).

2.7.4. Doença Periodontal

A doença periodontal é uma condição que engloba a gengivite e a periodontite definida como a inflamação nas estruturas de suporte dos dentes. A gengivite encontra-se limitada à gengiva ocorrendo uma resposta inflamatória reversível na mesma devido à acumulação de biofilme. Já a periodontite provém de uma gengivite não controlada e é definida como uma doença inflamatória crónica dos tecidos moles e duros que fornecem o suporte dentário. A progressão da periodontite traduz-se em hemorragia gengival, presença de bolsas periodontais e perda de inserção, devido à perda de osso alveolar (Harvey, 2017).

O estágio da periodontite é calculado por uma sonda manual, de modo a avaliar a profundidade de sondagem das bolsas (PPD) ou o nível de inserção clínica (CAL). Geralmente se mais de 4-5mm de osso alveolar em redor do dente for perdido considera-se que existem bolsas “rasas”. Bolsas periodontais com valores superiores ou iguais a 6mm são consideradas bolsas “profundas” (Yazdanian et al., 2020).

Existem diversos estudos que correlacionam o consumo de metanfetaminas com a doença periodontal, uma vez que este consumo aumenta significativamente os níveis de IL-1 β estimulados por lipopolissacarídeos bacterianos (LPS). Esta citosina IL-1 β está associada à ativação de osteoclastos que, por sua vez, desempenham um papel na reabsorção óssea. Para além disso verificou-se que as metanfetaminas tinham um papel inibitório no sistema imunitário, como referido anteriormente. Estes efeitos supressores no sistema imunitário aumentam os processos inflamatórios podendo envolver os tecidos periodontais (Figura 23) (Tipton, Legan & Dabbous, 2009).



Figura 23 - Fotografia intra-oral de um paciente consumidor de metanfetaminas com recessão gengival generalizada e abrasão [Adaptado de (Quaranta et al., 2022)].

Foi realizado um estudo, com 546 participantes, com o objetivo de calcular a prevalência da periodontite em consumidores de metanfetaminas. Neste estudo foram medidos parâmetros como a recessão gengival (GR), hemorragia à sondagem (BOP), a profundidade de sondagem (PD) e a perda de inserção (AL) e foram recolhidos alguns dados como a idade, tempo de consumo e se os pacientes eram fumadores (Spolsky et al.,2018).

Os participantes, no momento da triagem, que indicaram ter consumido metanfetaminas por menos de 10 dias nos últimos 30 dias foram classificados como consumidores “leves”. Os participantes que consumiram metanfetaminas por 10 a 15 dias nos últimos 30 dias foram classificados como consumidores “moderados”. O consumo “pesado” foi definido como 16 ou mais dias durante os últimos 30 dias, no entanto, no estudo em questão os consumidores moderados e pesados foram agrupados como consumidores moderados + (Spolsky et al.,2018).

Como é possível verificar na Tabela 4 a prevalência de periodontite ligeira foi de 6,0%, a periodontite moderada foi de 54,8% e a periodontite grave foi de 22,9%. Para além disto os consumidores de metanfetaminas com 30 anos ou mais tiveram maior prevalência de periodontite moderada e grave do que os participantes com menos de 30 anos. Entre os consumidores de metanfetaminas leves, 8,3% apresentavam periodontite ligeira, 51,7% apresentavam periodontite moderada e 19,8% apresentavam periodontite grave. Aproximadamente 4,3% dos consumidores moderados + de metanfetaminas apresentavam periodontite ligeira, 57,7% apresentavam periodontite moderada e 25,3% apresentavam periodontite grave (Spolsky et al.,2018).

Tabela 4 - Tabela representativa da prevalência de doença periodontal nos pacientes em estudo [Adaptado de (Spolsky et al., 2018)].

Variável		Nº Participantes	Periodontite Ligeira (%)	Periodontite Moderada (%)	Periodontite Severa (%)
Idade	<30 anos	48	58,3 ± 7,2	31,3 ± 7,2	2,1 ± 2,1
	≥ 30 anos	498	83,1 ± 1,7	55,6 ± 2,2	23,1 ± 1,9
Sexo	Feminino	105	78,1 ± 4,1	51,4 ± 4,9	21,9 ± 4,1
	Masculino	441	81,6 ± 1,8	54 ± 2,4	21,1 ± 1,9
Fumador	Fuma na atualidade	372	84,1 ± 1,9	55,1 ± 2,6	24,2 ± 2,2
	Fumou no passado	52	84,6 ± 5,1	61,5 ± 6,8	13,5 ± 4,8
	Nunca fumou	121	69,4 ± 4,2	45,5 ± 4,5	14,9 ± 3,2
Consumo de metanfetaminas	Consumo leve	242	8,3 ± 2,7	51,7 ± 3,2	19,8 ± 2,5
	Consumo moderado +	304	4,3 ± 2,1	57,2 ± 2,8	25,3 ± 2,4
TOTAL		546	6 ± 1,7	54,8 ± 2,1	22,9 ± 1,8

Com base neste estudo é possível concluir que os consumidores de metanfetaminas se incluem numa categoria de alto risco para desenvolver doença periodontal (Spolsky et al.,2018), não só devido ao aumento significativo dos níveis de IL-1 β estimulados por lipopolissacarídeos bacterianos (LPS) (Tipton, Legan & Dabbous, 2009), mas também devido a fatores de risco comportamentais como o tabagismo, consumo de refrigerantes e frequência de escovagem (Spolsky et al.,2018).

2.7.5. Bruxismo e Trismo muscular

A atividade neuromuscular excessiva entre consumidores de metanfetaminas pode levar a disfunção temporomandibular acompanhada de bruxismo (Rommel et al., 2016), ou seja, atividade repetitiva dos músculos mastigatórios que determina rangerem ou apertarem os dentes (Vlădutu et al., 2022). O trismo também pode ocorrer de forma frequente entre consumidores de metanfetaminas devido à atividade neuromuscular excessiva. Esta atividade neuromuscular excessiva também pode estar por detrás de doenças periodontais (Rommel et al., 2016).

Para determinar o potencial de trismo e bruxismo nestes pacientes foram realizados alguns estudos onde eram medidas as restrições dolorosas na abertura e contadas as facetas dentárias que apresentavam desgaste com possível exposição de dentina ou fissuras no esmalte. Foi solicitado ao paciente que realizasse a abertura máxima e, posteriormente, foi medida a distância entre a borda cortante da mandíbula superior mediana e do incisivo inferior da mandíbula sendo esta medida com uma régua e, posteriormente, anotada. A abertura máxima em consumidores de metanfetaminas foi em média 48,7 +/- 6,6 mm, enquanto no grupo de comparação foi de 48,1 +/- 6,2 mm não tendo sido verificadas diferenças estatisticamente significativas (Rommel et al., 2016).

Para avaliação do potencial bruxismo, foram verificados os seguintes critérios: 1. desgaste dentário em mais de 50% de todos os dentes, 2. exposição da dentina em pelo menos três superfícies oclusais; 3. fissuras no esmalte em pelo menos três dentes. Estes critérios foram cumpridos em 81% dos consumidores de metanfetaminas, enquanto no grupo de comparação apenas 39% cumpriram os critérios, verificando assim uma maior tendência para bruxismo em pacientes consumidores de metanfetaminas. Para além disso a maioria dos consumidores de metanfetaminas avaliados referia apertamento mandibular (68%) desde o início do seu consumo e 47% dos consumidores referiam dor na articulação temporomandibular (Rommel et al., 2016).

Este estudo concluiu que os efeitos das metanfetaminas provocavam um excesso de apertamento da mandíbula com desgaste dentário e perda de esmalte (Rommel et al., 2016).

III. CONCLUSÃO

Apesar do consumo de metanfetaminas se manter estável ao longo dos anos, e estatisticamente menor quando comparado com outras substâncias psicoativas, tanto na Europa como em Portugal, o número de consumidores continua a ser elevado e com tendência a aumentar. É comum os consumidores sentirem algum receio em assumir o consumo de estupefacientes, possuindo o Médico Dentista um papel fundamental no reconhecimento de sinais e sintomas associados ao consumo e de potenciais efeitos que estas substâncias podem ter na saúde em geral do paciente. Grande parte destes pacientes adia a sua visita ao consultório do Médico Dentista, sendo que muitos destes apenas recorrem a estes serviços após o aparecimento de alguns sinais e sintomas. O facto de se apresentarem no consultório numa fase tardia torna o tratamento mais complexo e limitado.

Embora existam alguns estudos que correlacionem o consumo de metanfetaminas com efeitos na cavidade oral, a evidência científica por detrás dos mecanismos de ação para a ocorrência dos mesmos ainda não se encontra suficientemente fundamentada denotando, assim, a importância de desenvolver mais estudos na área. Apesar do reduzido número de estudos nesta matéria, todos eles concluem que pacientes consumidores de metanfetaminas se encontram em maior risco de repercussões a nível da saúde oral e periodontal quando comparados com grupos controlo (pacientes não consumidores).

Muitas das repercussões registadas na cavidade oral de pacientes consumidores de metanfetaminas estão relacionadas com o facto de a substância ser um estimulante com um potencial de adição extremamente elevado e que leva à libertação de dopamina, noradrenalina e serotonina. A libertação das catecolaminas provoca a sensação de bem-estar e euforia que leva a um consumo de glicose mais acelerado do que o normal, levando os consumidores de metanfetaminas a repor estes níveis. Devido à falta de apetite, igualmente causada pelo consumo, os consumidores tendem a procurar a glicose na forma de bebidas açucaradas e gaseificadas.

O facto de recorrerem a estas bebidas leva a alterações do pH na cavidade oral o que, associado à falta de higiene oral ou fraca higienização, quando presente, poderá levar a diversas repercussões na saúde oral e periodontal.

Para além das bebidas açucaradas e gaseificadas, o consumo destas substâncias está também bastante associado ao consumo de álcool e tabaco, o que, por si só, aumenta também o risco de repercussões.

IV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdul Muneer, P. M., Alikunju, S., Szlachetka, A. M., Murrin, L. C., & Haorah, J. (2011). Impairment of brain endothelial glucose transporter by methamphetamine causes blood-brain barrier dysfunction. *Molecular neurodegeneration*, 6, 23. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-6-23>

Amaral, A. S., & Guimarães, M. I. (2012). Oral manifestations of methamphetamine use. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentaria e Cirurgia Maxilofacial*, 53(3), 175–180. <https://doi.org/10.1016/j.rpemd.2012.05.005>

Bates, M. L. S., & Trujillo, K. A. (2021). Use and abuse of dissociative and psychedelic drugs in adolescence. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 203, 173129. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173129>

Bauer, H. C., Krizbai, I. A., Bauer, H., & Traweger, A. (2014). "You Shall Not Pass"-tight junctions of the blood brain barrier. *Frontiers in Neuroscience*, 8, 392. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00392>

Bedi, G., Hyman, D., & de Wit, H. (2010). Is ecstasy an "empathogen"? Effects of \pm 3,4-methylenedioxymethamphetamine on prosocial feelings and identification of emotional states in others. *Biological Psychiatry*, 68(12), 1134–1140. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.08.003>

Bercik, P., Denou, E., Collins, J., Jackson, W., Lu, J., Jury, J., Deng, Y., Blennerhassett, P., Macri, J., McCoy, K. D., Verdu, E. F., & Collins, S. M. (2011). The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*, 141(2), 599–609. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.052>

Berman, S., O'Neill, J., Fears, S., Bartzokis, G., & London, E. D. (2008). Abuse of amphetamines and structural abnormalities in the brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1141, 195–220. <https://doi.org/10.1196/annals.1441.031>

Broadley, K. J., Fehler, M., Ford, W. R., & Kidd, E. J. (2013). Functional evaluation of the receptors mediating vasoconstriction of rat aorta by trace amines and amphetamines. *European journal of pharmacology*, 715(1-3), 370–380. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.04.034>

Chu, P. W., Seferian, K. S., Birdsall, E., Truong, J. G., Riordan, J. A., Metcalf, C. S., Hanson, G. R., & Fleckenstein, A. E. (2008). Differential regional effects of methamphetamine on dopamine transport. *European journal of pharmacology*, 590(1-3), 105–110. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.05.028>

Cruickshank, C. C., & Dyer, K. R. (2009). A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. *Addiction*, 104(7), 1085–1099. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02564.x>

De-Carolis, C., Boyd, G. A., Mancinelli, L., Pagano, S., & Eramo, S. (2015). Methamphetamine abuse and "meth mouth" in Europe. *Medicina oral, patologia oral y cirugia buccal*, 20(2), 205–210. <https://doi.org/10.4317/medoral.20204>

Drug Enforcement Administration. (2020). *Drugs of abuse: A DEA Resource Guide*. United States Department of Justice. <https://www.campusdrugprevention.gov/sites/default/files/2021-11/Drugs%20of%20Abuse%202020-Web%20Version-508%20compliant.pdf>

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction and Europol. (2016). Methamphetamine in Europe, EMCDDA-Europol Threat Assessment. *Publications Office of the European Union*. https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2016_en

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction and Europol. (2019). Methamphetamine in Europe, EMCDDA-Europol Threat Assessment. *Publications Office of the European Union*. https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2019_en

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction and Europol. (2023). Methamphetamine in Europe, EMCDDA-Europol Threat Assessment. *Publications Office of the European Union*. https://www.emcdda.europa.eu/publications/european-drug-report/2023_en

Fetissov, S. O., & Déchelotte, P. (2011). The new link between gut-brain axis and neuropsychiatric disorders. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 14(5), 477–482. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32834936e7>

Fleckenstein, A. E., Volz, T. J., Riddle, E. L., Gibb, J. W., & Hanson, G. R. (2007). New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 47, 681–698. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105140>

Gold, M. S., Kobeissy, F. H., Wang, K. K., Merlo, L. J., Bruijnzeel, A. W., Krasnova, I. N., & Cadet, J. L. (2009). Methamphetamine- and trauma-induced brain injuries: comparative cellular and molecular neurobiological substrates. *Biological psychiatry*, 66(2), 118–127. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.02.021>

Griffiths, P., Mravcik, V., Lopez, D., & Klempova, D. (2008). Quite a lot of smoke but very limited fire--the use of methamphetamine in Europe. *Drug and alcohol review*, 27(3), 236–242. <https://doi.org/10.1080/09595230801932588>

Grobler, S. R., Chikte, U., & Westraat, J. (2011). The pH Levels of Different Methamphetamine Drug Samples on the Street Market in Cape Town. *ISRN dentistry*, 2011, 974768. <https://doi.org/10.5402/2011/974768>

Hall, M. G., Alhassoon, O. M., Stern, M. J., Wollman, S. C., Kimmel, C. L., Perez-Figueroa, A., & Radua, J. (2015). Gray matter abnormalities in cocaine versus methamphetamine-dependent patients: a neuroimaging meta-analysis. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 41(4), 290–299. <https://doi.org/10.3109/00952990.2015.1044607>

Hamamoto, D. T., & Rhodus, N. L. (2009). Methamphetamine abuse and dentistry. *Oral diseases*, *15*(1), 27–37. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2008.01459.x>

Harms, R., Morsey, B., Boyer, C. W., Fox, H. S., & Sarvetnick, N. (2012). Methamphetamine administration targets multiple immune subsets and induces phenotypic alterations suggestive of immunosuppression. *PloS one*, *7*(12), Article e49897. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049897>

Harvey J. D. (2017). Periodontal Microbiology. *Dental clinics of North America*, *61*(2), 253–269. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2016.11.005>

Hegazi, F., Alhazmi, H., Abdullah, A., Alamer, N., Nelson, J., Aldosari, M., Tillman, N., Bahdila, D., Odani, S., Agaku, I., & Vardavas, C. (2021). Prevalence of oral conditions among methamphetamine users: NHANES 2009-2014. *Journal of public health dentistry*, *81*(1), 21–28. <https://doi.org/10.1111/jphd.12389>

Jayanthi, S., Daiwile, A. P., & Cadet, J. L. (2021). Neurotoxicity of methamphetamine: Main effects and mechanisms. *Experimental neurology*, *344*, 113795. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113795>

Kevil, C. G., Goeders, N. E., Woolard, M. D., Bhuiyan, M. S., Dominic, P., Kolluru, G. K., Arnold, C. L., Traylor, J. G., & Orr, A. W. (2019). Methamphetamine Use and Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *39*(9), 1739–1746. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312461>

Kim, J., & De Jesus, O. (2023). Medication Routes of Administration. *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Lee, H. H., Sudhakara, P., Desai, S., Miranda, K., & Martinez, L. R. (2021). Understanding the Basis of METH Mouth Using a Rodent Model of Methamphetamine Injection, Sugar Consumption, and *Streptococcus mutans* Infection. *mBio*, *12*(2), e03534-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.03534-20>

Li, Y., Kong, D., Bi, K., & Luo, H. (2022). Related Effects of Methamphetamine on the Intestinal Barrier via Cytokines, and Potential Mechanisms by Which Methamphetamine May Occur on the Brain-Gut Axis. *Frontiers in medicine*, 9, 783121. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.783121>

Liang, R., Zhou, Y., Wu, F., Zhou, C., Zhao, X., Zhang, M., Tian, X., & Zhu, B. (2010). Effect of methamphetamine on potassium and L-type calcium currents in rat ventricular myocytes. *Toxicology mechanisms and methods*, 20(8), 458–465. <https://doi.org/10.3109/15376516.2010.497979>

Lyte, M., Vulchanova, L., & Brown, D. R. (2011). Stress at the intestinal surface: catecholamines and mucosa-bacteria interactions. *Cell and tissue research*, 343(1), 23–32. <https://doi.org/10.1007/s00441-010-1050-0>

Malafoglia, V., Ilari, S., Vitiello, L., Tenti, M., Balzani, E., Muscoli, C., Raffaelli, W., & Bonci, A. (2022). The Interplay between Chronic Pain, Opioids, and the Immune System. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 28(6), 613–627. <https://doi.org/10.1177/10738584211030493>

Mamat, C. F., Jamshed, S. Q., El Syed, T., Khan, T. M., Othman, N., Al-Shami, A. K., Zaini, S. B., & Siddiqui, M. J. (2015). The use of psychotropic substances among students: The prevalence, factor association, and abuse. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 7(3), 181–187. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.160011>

Mark Adley, Guy Jones & Fiona Measham. (2023). Jump-starting the conversation about harm reduction: making sense of drug effects. *Drugs: Education, Prevention and Policy*, 30(4), 347-360. <https://doi.org/10.1080/09687637.2021.2013774>

Montagne, A., Barnes, S. R., Sweeney, M. D., Halliday, M. R., Sagare, A. P., Zhao, Z., Toga, A. W., Jacobs, R. E., Liu, C. Y., Amezcua, L., Harrington, M. G., Chui, H. C., Law, M., & Zlokovic, B. V. (2015). Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron*, 85(2), 296–302. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.12.032>

Orcholski, M. E., Khurshudyan, A., Shamskhov, E. A., Yuan, K., Chen, I. Y., Kodani, S. D., Morisseau, C., Hammock, B. D., Hong, E. M., Alexandrova, L., Alastalo, T. P., Berry, G., Zamanian, R. T., & de Jesus Perez, V. A. (2017). Reduced carboxylesterase 1 is associated with endothelial injury in methamphetamine-induced pulmonary arterial hypertension. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 313(2), 252–266. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00453.2016>

Padilla, R., & Ritter, A. V. (2008). Meth mouth: methamphetamine and oral health. *Journal of esthetic and restorative dentistry: official publication of the American Academy of Esthetic Dentistry*, 20(2), 148–149. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8240.2008.00167.x>

Pai A. B. (2016). It is all About "ADME". *Advances in chronic kidney disease*, 23(2), 61–62. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2016.02.001>

Palmiotti, C. A., Prasad, S., Naik, P., Abul, K. M., Sajja, R. K., Achyuta, A. H., & Cucullo, L. (2014). In vitro cerebrovascular modeling in the 21st century: current and prospective technologies. *Pharmaceutical research*, 31(12), 3229–3250. <https://doi.org/10.1007/s11095-014-1464-6>

Panenka, W. J., Procyshyn, R. M., Lecomte, T., MacEwan, G. W., Flynn, S. W., Honer, W. G., & Barr, A. M. (2013). Methamphetamine use: a comprehensive review of molecular, preclinical and clinical findings. *Drug and alcohol dependence*, 129(3), 167–179. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.11.016>

Prakash, M. D., Tangalakis, K., Antonipillai, J., Stojanovska, L., Nurgali, K., & Apostolopoulos, V. (2017). Methamphetamine: Effects on the brain, gut and immune system. *Pharmacological research* 120, 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.03.009>

Quaranta, A., D'Isidoro, O., Piattelli, A., Hui, W. L., & Perrotti, V. (2022). Illegal drugs and periodontal conditions. *Periodontology 2000*, 90(1), 62–87. <https://doi.org/10.1111/prd.12450>

Rickhag, M., Owens, W. A., Winkler, M. T., Strandfelt, K. N., Rathje, M., Sørensen, G., Andresen, B., Madsen, K. L., Jørgensen, T. N., Wörtwein, G., Woldbye, D. P. D., Sitte, H., Daws, L. C., & Gether, U. (2013). Membrane-permeable C-terminal dopamine transporter peptides attenuate amphetamine-evoked dopamine release. *The Journal of biological chemistry*, 288(38), 27534–27544. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.441295>

Rommel, N., Rohleder, N. H., Koerdt, S., Wagenpfeil, S., Härtel-Petri, R., Wolff, K. D., & Kesting, M. R. (2016). Sympathomimetic effects of chronic methamphetamine abuse on oral health: a cross-sectional study. *BMC oral health*, 16(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s12903-016-0218-8>

Rye, K. A., Barter, P. J., & Brown, A. J. (2015). Speed kills in more ways than one: Methamphetamine and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 243(2), 654–655. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.034>

Sajja, R. K., Rahman, S., & Cucullo, L. (2016). Drugs of abuse and blood-brain barrier endothelial dysfunction: A focus on the role of oxidative stress. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 36(3), 539–554. <https://doi.org/10.1177/0271678X15616978>

Shetty, V., Harrell, L., Clague, J., Murphy, D. A., Dye, B. A., & Belin, T. R. (2016). Methamphetamine Users Have Increased Dental Disease: A Propensity Score Analysis. *Journal of dental research*, 95(7), 814–821. <https://doi.org/10.1177/0022034516640478>

Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências. (2021). *Relatório Anual 2021: A Situação do País em Matéria de Drogas e Toxicodependências*. Ministério da Saúde. https://www.sicad.pt/BK/Publicacoes/Lists/SICAD_PUBLICACOES/Attachments/178/RelatorioAnual_2021_%20ASituacaoDoPaisEmMateriaDeDrogasEToxicodependencias.pdf

Spolsky, V. W., Clague, J., Murphy, D. A., Vitero, S., Dye, B. A., Belin, T. R., & Shetty, V. (2018). Periodontal status of current methamphetamine users. *Journal of the American Dental Association, 149*(3), 174–183. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2017.10.017>

Sugimoto, K., Okamura, K., Tanaka, H., Takashima, S., Ochi, H., Yamamoto, T., & Matoba, R. (2009). Methamphetamine directly accelerates beating rate in cardiomyocytes by increasing Ca²⁺ entry via L-type Ca²⁺ channel. *Biochemical and biophysical research communications, 390*(4), 1214–1220. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.10.124>

Teoh, L., Moses, G., & McCullough, M. J. (2019). Oral manifestations of illicit drug use. *Australian dental journal, 64*(3), 213–222. <https://doi.org/10.1111/adj.12709>

Tipton, D. A., Legan, Z. T., & Dabbous, M. K.h. (2010). Methamphetamine cytotoxicity and effect on LPS-stimulated IL-1beta production by human monocytes. *Toxicology in vitro: an international journal published in association with BIBRA, 24*(3), 921–927. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2009.11.015>

Tupper, K. W., Wood, E., Yensen, R., & Johnson, M. W. (2015). Psychedelic medicine: a re-emerging therapeutic paradigm. *CMAJ: Canadian Medical Association journal, 187*(14), 1054–1059. <https://doi.org/10.1503/cmaj.141124>

Vlăduțu, D., Popescu, S. M., Mercuț, R., Ionescu, M., Scriciu, M., Glodeanu, A. D., Stănuși, A., Rîcă, A. M., & Mercuț, V. (2022). Associations between Bruxism, Stress, and Manifestations of Temporomandibular Disorder in Young Students. *International journal of environmental research and public health, 19*(9), 5415. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095415>

Won, S., Hong, R. A., Shoheit, R. V., Seto, T. B., & Parikh, N. I. (2013). Methamphetamine-associated cardiomyopathy. *Clinical cardiology, 36*(12), 737–742. <https://doi.org/10.1002/clc.22195>

Yazdanian, M., Armoon, B., Noroozi, A., Mohammadi, R., Bayat, A. H., Ahounbar, E., Higgs, P., Nasab, H. S., Bayani, A., & Hemmat, M. (2020). Dental caries and periodontal disease among people who use drugs: a systematic review and meta-analysis. *BMC oral health*, 20(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-1010-3>

Zhao, S. X., Kwong, C., Swaminathan, A., Gohil, A., & Crawford, M. H. (2018). Clinical Characteristics and Outcome of Methamphetamine-Associated Pulmonary Arterial Hypertension and Dilated Cardiomyopathy. *JACC. Heart failure*, 6(3), 209–218. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.10.006>

Zokaei, H., Fathi, S., Golalipour, H., & Mirzaei, F. (2022). Effects of Methamphetamine Withdrawal on the Volume and pH of Stimulated Saliva. *Journal of dentistry (Shiraz, Iran)*, 23(2), 80–85. <https://doi.org/10.30476/DENTJODS.2021.87248.1244>

ANEXOS

ANEXO 1 – Aprovação de utilização de imagem referente à Figura 1.

This Agreement between Ms. Beatriz Pavão ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

License Number	5624440362768	Printable Details
License date	Sep 08, 2023	
Licensed Content		Order Details
Licensed Content Publisher	Elsevier	Type of Use
Licensed Content Publication	Drug and Alcohol Dependence	reuse in a thesis/dissertation
Licensed Content Title	Methamphetamine use: A comprehensive review of molecular, preclinical and clinical findings	figures/tables/illustrations
Licensed Content Author	William J. Panenka, Ric M. Procyshyn, Tania Lecomte, G. William MacEwan, Sean W. Flynn, William G. Honer, Alasdair M. Barr	Number of figures/tables/illustrations
Licensed Content Date	1 May 2013	1
Licensed Content Volume	129	Format
Licensed Content Issue	3	both print and electronic
Licensed Content Pages	13	Are you the author of this Elsevier article?
		No
		Will you be translating?
		No
About Your Work		Additional Data
Title	Alterações Oraís induzidas por Metanfetaminas	Order reference number
Institution name	Instituto Universitário Egas Moniz	150800
Expected presentation date	Oct 2023	Portions
		Figure 1 with the description Chemical structure of methamphetamine (1), as well as the closely related psychostimulant d-amphetamine (2)
Requestor Location		Tax Details
Requestor Location	Ms. Beatriz Pavão Bairro Calçada dos Mestres, rua 7	Publisher Tax ID
		GB 494 6272 12
Price		
Total	0.00 EUR	

ANEXO 2 – Aprovação de utilização de imagem referente à Figura 2, Figura 3, Figura 7, Figura 8, Figura 9 e Figura 10.

This Agreement between Ms. Beatriz Pavão ("You") and Wolters Kluwer Health, Inc. ("Wolters Kluwer Health, Inc.") consists of your license details and the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, Inc. and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

License Number	5624461079454	Printable Details
License date	Sep 08, 2023	
Licensed Content		Order Details
Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.	Type of Use
Licensed Content Publication	ATVB	Dissertation/Thesis
Licensed Content Title	Methamphetamine Use and Cardiovascular Disease	Requestor type
Licensed Content Author	Christopher G. Kevil, Nicholas E. Goeders, Matthew D. Woolard, et al	University/College
Licensed Content Date	Aug 21, 2019	Sponsorship
Licensed Content Volume	39	No Sponsorship
Licensed Content Issue	9	Format
		Print and electronic
		Will this be posted online?
		Yes, on an unrestricted website
		Portion
		Figures/tables/illustrations
		Number of figures/tables/illustrations
		2
		Author of this Wolters Kluwer article
		No
		Will you be translating?
		No
		Intend to modify/change the content
		No
About Your Work		Additional Data
Title	Alterações Oraís induzidas por Metanfetaminas	Order reference number
Institution name	Instituto Universitário Egas Moniz	150805
Expected presentation date	Oct 2023	Portions
		Figure 1 and figure 2 from page 1741 and 1742
Requestor Location		Tax Details
Requestor Location	Ms. Beatriz Pavão Bairro Calçada dos Mestres, rua 7	Publisher Tax ID
		EU826013006
Price		
Total	0.00 EUR	

ANEXO 3 – Aprovação de utilização de imagem referente à Figura 4.

Copyright and reuse notice

© EMCDDA, 1995-2023

As an EU public body, the EMCDDA is strongly committed to the principles of open data.

Unless otherwise stated, the EMCDDA, according to current EU and international legislation, is the owner of copyright on this website and its contents.

Information and documents made available on EMCDDA web pages and for which the EMCDDA owns the copyright are public and may be reproduced, adapted and/or distributed, totally or in part, irrespective of the means and/or the formats used, provided that the EMCDDA is always acknowledged as the original source of the material. Such acknowledgement must be included in each copy of the material.

The copyright policy of the EMCDDA is fully compatible with the [Creative Commons Attribution 4.0 International \(CC BY 4.0\)](#) licence.

ANEXO 4 – Aprovação de utilização de imagem referente à Tabela 1.

AVISOS LEGAIS

Direitos de Autor e Propriedade Industrial

O sítio www.sicad.pt é uma plataforma digital institucional, de acesso universal, na área dos comportamentos aditivos e dependências.

O utilizador obriga-se a respeitar as leis e regulamentações aplicáveis em Portugal a este tipo de serviço, nomeadamente: o Código do Direito de Autor e dos Direitos Conexos, o Código da Propriedade Industrial e a Lei da Criminalidade Informática.

A proteção dos direitos de autor dos conteúdos do sítio do SICAD estende-se a todas as reproduções ou cópias, obtidas a partir deste. O utilizador pode utilizar os conteúdos apenas para fins estritamente pessoais, educacionais/didáticos ou jornalísticos (devendo nestes casos ser referida a fonte de informação).

A publicação, reprodução ou distribuição dos conteúdos a terceiros, para o intuito de comercialização ou para comunicação pública deverá ser sujeito a autorização prévia do proprietário deste sítio web.

ANEXO 5 – Aprovação de utilização de imagem referente à Figura 5 e Figura 6.

Licensing and credits

The Drugs Wheel is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License](#). In this way, people can use and adapt The Drugs Wheel to suit their own purposes, for free, as long as it is not for commercial purposes and the Creative Commons licencing terms remains in place. For full legal terms click [here](#).



ANEXO 6 – Aprovação de utilização de imagem referente à Tabela 2.

This Agreement between Ms. Beatriz Pavão ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

License Number	562446008200	Printable Details	
License date	Sep 08, 2023		
Licensed Content		Order Details	
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons	Type of use	Dissertation/Thesis
Licensed Content Publication	Oral Diseases	Requestor type	University/Academic
Licensed Content Title	Methamphetamine abuse and dentistry	Format	Print and electronic
Licensed Content Author	NL Rhodus, DT Hamamoto	Portion	Figure/table
Licensed Content Date	Dec 10, 2008	Number of figures/tables	1
Licensed Content Volume	15	Will you be translating?	No
Licensed Content Issue	1		
Licensed Content Pages	11		
About Your Work		Additional Data	
Title	Alterações Oraís induzidas por Metanfetaminas	Order reference number	150802
Institution name	Instituto Universitário Egas Moniz	Portions	Table 2 page 28
Expected presentation date	Oct 2023		
Requestor Location		Tax Details	
Requestor Location	Ms. Beatriz Pavão Bairro Calçada dos Mestres, rua 7	Publisher Tax ID	EU826007151
	Lisboa, Campolide 1070-264 Portugal Attn: Beatriz Pavão		
Price			
Total	0,00 EUR		

ANEXO 7 – Aprovação de utilização de imagem referente à Figura 11 e Figura 12.

Drugs of abuse and blood-brain barrier endothelial dysfunction: A focus on the role of oxidative stress

Sage
 Author: Ravi K Sajja, Shafiqur Rahman, Luca Cucullo
 Publication: Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism
 Publisher: SAGE Publications
 Date: 2016-03-01
 Copyright © 2016, © SAGE Publications

Gratis Reuse

Permission is granted at no cost for use of content in a Master's Thesis and/or Doctoral Dissertation, subject to the following limitations. You may use a single excerpt or up to 3 figures tables. If you use more than those limits, or intend to distribute or sell your Master's Thesis/Doctoral Dissertation to the general public through print or website publication, please return to the previous page and select 'Republish in a Book/Journal' or 'Post on intranet/password-protected website' to complete your request.

BACK
CLOSE WINDOW

ANEXO 8 – Aprovação de utilização de imagem referente à Figura 13.

This Agreement between Ms. Beatriz Pavão ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

License Number	5624460855670	Printable Details	
License date	Sep 08, 2023		
Licensed Content		Order Details	
Licensed Content Publisher	Elsevier	Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Licensed Content Publication	Experimental Neurology	Portion	figures/tables/illustrations
Licensed Content Title	Neurotoxicity of methamphetamine: Main effects and mechanisms	Number of figures/tables/illustrations	1
Licensed Content Author	Subramaniam Jayanthi, Atul P. Daiwile, Jean Lud Cadet	Format	both print and electronic
Licensed Content Date	Oct 1, 2021	Are you the author of this Elsevier article?	No
Licensed Content Volume	344	Will you be translating?	No
Licensed Content Issue	n/a		
Licensed Content Pages	1		
About Your Work		Additional Data	
Title	Alterações Oraís induzidas por Metanfetaminas	Order reference number	150804
Institution name	Instituto Universitário Egas Moniz	Portions	Figure 4 page 4
Expected presentation date	Oct 2023		
Requestor Location		Tax Details	
Requestor Location	Ms. Beatriz Pavão Bairro Calçada dos Mestres, rua 7	Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
	Lisboa, Campolide 1070-264 Portugal Attn: Beatriz Pavão		
Price			
Total	0,00 EUR		

ANEXO 9 – Aprovação de utilização de imagem referente à Figura 14.

informa
healthcare

Gray matter abnormalities in cocaine versus methamphetamine-dependent patients: a neuroimaging meta-analysis
Author: Matthew G. Hall, . . . et al
Publication: The American Journal of Drug and Alcohol Abuse: Encompassing All Addictive Disorders
Publisher: Taylor & Francis
Date: Jul 4, 2015
Rights managed by Taylor & Francis

Thesis/Dissertation Reuse Request

Taylor & Francis is pleased to offer reuses of its content for a thesis or dissertation free of charge contingent on resubmission of permission request if work is published.

[BACK](#) [CLOSE](#)

ANEXO 10 – Aprovação de utilização de imagem referente à Figura 15.

Copyright: © 2012 Harms et al. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ANEXO 11 – Aprovação de utilização de imagem referente à Figura 16 e Figura 17.

Copyright © 2022 Li, Kong, Bi and Luo. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](#). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

ANEXO 12 – Aprovação de utilização de imagem referente à Figura 18.

This Agreement between Ms. Beatriz Pavão ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

License Number	5624470754900	Printable Details	
License date	Sep 08, 2023		
Licensed Content		Order Details	
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons	Type of use	Dissertation/Thesis
Licensed Content Publication	Journal of Esthetic and Restorative Dentistry	Requestor type	University/Academic
Licensed Content Title	Meth Mouth: Methamphetamine and Oral Health	Format	Print and electronic
Licensed Content Author	André V. Ritter, Ricardo Padilla	Portion	Figure/table
Licensed Content Date	Apr 1, 2008	Number of figures/tables	1
Licensed Content Volume	20	Will you be translating?	No
Licensed Content Issue	2		
Licensed Content Pages	2		
About Your Work		Additional Data	
Title	Alterações Oraís induzidas por Metanfetaminas	Order reference number	150806
Institution name	Instituto Universitário Egas Moniz	Portions	Figure 1 in page 149
Expected presentation date	Oct 2023		
Requestor Location		Tax Details	
Requestor Location	Ms. Beatriz Pavão Bairro Calçada dos Mestres, rua 7	Publisher Tax ID	EU826007151
	Lisboa, Campolide 1070-264 Portugal Attn: Beatriz Pavão		
Price			
Total	0.00 EUR		

ANEXO 13 – Aprovação de utilização de imagem referente à Figura 19.

Methamphetamine abuse and “meth mouth” in Europe

[Carlo De-Carolis](#),¹ [Geraldine-A. Boyd](#),² [Luca Mancinelli](#),³ [Stefano Pagano](#),¹ and [Stefano Eramo](#)¹

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ▼ [Copyright and License information](#) [PMC Disclaimer](#)

[Copyright](#) : © 2015 Medicina Oral S.L.

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ANEXO 14 – Aprovação de utilização de imagem referente à Figura 20, Tabela 3 e

Tabela 4.

Effects of Methamphetamine Withdrawal on the Volume and pH of Stimulated Saliva

[Haleh Zokaee](#), DMD, MSc,¹ [Shima Fathi](#), DMD, MSc,² [Hossein Golalipour](#), DMD,³ and [Fateme Mirzaei](#), DMD³

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ▼ [Copyright and License information](#) [PMC Disclaimer](#)

[Copyright](#) : © Journal of Dentistry

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 Unported License, (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ANEXO 15 – Aprovação de utilização de imagem referente à Figura 21, Figura 22 e

Figura 25.

This Agreement between Ms. Beatriz Pavão (“You”) and John Wiley and Sons (“John Wiley and Sons”) consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

License Number 5624471289987
License date Sep 08, 2023

[Printable Details](#)

📄 Licensed Content

Licensed Content Publisher John Wiley and Sons
Licensed Content Publication Periodontology 2000
Licensed Content Title Illegal drugs and periodontal conditions
Licensed Content Author Alessandro Quaranta, Orlando D'Isidoro, Adriano Piattelli, et al
Licensed Content Date Oct 2, 2022
Licensed Content Volume 90
Licensed Content Issue 1
Licensed Content Pages 26

📄 Order Details

Type of use Dissertation/Thesis
Requestor type University/Academic
Format Print and electronic
Portion Figure/table
Number of figures/tables 3
Will you be translating? No

📄 About Your Work

Title Alterações Oraís induzidas por Metanfetaminas
Institution name Instituto Universitário Egas Moniz
Expected presentation date Oct 2023

📄 Additional Data

Order reference number 150807
Portions Figure 9, 10 and 11 from page 76

📍 Requestor Location

Requestor Location Ms. Beatriz Pavão
Bairro Calçada dos Mestres, rua 7


📄 Tax Details

Publisher Tax ID EU626007151

💰 Price

Total 0.00 EUR

ANEXO 16 – Aprovação de utilização de imagem referente à Figura 23 e Figura 24.



Methamphetamine Users Have Increased Dental Disease: A Propensity Score Analysis
Author: V. Shetty, L. Harrell, J. Clague, D.A. Murphy, et al.
Publication: Journal of Dental Research
Publisher: SAGE Publications
Date: 2016-07-01
Copyright © 2016, © SAGE Publications

Gratis Reuse

Permission is granted at no cost for use of content in a Master's Thesis and/or Doctoral Dissertation, subject to the following limitations. You may use a single excerpt or up to 3 figures/tables. If you use more than those limits, or intend to distribute or sell your Master's Thesis/Doctoral Dissertation to the general public through print or website publication, please return to the previous page and select 'Republish in a Book/Journal' or 'Post on Intranet/Password-protected website' to complete your request.

[BACK](#) [CLOSE WINDOW](#)

ANEXO 17 – Aprovação de utilização de imagem referente à Tabela 5 e Tabela 6.

This Agreement between Ms. Beatriz Pavão ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

License Number	5624480495845	Printable Details	
License date	Sep 08, 2023		
Licensed Content		Order Details	
Licensed Content Publisher	Elsevier	Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Licensed Content Publication	The Journal of the American Dental Association	Portion	figures/tables/illustrations
Licensed Content Title	Periodontal status of current methamphetamine users	Number of figures/tables/illustrations	2
Licensed Content Author	Vladimir W. Spolsky, Jason Clague, Debra A. Murphy, Steven Vitero, Bruce A. Dye, Thomas R. Belin, Vivek Shetty	Format	both print and electronic
Licensed Content Date	Mar 1, 2018	Are you the author of this Elsevier article?	No
Licensed Content Volume	149	Will you be translating?	Yes, including English rights
Licensed Content Issue	3	Number of languages	1
Licensed Content Pages	10		
About Your Work		Additional Data	
Title	Alterações Oraís induzidas por Metanfetaminas	Order reference number	150808
Institution name	Instituto Universitário Egas Moniz	Portions	Table 1 on page 176 and table 3 on page 180
Expected presentation date	Oct 2023	Specific Languages	Portuguese
Requestor Location		Tax Details	
Requestor Location	Ms. Beatriz Pavão Bairro Calçada dos Mestres, rua 7	Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
	Lisboa, Campolide 1070-264 Portugal Attn: Beatriz Pavão		
\$ Price			
Total	0,00 EUR		

ANEXO 18 – Aprovação de utilização de imagem referente à Tabela 7.

Symphathomimetic effects of chronic methamphetamine abuse on oral health: a cross-sectional study

Rights and permissions

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

[Reprints and Permissions](#)