



**Escola Superior  
de Tecnologia  
da Saúde**

Politécnico de Coimbra

# **MDMA E A NEUROTOXICIDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Diana Margarida Almeida dos Santos**

Coimbra, 14 de Outubro de 2022



Diana Margarida Almeida dos Santos

# MDMA e a Neurotoxicidade: uma revisão sistemática

Mestrado em Farmácia | Especialização em Farmacoterapia Aplicada

Departamento de Farmácia

Coimbra, 2022





Dissertação submetida à Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Farmácia - Especialização em Farmacoterapia Aplicada, realizada sob a orientação científica de Doutor Cristiano Matos.

Coimbra, 14 de Outubro de 2022

## Agradecimentos

*If you're going through hell, keep going.* - Winston Churchill

Para chegar a este ponto em que me encontro já atravessei uma parte do inferno: caí diversas vezes e levantei-me sempre sozinha porque se há coisa que já aprendi na vida é que nunca se pode contar que os outros nos levantem, mas sim que nos empurrem para o chão à primeira oportunidade.

Os meus agradecimentos vão para Winston Churchill, que me ensinou uma lição de vida muito importante: ignorar aquilo que nos derruba e continuar sempre em frente.

## Resumo

Introdução: A 3,4-Metilenodioximetanfetamina, abreviada por MDMA, é vulgarmente designada de *Ecstasy* ou *Molly*, é uma substância sintética psicoactiva derivada das anfetaminas, potencialmente abusiva e com carácter ilegal. Devido à sua estrutura química, a MDMA revela elevada afinidade para vários neuroreceptores e transportadores, revelando como consequência um complexo mecanismo de acção. As alterações químicas cerebrais que a MDMA induz produzem igualmente efeitos adversos dependentes da dose e do tempo de consumo. A importância da serotonina no funcionamento cerebral levanta questões sobre a possibilidade de o consumo de MDMA induzir neurotoxicidade, ainda mais quando a MDMA pode se encontrar associada com o consumo de outras substâncias de abuso.

Objectivo: Pretende-se identificar a relação entre MDMA e outras substâncias abusivas e viciantes e elucidar que o uso concomitante das mesmas tem a capacidade de induzir neurotoxicidade.

Métodos: A revisão sistemática apresentada foi elaborada segundo os critérios inseridos nas normas PRISMA. A recolha de literatura científica utilizada teve como suporte de pesquisa as bases de dados PubMed®, ScienceDirect® e PsycINFO®. Os artigos seleccionados deveriam ser publicados entre as datas 2011 a 2021 (inclusive), contendo as palavras-chave escolhidas para a pesquisa dos tópicos em questão. A pesquisa, selecção e redacção da presente revisão foram realizadas de forma independente pela autora.

Discussão: A MDMA promove neurotoxicidade que pode ser explicada por diferentes mecanismos como a hipertermia, o metabolismo intrínseco da MDMA, stress oxidativo e a desregulação do metabolismo energético por via da disfunção mitocondrial. Esta neurotoxicidade pode ser a causa de diversas patologias neuropsiquiátricas encontradas em consumidores de estupefacientes como o MDMA.

Conclusão: O consumo abusivo e prolongado de MDMA tem como contrapartida a neurotoxicidade que resulta na perda de neurónios monoamínicos com efeitos devastadores para o sistema nervoso central. Carece-se a realização de investigações com cenários clínicos para diferenciar a presença quaisquer factores de confusão tais como o uso de outras drogas psicoestimulantes e a existência de patologias mentais pré-existentes nos indivíduos.

Palavras-chave: MDMA, Neurotoxicidade, Psicopatologia, Interações, Psicoestimulantes

## Abstact

Introduction: 3,4-Methylenedioxymethamphetamine, abbreviated to MDMA, is commonly known as Ecstasy or Molly; it's a synthetic psychoactive substance derived from amphetamines, potentially abusive, and illegal. Due to its chemical structure, MDMA shows high affinity for various neuroreceptors and transporters, revealing, as a consequence, a complex mechanism of action. The chemical brain changes that MDMA induces also produce adverse effects depending on the dose and time of consumption. The importance of serotonin in brain function raises questions about the possibility of MDMA consumption causing neurotoxicity, even more so when MDMA may be associated with the consumption of other substances of abuse.

Objective: To identify the relationship between MDMA and other substances of abuse and addiction and elucidate that concomitant use has the ability to induce neurotoxicity.

Methods: The presented systematic review was prepared according to the criteria included in the PRISMA standards. The scientific literature collection used had the PubMed®, ScienceDirect® and PsycINFO® databases as a search support. The selected articles had to be published between the dates 2011 to 2021 (inclusive), containing the keywords chosen for the research of the topics in question. The research, selection and writing of the present review were carried out independently by the author.

Discussion: MDMA promotes neurotoxicity that can be explained by different mechanisms such as hyperthermia, intrinsic metabolism of MDMA, oxidative stress, and dysregulation of energy metabolism via mitochondrial dysfunction. This neurotoxicity may be the cause of several neuropsychiatric pathologies found in users of narcotic drugs like MDMA.

Conclusion: Long-term abuse of MDMA is countered by neurotoxicity, resulting in the loss of monoamine neurons and devastating effects on the central nervous system. Investigations in clinical settings are needed to differentiate the presence of any confounding factors, such as the use of other psychostimulant drugs and the existence of pre-existing mental pathologies in individuals

Keywords: MDMA, Neurotoxicity, Psychopathology, Interactions, Psychostimulants

## Índice

I. Introdução .....	13
1. Estrutura e informação química .....	13
2. História da substância .....	14
3. Toxicocinética .....	15
4. Toxicodinâmica .....	18
5. Efeitos enquanto droga de abuso .....	19
7. Neurotoxicidade .....	21
8. MDMA e a Neuroinflamação .....	22
II. Material e Métodos .....	25
III. Resultados .....	26
IV. Discussão .....	30
1. Resultados do consumo de MDMA .....	32
2. Os recetores adrenérgicos, neurotransmissores e a atividade neuronal .....	32
3. A relevância da hipertermia na neurotoxicidade .....	33
4. O papel da mitocôndria na neurotoxicidade e o stress oxidativo .....	34
7. O papel de outras substâncias no aumento da neurotoxicidade induzida pela MDMA .....	37
Cafeína .....	37
<i>Cannabis</i> .....	38
Álcool .....	40
8. Pontos fortes e limitações da pesquisa .....	42
V. Conclusão .....	43
VI. Bibliografia .....	44

## Índice de figuras

Figura 1- Estrutura química da MDMA, serotonina e dopamina. ....	14
Figura 2 - Exemplos de formas, cores e relevos que os comprimidos de ecstasy podem apresentar .....	15
Figura 3-Esquema do metabolismo da MDMA nos seus metabolitos principais.....	17
Figura 4 - Exemplo do mecanismo de ação da MDMA na libertação serotonina.....	18
Figura 5 - Seção de um artigo sobre os testemunhos do ecstasy .....	19
Figura 6 - Esquema exemplificativo da cascata de neuroinflamação .....	23
Figura 7- As alterações visíveis resultantes do consumo crónico de anfetaminas .....	32
Figura 8 - Como a MDMA desregula a mitocôndria .....	35
Figura 9 - Vias dopaminérgicas responsáveis pelo sistema de recompensa-reforço .....	39

## Índice de tabelas

Tabela 1 - Adulterantes mais encontrados nos comprimidos de ecstasy (39,40) .....	20
Tabela 2 - Exposição dos resultados provenientes dos artigos seleccionados segundo ordem alfabética do nome dos autores .....	29
Tabela 3 - Mecanismos desencadeadores de neurotoxicidade em estudo.....	31

## Índice de fluxogramas

Fluxograma 1 - Processo de selecção do estudo.....	26
Fluxograma 2 - Esquema explicativo da interação MDMA-CAFEINA no SNC .....	38

## Lista de siglas

5-HIAA	Ácido 5-hidroxiindolacético
5-HT	Serotonina
5-HT1A	Receptor serotoninérgico 1A
$\alpha$ -MeDA	$\alpha$ -metildopamina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ATP	Adenosina trifosfato
CBD	Canabidiol
DA	Dopamina
DAT	Transportador dopaminérgico
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GABAA	Receptor do tipo A do ácido gama-aminobutírico
LSD	<i>Lysergic acid diethylamide</i>
MDA	3,4-metilenodioxianfetamina
MDMA	3,4-metilenodioximetanfetamina
N-Me- $\alpha$ -MeDA	N-metil- $\alpha$ -metildopamina
SERT	Transportador serotoninérgico
SNC	Sistema nervoso central
TEPT	Transtorno de estresse pós-traumático
THC	Tetrahydrocannabinol

## I. Introdução

*Designer drugs* são substâncias psicoactivas sintéticas cujo seu propósito é replicar e potenciar efeitos farmacológicos de substâncias químicas já existentes. O composto anfetamínico 3,4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA) constitui um exemplo de uma *Designer drug* (1).

A MDMA, vulgarmente designada de *ecstasy* tem a capacidade de induzir diversos efeitos psicológicos, sensoriais e comportamentais nos animais de uma forma geral. Esta substância está normalmente associada a ambientes recreativos como as *raves*. Os indivíduos que consomem *ecstasy* procuram a substância pelos seus efeitos psicotrópicos, nomeadamente: estado de euforia, sensação de bem-estar geral, prazer, empatia, desinibição, excitabilidade e alteração da percepção sensorial (2–4).

Por detrás de todo o êxtase que a MDMA provoca, existe um quadro de neurotoxicidade comum a todas as substâncias psicoestimulantes do tipo anfetamínico e que resulta em alterações do foro psicológico como depressão, agressividade, alucinações, esquizofrenia entre outras psicopatologias(5–7).

### **1. Estrutura e informação química**

A MDMA sendo uma metanfetamina é constituída por um anel aromático substituído por um grupo *metilenodioxi - O-CH<sub>2</sub>-O* - na posição 3 e 4 do anel. Esta estrutura química confere à substância características alucinogénias e psicoestimulantes por ser uma combinação entre as substâncias mescalina (substância alucinogénia) e a anfetamina (psicostimulante) (8).

A presença de um grupo amina na sua estrutura química permite que a MDMA possua elevada afinidade para vários neurorreceptores e transportadores. Desta forma o seu complexo mecanismo de acção é explicado pelo aumento dos níveis cerebrais de monoaminas, como a serotonina, dopamina e norepinefrina(8,9).

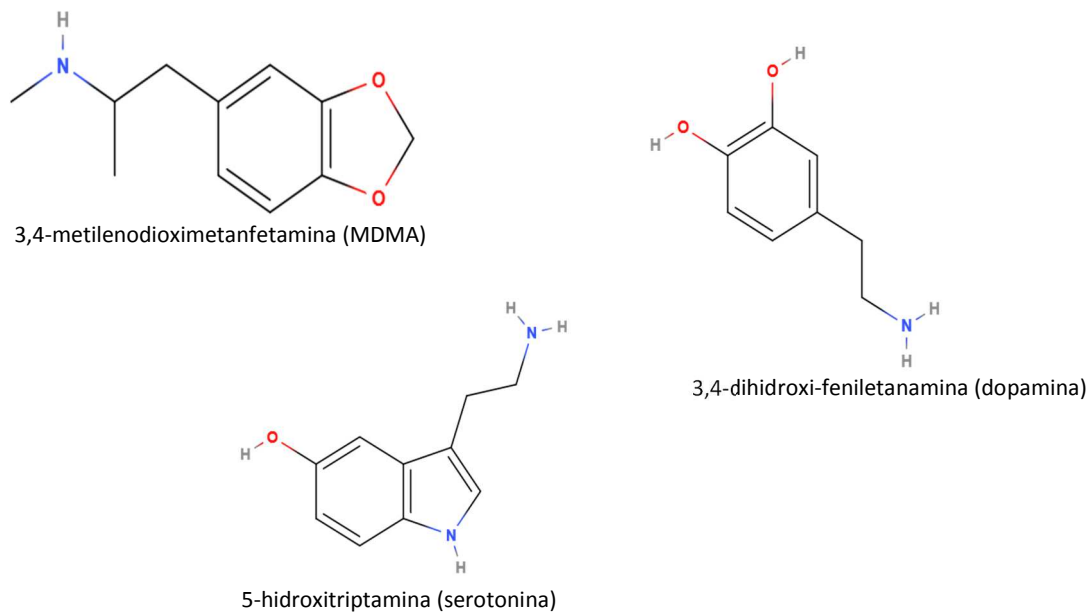


Figura 1- Estrutura química da MDMA, serotonina e dopamina.  
Figura criadas pela autora em <https://molview.org/>

## 2. História da substância

Sintetizada e patenteada inicialmente pela farmacêutica *Merck*<sup>®</sup> em 1912, foi classificada como um inibidor de apetite, porém a farmacêutica não revelou o seu interesse de explorar comercialmente a substância(10–12).

Durante a Segunda Guerra Mundial, o uso de psicoestimulantes pelo exército germânico e nipónico para aumentar a coragem e diminuir o cansaço das suas tropas fez com que as anfetaminas ganhassem protagonismo e ao mesmo tempo se descobrisse o poder aditivo destas substâncias bem como os efeitos nefastos que induzia no organismo dos militares (13,14).

Mais tarde a MDMA foi redescoberta pelo Exército Norte-Americano como um possível recurso durante os interrogatórios e na década de 1970, os seus efeitos psicoestimulantes, já utilizados militarmente durante as últimas décadas, foram explorados pela Psicologia na psicoterapia pela capacidade da MDMA em facilitar a comunicação dos pacientes durante as sessões de terapia (11,12,15,16).

Em 1985, a *Food and Drug Administration* (FDA) declarou a proibição da comercialização e produção de MDMA e desde daí, sobre o nome *ecstasy*, esta substância tem sido consumida enquanto droga de abuso principalmente em ambientes recreativos precisamente pelos efeitos psicoestimulantes que provoca no organismo (11,12,15,16).

Hoje em dia, vários estudos apontam para utilidade da MDMA, como ferramenta de terapêutica farmacológica, no auxílio de pacientes com transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) que não respondem aos tratamentos actualmente disponíveis, contudo ainda não existe consenso sobre o argumento em questão (17–19).

### **3. Toxicocinética**

Tradicionalmente encontrada na forma de comprimidos coloridos com figuras a baixo relevo, a MDMA é administrada pela via oral e absorvida através do tracto gastrointestinal (20,21).



Figura 2 - Exemplos de formas, cores e relevos que os comprimidos de ecstasy podem apresentar  
Fonte: <https://www.fazemaq.de/typ-vergisst-seine-ecstasy-tabletten-in-der-baekerei/>

A MDMA é caracterizada quimicamente como hidrofílica, ser uma base fraca (pKa 9.9), possuir baixo peso molecular e possuir um grupo *metil* na sua estrutura molecular.

Todas estas particularidades fazem com que a MDMA seja capaz atravessar facilmente qualquer membrana, inclusive a barreira hematoencefálica e como consequência, os primeiros efeitos começam a surgir 20 minutos após a sua ingestão e o pico máximo de concentração plasmática é normalmente atingido entre 1 a 2 horas. Contudo os efeitos prolongam-se por um período médio de 3 a 6 horas, fazendo com que o tempo de semivida plasmática da MDMA no organismo seja de sensivelmente 8 horas (21–26).

Metabolizada essencialmente pelo fígado, mais concretamente através do citocromo P450 pelas isoenzimas CYP1A2 e CYP2D6, inicialmente a 3,4-Metilenodioximetanfetamina através da acção da CYP1A2, sofre N-demetilação formando assim 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA). Posteriormente a MDMA não metabolizada inicialmente e a MDA sofrem O-demetilação desta vez através da CYP2D6. Estas reacções metabólicas dão origem respectivamente aos metabolitos N-metil- $\alpha$ -metildopamina (N-Me- $\alpha$ -MeDA) e  $\alpha$ -metildopamina ( $\alpha$ -MeDA). Estes metabolitos podem ainda sofrer oxidação originando espécies reactivas de oxigénio e de azoto. Este conjunto de metabolitos consegue revelar ainda mais neurotoxicidade que a substância inicial. Recentemente, foi descoberta mais uma via de metabolização: a hidroxilação aromática que transforma a MDMA em hidroxianfetamina e trihidroximetanfetamina, cujos efeitos são altamente neurotóxicos (20,21,25,27).

Vários estudos apontam para a existência de polimorfismos genéticos das isoenzimas CYP1A2 e CYP2D6 que podem estar relacionados alterações metabólicas. Estes polimorfismos fazem com que independentemente da dose de MDMA consumida pelos indivíduos, a sua metabolização seja consideravelmente variável e desta forma caso ocorra uma desaceleração na metabolização o risco de toxicidade aguda seja proporcionalmente mais elevado (27).

A excreção da MDMA e dos seus metabolitos ocorre maioritariamente através da via renal, sendo a maior parte excretada nas primeiras 24 horas. Porém também pode ocorrer eliminação através da via hepática, estando esta dependente da dose consumida (21,25,28).

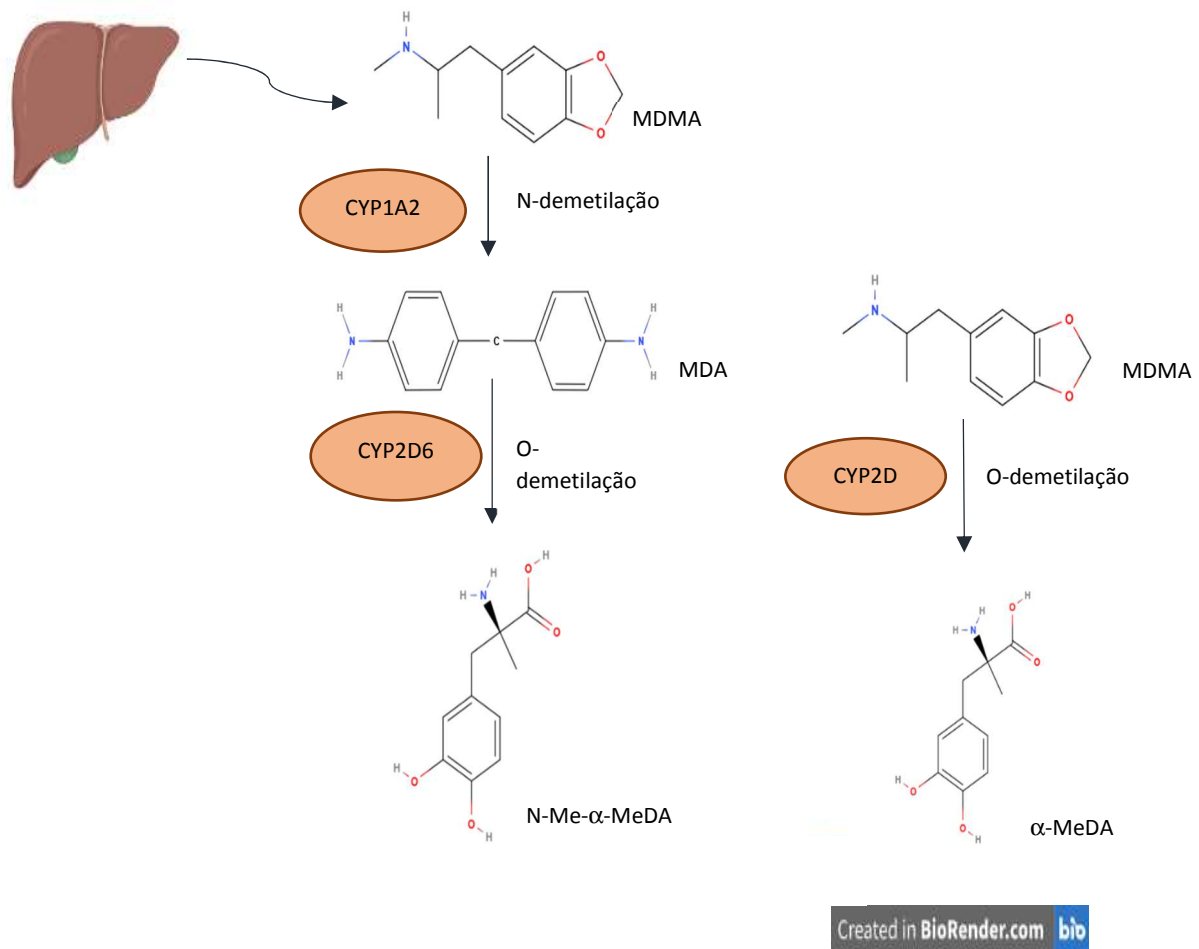


Figura 3-Esquema do metabolismo da MDMA nos seus metabolitos principais  
Figura criada pela autora em <https://app.biorender.com/>



serotonina na fenda sináptica pode provocar sintomas de toxicidade: hipertermia, hiponatremia e stress oxidativo (21,25).

## **5. Efeitos enquanto droga de abuso**

Os resultados do mecanismo de acção da MDMA são os responsáveis pelos seus efeitos psicadélicos e psicoestimulantes e são estes que levam à MDMA ser consumida habitualmente pela população jovem principalmente em ambientes de diversão. (3,8,29).

As alterações neuroquímicas que a MDMA produz são retractadas pelos seus consumidores de diversas formas. Resumidamente destaca-se: sensação de bem-estar geral, euforia, excitação, aumento da energia, felicidade excessiva, harmonia, relaxamento, sociabilidade, aumento da auto-estima e confiança, exacerbação dos sentidos (visão, audição e tacto) e alucinações visuais. Porém quando os efeitos da substância desvanecem, são descritas sensações de letargia, humor negativo, irritabilidade, depressão, ataques de pânico e ilusões paranóicas (3,8,27).

No quadro abaixo apresenta-se um trecho de uma reportagem onde consumidores dão o testemunho dos efeitos que sentem quando tomam ecstasy.

*“(...) As raves são festas quase sempre realizadas ao ar livre em antigas fábricas, armazéns abandonados e sítios nos arredores de metrópoles. (...) São um misto de clube nocturno e parque de diversões. E podem durar mais de 15 horas ininterruptas. É para aguentar esse ritmo que muita gente toma o ‘E’”, diz Alê de Lima, que organiza raves há mais de cinco anos. “E” é a abreviação de ecstasy, combustível dessa maratona dançante. Não é preciso muito mais do que meia hora para que o pequeno comprimido colorido comece a produzir sorrisos contagiantes e uma sensação de bem-estar, alegria e leveza. (...) Os efeitos não param por aí. Com a dilatação da pupila, as luzes ganham um brilho especial e os olhos ficam mais sensíveis – daí os óculos de lentes amarelas, tipo night vision. E o mais notável: uma hipersensibilidade do tacto. Qualquer toque no corpo, sob o efeito do ecstasy, tem a sensação multiplicada. Muitos se encostam e se abraçam como se todo o corpo fosse uma grande zona erógena. As mulheres, principalmente, falam do aumento do desejo sexual – uma sensação que acabou conferindo ao “E” outro famoso apelido: droga do amor. (...)”*

Figura 5 - Seção de um artigo sobre os testemunhos do ecstasy  
Fonte: <https://super.abril.com.br/ciencia/puro-ecstasy>

Além disso, a MDMA vulgarmente encontrada e consumida nas ruas é produzida sem qualquer tipo de rigor ou critério. As dosagens de MDMA nos comprimidos tendem a variar entre 80-100mg. Algo que também varia nestes comprimidos são seus excipientes e contaminantes como cafeína, metabolitos da MDMA ou outras anfetaminas resultantes do processo de produção e que podem se revelar ainda mais neurotóxicas que a própria MDMA graças ao seu consumo concomitante (30,31).

<b>Substâncias mais comuns encontradas em comprimidos de <i>ecstasy</i></b>
MDA
Metanfetamina
Quetamina
Cafeína
Metilona
Cocaína
Mefedrona

Tabela 1 - Adulterantes mais encontrados nos comprimidos de ecstasy (39,40)

## **6. Efeitos adversos gerais**

Quando consumida em baixas doses, os efeitos de dependência da MDMA devem-se à sua actuação nos receptores serotoninérgicos, porém, quando as doses consumidas são mais elevadas afectam fortemente os sistemas norepinefrinergico e dopaminérgico, sendo estes dois últimos os grandes responsáveis pela maioria dos efeitos adversos consequentes da MDMA (2,9,12,16,27,32,33).

Porém, todas estas alterações químicas cerebrais, produzem igualmente efeitos adversos dependentes da dose e do tempo de consumo: náuseas, insónias, agitação, sudação e irritabilidade são normalmente as mais comuns. Porém com o aumento do tempo de exposição e o aumento das doses torna-se maior o risco de ocorrer

hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, cardiotoxicidade (por exemplo: arritmias, aumento da pressão arterial, arteriosclerose) hipertermia e neurotoxicidade (por exemplo: psicoses, alterações na sensibilidade dos neurotransmissores) que, em casos de *overdose*, pode mesmo levar à morte do indivíduo (4,8,11,20,34).

A neurotoxicidade e a hipertermia estão intimamente ligadas: a serotonina e a dopamina são os neurotransmissores responsáveis pela regulação da temperatura corporal; como a MDMA exerce o seu efeito nestes neurotransmissores induzindo o aumento desmesurado dos mesmos e estando estes neurotransmissores localizados no hipotálamo existe como consequência o aumento da temperatura corporal. Desta forma, podemos resumir que hipertermia é mediada pela serotonina e pela dopamina (35–38).

A hipertermia é a reacção adversa grave e a mais fatal provocada pelo consumo de MDMA pois o aumento da temperatura corporal (podendo ser superior a 43°C) desencadeia arritmias cardíacas, falência de órgãos, rabdomiólise e alterações na coagulação vascular (35–38).

## **7. Neurotoxicidade**

A importância da serotonina no funcionamento cerebral levanta questões sobre a possibilidade do consumo de MDMA induzir neurotoxicidade mesmo em baixas doses. Estudos de neuroimagem demonstram a redução da densidade de neurónios serotoninérgicos em zonas cerebrais específicas nos consumidores de MDMA abstinentes e em modelos animais. Estas alterações serotoninérgicas podem ser reflexo de neurodegeneração e de mudanças na neuroplasticidade provocadas pelas alterações inerentes ao consumo de MDMA (2,8,27,34,39–41).

Apesar de vários estudos comprovarem a existência de neurotoxicidade associada à MDMA, a relação entre a substância química e a forma como induz toxicidade no cérebro e as consequências dessa toxicidade permanecem com respostas e teorias controversas devido à grande variedade de modelos de estudo, padronização de doses e tempo de exposição à MDMA (30,42–44).

Como anteriormente referido, o consumo de MDMA é comum em espaços recreativos, pelo que não se pode descartar a hipótese de consumos cruzados entre MDMA e outras substâncias de abuso como *cannabis*, cocaína, *lysergic acid diethylamide* (LSD), álcool, bebidas de elevado teor energético entre outras substâncias que podem estar na origem de interações com promoção de graus de toxicidade ainda mais elevados (24,25).

## **8. MDMA e a Neuroinflamação**

Segundo Moratalla et al, a *substantia nigra* e o *striatum* são os principais alvos de dano da MDMA de outras anfetaminas através da desregulação do sistema dopaminérgico nigroestriatal, sendo este a principal causa de deficiências motoras induzidas por anfetaminas de modo geral (31).

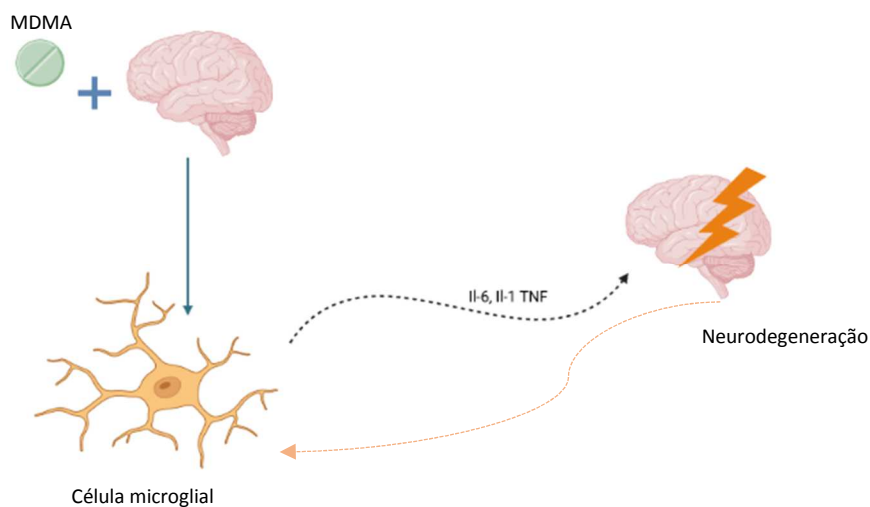
Nesta vertente, é possível identificar processos inflamatórios derivados do consumo de MDMA que podem ser significativamente relevantes na eventual desregulação provocada pela substância psicoactiva. Tal ocorre porque a MDMA actua como agonista indirecto da dopamina, produzindo os seus efeitos através da actuação nos receptores dopaminérgicos e originando deste modo o comprometimento das actividades neurológicas como o comportamento, movimento voluntário, motivação, sistema de recompensa, atenção, aprendizagem e memória de trabalho (23,31,45).

Infecções, ferimentos, substâncias tóxicas ou estresse, podem provocar neuroinflamação; aquando a ocorrência de qualquer ofensa ao sistema nervoso central (SNC), o sistema imunológico cerebral desencadeia respostas principalmente mediadas pelas células microgliais que removem ou inactivam agentes potencialmente prejudiciais ou tecidos danificados. No entanto, a sobreactivação deste sistema leva o mesmo a entrar em desequilíbrio que tem como consequência o aumento de marcadores imunológicos tais como citocinas pró-inflamatórias, podem resultar em mais neuroinflamação, levando a alterações na estrutura do cérebro, plasticidade sináptica e eventualmente neurodegeneração (25–27).

As células gliais, das quais fazem parte as microglias e os astrócitos, além de oferecerem suporte e nutrição ao tecido nervoso, também participam na reparação e

regeneração do sistema nervoso. Na existência de dano neurológico, as células gliais são activadas e no caso do consumo de MDMA, esta activação é exacerbada provocando uma libertação exagerada de mediadores inflamatórios como citocinas e óxido nítrico (46).

Esta cascata inflamatória, contrariamente ao que devia acontecer, ainda provoca mais inflamação do tecido neuronal promovendo ainda mais danos neurológicos que leva à perda de neurónios e a degradação dos axónios (46,47).



Created in BioRender.com bio

Figura 6 - Esquema exemplificativo da cascata de neuroinflamação  
Figura criada pela autora em <https://app.biorender.com/>

Outra teoria alega que a neurotoxicidade provocada pela MDMA se define como toxicidade serotoninérgica pelo esgotamento no cérebro dos níveis de serotonina. E ainda, em outra linha de pensamento, a neurotoxicidade é definida como activação microglial, a perda de processos neuronais/corpos celulares ou alterações no desempenho cognitivo (25).

Alguns estudos em modelos animais demonstram que a neurotoxicidade está estreitamente relacionada com concentrações plasmáticas e cerebrais de MDMA, porém neste momento, não é completamente claro se é a própria MDMA se um ou mais dos seus metabolitos ou o seu conjunto que são responsáveis para a neurotoxicidade relatada. Além

do já exposto, a via de administração e as doses de MDMA utilizadas em condições laboratoriais são controladas. Este cenário vigiado não acontece quando a mesma substância é utilizada no mundo real pelos consumidores habituais de *ecstasy* (22,33,48).

Em consumidores “pesados” de *ecstasy*, foi relatada uma panóplia anomalias comportamentais e neurológicas, entre elas défices de memória, incapacidade de planeamento e aumento da impulsividade. Todavia não se podem descartar limitações nestes estudos, pois é desconhecido o grau de pureza da droga consumida e podendo existir uma neurotoxicidade pela exposição a um ou mais outros compostos activos, sendo impossível esclarecer tal facto, já que os consumidores habituais de *ecstasy* se expõem frequentemente a um *cocktail* de drogas (cocaína, álcool, *cannabis*...) e este consumo concomitante de drogas pode modular a resposta à MDMA (23,33).

Com este estudo pretende-se esclarecer a relação entre a MDMA a sua neurotoxicidade e de que modo a neurotoxicidade pode ser potenciada por outras substâncias psicoactivas. Para tal, pretende-se desenvolver uma revisão sistemática da literatura existente sobre o tema em diferentes bases de dados de carácter científico e académico.

## II. Material e Métodos

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura, que consiste numa síntese de resultados relevantes sobre MDMA e neurotoxicidade onde o principal foco é indicar a melhor evidência disponível sobre o efeito que a MDMA pode provocar no sistema nervoso central.

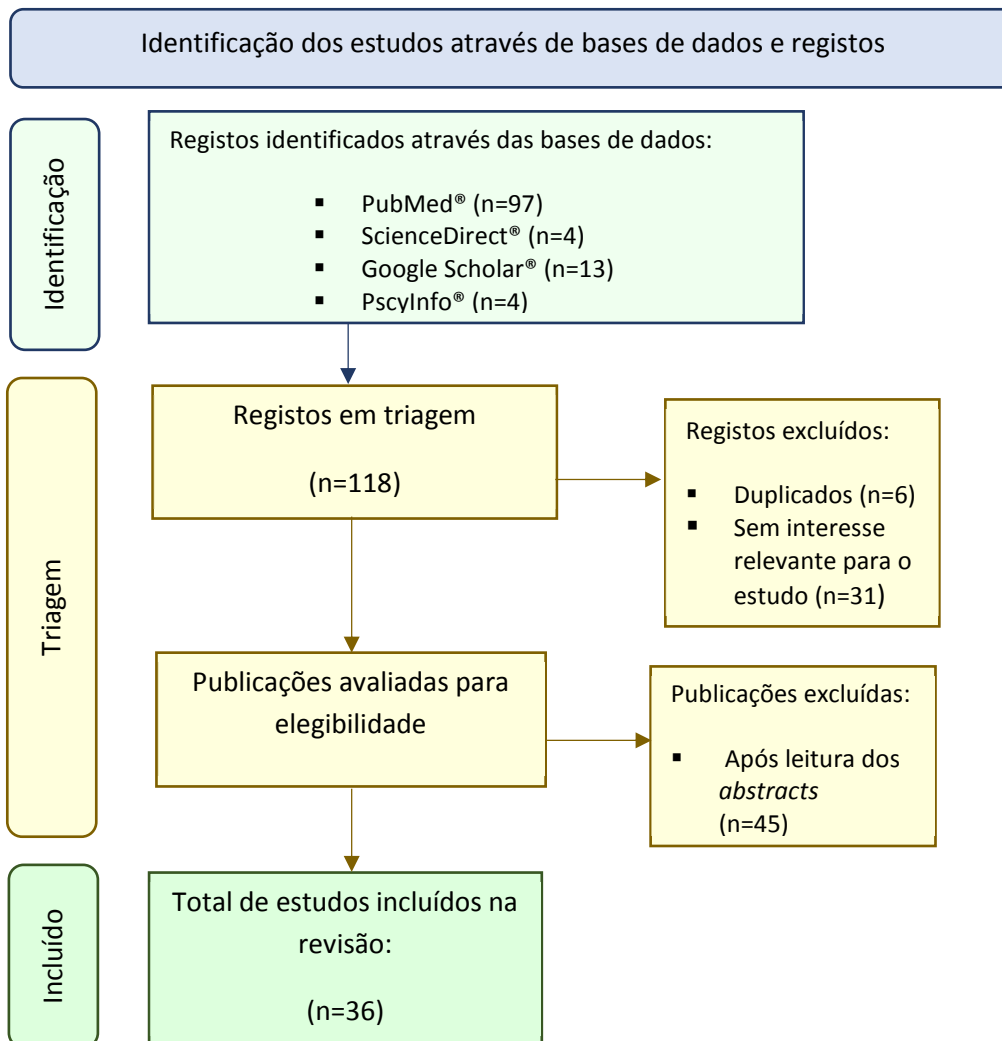
Como critérios de elegibilidade para a execução desta revisão foi estipulado que apenas os artigos dentro do intervalo de anos 2011 a 2021 (inclusive) seriam seleccionados. Os artigos poderiam estar disponíveis na língua portuguesa ou inglesa e apenas foram aceites artigos com texto integral. Como motivos de exclusão foram decretados que seriam rejeitados todos os artigos anteriores a 2011 por possuírem mais de 10 anos de publicação e artigos que após análise dos mesmos que não revelassem interesse para o estudo pelo seu desenquadramento como tema em questão.

Para a estratégia de busca foram utilizadas as palavras MDMA, *Toxicity*, *Neurotoxicity*, *Pharmacology*, *Psychophatology*, *Ecstasy*, *Cannabis*, *Caffeína*, *Alcohol* (as mesmas palavras foram igualmente pesquisadas nas suas equivalentes em português) e recorrendo ao operador booleano “AND” para associar os termos supra-referidos. A pesquisa informática ocorreu com recurso às bases de dados PubMed®, ScienceDirect®, PsycINFO® e Google Scholar® respeitando as regras de inclusão anteriormente referidas. Os artigos foram distribuídos por pastas de acordo com as bases de dados de onde foram recolhidos e dentro de cada pasta segundo o subtema que o artigo desenvolvia, ou seja, por palavra-chave. A recolha de artigos nas bases de dados referidas foi efectuada entre os meses de Março e Novembro de 2021.

Todo o processo de colheita de dados foi elaborado de forma independente pela autora. O processo de selecção elegido foi a análise individual de cada artigo: numa fase inicial apenas através da leitura do resumo, afastando deste modo artigos desenquadrados com o tema a abordar ou recolhidos em duplicado nas diferentes bases de dados. Posteriormente efectuou-se a leitura integral dos artigos para identificar toda a informação relevante sobre o tema em estudo.

### III. Resultados

Através da estratégia de pesquisa utilizada, foram encontrados no total 114 estudos com potencial interesse. O fluxograma 1 apresenta o processo de selecção do estudo onde apenas os artigos que preenchiam integralmente os critérios de elegibilidade desta revisão foram incluídos na amostra final.



Fluxograma 1 - Processo de selecção do estudo

A tabela 2 descreve resumidamente os resultados dos 36 estudos que fazem parte da amostra: MMDA e as outras substâncias psicoactivas escolhidas para o estudo, qual o modelo de estudo (animal, humano ou celular) e a existência ou não de conclusões afirmando a existência de neurotoxicidade.

Dos 36 artigos apresentados, 17 estudam apenas a MDMA como substância capaz de induzir neurotoxicidade e apresentam os mecanismos envolvidos na promoção da mesma. Na mesma tabela, 4 autores apresentam o resultado da interação entre a MDMA e a cafeína; assim como 1 autor defende a existência de neurotoxicidade na associação entre MDMA com canabinoides e opiáceos e 3 autores indicam que a interação entre álcool com a MDMA induz neurotoxicidade. Todos os artigos que expõem resultados de evidências de neurotoxicidade tentam mostrar um ou vários mecanismos que expliquem a razão pela qual esta surge.

Os diferentes mecanismos de neurotoxicidade sugeridos pelos autores são elucidativos sobre a complexidade inerente à interação entre a MDMA, bem como das restantes substâncias estudadas.

O consumo de substâncias ilícitas não é, por regra, realizado de forma isolada e encontra-se muitas vezes associado ao contexto social em que o consumidor se encontra. Em ambientes de diversão, habitualmente os indivíduos consomem *ecstasy* concomitantemente com outras substâncias alegadamente para potenciar os efeitos do *ecstasy* e para continuarem com boas *performances* pelo tempo em que perdurarem os eventos. O álcool, a *cannabis*, haxixe e bebidas com taurina e cafeína são os aditivos mais comuns aquando o consumo de *ecstasy* (49,50).

Como resultado deste consumo simultâneo de diferentes substâncias, advêm interações toxicológicas com marcante grau de neurotoxicidade. Os estudos apresentados referem que os efeitos neurológicos provocados pela MDMA podem ser potenciados quando em associação com, por exemplo, o álcool uma vez que o consumo acumulativo de substâncias prejudica as funções cerebrais (38,51–53).

Seja MDMA *per se* ou em associação, os efeitos neurotóxicos diferem entre espécies. Tais diferenças podem ser explicadas pela complexidade do cérebro humano *versus* animal, a idade, bem como as diferenças metabólicas entre as espécies. Uma vez que modificações em órgãos vitais como rins ou fígado podem promover alterações no metabolismo da MDMA e de outras substâncias psicoactivas e assim potenciar a neurotoxicidade (31,35,37,54–57).

Através da literatura existente é possível identificar quais as evidências de neurotoxicidade em termos comportamentais e as complicações posteriores à utilização da MDMA: todas as alterações e interações que qualquer substância psicoactiva provoca no SNC irão ter consequências visíveis nos seus consumidores. As alterações nos níveis de serotonina e dopamina fazem com que sejam notórias alterações na actividade motora (hiperactividade), comportamento (interacção social, desinibição) e memória (memória verbal e de trabalho) (41,51,53,58,59).

Referência	Resultados				Método de estudo	Evidências de Neurotoxicidade
	MDMA	MDMA+Cafeína	MDMA+carabinoides e opiáceos	MDMA+Alcool		
Angoa-Pérez M, et al (60)	x				Ratos	Sem evidências significativas
Barbosa DJ, et al (48)	x				Ratos	Sim
Bosch OG, et al (53)	x				Humanos	Sim
C. Lanteri, et al (41)	x				Ratos	Sim
Costa G, et al 2014 (61)	x				Ratos	Sim
Costa G, et al 2017 (54)	x				Ratos	Sim
Curry DW, et al (62)	x				Ratos	Sem evidências significativas
Dumont GJH, et al (63)			x		Humanos	Sem evidências significativas
Feio-Azevedo R, et al (35)	x				Ratos	Sim
Ferreira PS, et al (64)	x				Células (SH-SY5Y)	Sim
Górska AM, et al 2015 (56)		x			Ratos	Sim
Górska AM, et al 2018 (57)		x			Ratos	Sim
Hernandez-Rabaza V, et al (51)				x	Ratos	Sim
Herndon JM, et al (37)	x				Ratos	Sim
Ikeda R, et al (65)		x			Ratos	Sim
Johansson EM, et al (66)				x	Ratos	Sem evidências significativas
Karuppagounder SS, et al (7)	x				Ratos	Sem evidências significativas
Lee Dunlap et al (8)	x				Ratos	Sim
Mayado A, et al (67)	x				Ratos	Sim
Mori T, et al (52)				x	Ratos	Sem evidências
Mueller M, et al (10)	x				Ratos	Sem evidências significativas
Nedahl M, et al (68)	x				Humanos ( <i>postmortem</i> )	Sem evidências significativas
Neha Milind Chitre et al (55)	x				Ratos	Sim
Perez-Hernandes M, et al (24)	x				Ratos	Sim
Ribeiro do Couto R, et al (69)				x	Ratos	Sem evidências
Robledo P, et al (70)			x		Ratos	Sim
Rodriguez-Arias M, et al (59)				x	Ratos	Sim
Rosas-Hernandez H, et al (71)	x				Células (bBMVECs)	Sim
Ros-Simó C. et al (38)				x	Ratos	Sim
Ruiz-Medina J, et al (45)		x			Ratos	Sim, dependente da dose
Schouw MLJ, et al (58)	x				Humanos	Sim
Shokry IM, et al (72)	x				Ratos	Sim
Teixeira-Gomes A, et al (36)	x				Ratos	Sem evidências significativas
Torres E, et al (26)	x				Ratos	Sim
Wagner D, et al (73)	x				Humanos	Sem evidências significativas
Watkins T, et al (44)	x				Humanos	Sim

Tabela 2 - Exposição dos resultados provenientes dos artigos seleccionados segundo ordem alfabética do nome dos autores

#### IV. Discussão

O uso prolongado de anfetaminas e seus similares provoca severos transtornos neurológicos e psiquiátricos. Consumidores ou ex-consumidores sofrem de complicações neuropsiquiátricas que podem ser justificadas, em grande parte, pelos efeitos neurotóxicos que a MDMA e seus metabolitos induzem no organismo (74).

A manifestação da neurotoxicidade ocorre na forma de confusão mental, diminuição da capacidade cognitiva e memória, ansiedade, depressão, paranóia, *trismus*, convulsões, perda de consciência, acidentes vasculares cerebrais e a morte cerebral (15,25,27).

Encontram-se identificados diferentes mecanismos que presumivelmente contribuirão para a neurotoxicidade da MDMA (tabela 3). Dentro destes mecanismos destaca-se: a hipertermia, o metabolismo intrínseco da MDMA que interfere no sistema imunológico cerebral e na actividade neuronal, o stress oxidativo e a desregulação do metabolismo energético por via da disfunção mitocondrial. Este último pode ser destacado devido à sua relação com as patologias neuropsiquiátricas (45,48,57).

Embora a forma como a MDMA provoca neurodegeneração ainda seja cientificamente controversa, a maioria dos estudos convergem para as alterações das vias serotoninérgicas e dopaminérgicas do sistema nervoso central. Os metabolitos tóxicos com a consequente geração de radicais livres promovem processos de stress oxidativo, danos neuronais que resultam em processos inflamatórios no tecido nervoso (23,25,75,76).

Referência	Mecanismos desencadeadores de neurotoxicidade em estudo
Barbosa DJ, et al (48)	Desregulação mitocondrial
Bosch OG, et al (53)	Actividade neuronal
C. Lanteri, et al (41)	Receptores adrenérgicos
Costa G, et al 2014 (61)	Imunorreactividade
Costa G, et al 2017 (54)	Imunorreactividade
Feio-Azevedo R, et al (35)	Hipertermia/ desregulação mitocondrial
Ferreira PS, et al (64)	Metabolitos MDMA/desregulação mitocondrial
Górska AM, et al 2015 (56)	Imunorreactividade
Górska AM, et al 2018	Stress oxidativo
Hernandez-Rabaza V, et al (51)	Imunorreactividade
Herndon JM, et al (37)	Metabolitos MDMA
Ikeda R, et al (65)	Hipertermia/ desregulação mitocondrial
Lee Dunlap et al (8)	Hipertermia/ desregulação mitocondrial
Mayado A, et al (67)	Imunorreactividade
Neha Milind Chitre et al (55)	Hipertermia
Perez-Hernandes M, et al (24)	Actividade neuronal/hipertermia/imunorreactividade
Robledo P, et al (70)	Imunorreactividade
Rodriguez-Arias M, et al (59)	Actividade neuronal
Rosas-Hernandez H, et al (71)	Desregulação mitocondrial
Ros-Simó C. et al (38)	Imunorreactividade
Ruiz-Medina J, et al (45)	Imunorreactividade
Schouw MLJ, et al (58)	Actividade neuronal
Shokry IM, et al (72)	Desregulação mitocondrial
Torres E, et al (26)	Imunorreactividade
Watkins T, et al (44)	Actividade neuronal

Tabela 3 - Mecanismos desencadeadores de neurotoxicidade em estudo

## **1. Resultados do consumo de MDMA**

Tendo em conta a dimensão e a qualidade dos estudos feitos entre modelos animais e humanos, é interessante observar que a MDMA induz efeitos neuroquímicos, endócrinos e comportamentais análogos em ratos e seres humanos, como a hiperactividade motora, alterações de comportamento, hipertermia, danos cerebrais, entre outros.



*Figura 7- As alterações visíveis resultantes do consumo crónico de anfetaminas*

Fonte: [https://www.cortlandprevention.org/educational information/meth main/meth.html](https://www.cortlandprevention.org/educational%20information/meth%20main/meth.html)

## **2. Os receptores adrenérgicos, neurotransmissores e a actividade neuronal**

Os receptores adrenérgicos ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  e  $\beta$ ) são mediadores de um vasto leque de fármacos com propriedades adrenérgicas, mas também dos efeitos fisiológicos da norepinefrina e da epinefrina. Estes neurotransmissores, por sua vez, participam diversas actividades fisiológicas e exercem um grande papel nomeadamente a nível cognitivo (77,78).

A MDMA enquanto substância psicoestimulante promove alterações neuronais e comportamentais, nomeadamente no sistema de recompensa através de *feedback* inibitório mediado por  $\alpha_2A$ -adrenérgicos e auto-receptores 5-HT<sub>1A</sub>. Tais informações vão de encontro ao que está descrito por diversos autores: que a MDMA promove a depleção de neurónios serotoninérgicos (2,41,58).

Diferentes estudos apontam para a existência de níveis reduzidos de fluido cerebrospinal 5-HIAA e locais de ligação SERT em utilizadores de MDMA quando comparados com outros humanos. Esta decadência pode estar associada ao consumo crónico de MDMA. Estudos imagiológicos efectuados a abusadores de MDMA confirmam a interpretação de vários autores de que a neurotransmissão serotoninérgica está sujeita a alterações duradouras e subtis após o abuso do MDMA em seres humanos (2,53,75,79).

Esta informação vai de encontro outro estudo desenvolvido por Steinkellner T. et al, onde afirma que existem indicadores de que a memória, a atenção complexa, a tomada de decisões e a função executiva são gravemente prejudicadas nos utilizadores de MDMA mesmo em doses baixas (79).

Tais observações apoiam a hipótese de que a danificação da memória é uma consequência do consumo de MDMA e não o seu oposto. Porém, devemos ter em conta que os estudos sobre o uso de drogas ilícitas em humanos são de difícil interpretação devido às preparações de drogas impuras que os sujeitos adquirem; os consumidores de MDMA serem consumidores de vários tipos de drogas em simultâneo; pela possibilidade destes indivíduos sofrerem de condições mentais pré-existentes e possuírem histórias de vida muito diferentes entre si (53,75,79).

### **3. A relevância da hipertermia na neurotoxicidade**

Os ambientes festivos (como as *raves*) estão normalmente associados a actividades físicas vigorosas como danças e actividades sexuais durante longos períodos de tempo que promovem o aumento da temperatura tanto do ambiente local como corporal.

Um dos principais sintomas de toxicidade aguda provocada pela MDMA é a hipertermia (onde a temperatura corporal pode chegar a atingir 43°C), sendo esta referida muitas vezes como a consequência da maioria dos desfechos mortais incitados pela MDMA (21,25,36).

A hipertermia diz respeito a um aumento da temperatura corporal devido à ocorrência de uma hiperestimulação da actividade metabólica do sistema nervoso central, sendo toda esta actividade mediada de forma maioritária pela dopamina (16).

Quando a MDMA é absorvida e chega ao SNC onde exerce os seus efeitos, induz a libertação desmensurada de dopamina, promovendo assim o aumento da temperatura corporal. Vários autores apontam que esta relação hipertermia/MDMA está dependente da dose de droga consumida (16,29,36).

Segundo Ruiz-Medina et al, num estudo realizado em ratos, a MDMA induz hipertermia e por consequência promove a activação glial no cérebro em áreas como o *striatum*, uma das regiões cerebrais onde é possível apurar a neurotoxicidade induzida por MDMA (38).

A hipertermia tem como consequência a rabdomiólise, lesão renal aguda, hemorragia e necrose tecidual dispersa, acidose e falência multiorgânica(21,25,29) Além das consequências inerentes à própria hipertermia, esta ainda promove o aumento da produção de espécies reactivas de oxigénio e de azoto que promovem ainda mais a neurotoxicidade inerente ao desfecho da hipertermia provocada pelo consumo de MDMA (16,36).

#### **4. O papel da mitocôndria na neurotoxicidade e o stress oxidativo**

As mitocôndrias são os organelos responsáveis pelo processo de respiração celular. A quantidade de mitocôndrias existentes nas células, bem como a sua distribuição dentro das mesmas, está directamente relacionada com as necessidades energéticas de cada célula (80).

É através do processo de respiração celular que a célula obtém a energia necessária para a execução das funções vitais da mesma. As mitocôndrias são deste modo, através do processo de respiração celular, a fonte primária de ATP celular, mas também de espécies endógenas reactivas de oxigénio e azoto celular (80).

O stress oxidativo e a diminuição da produção de energia são marcas da exposição aguda a MDMA, levantando a hipótese que a MDMA medeia pelo menos alguns dos seus efeitos neurotóxicos através da intervenção em processos mitocondriais (48,81).

Embora não existam evidências que corroborem desta hipótese, sabe-se que danos na cadeia de transporte de electrões mitocondriais são um factor importante na patogénese de diversas desordens neuropsiquiátricas como a doença bipolar, depressão e esquizofrenia e que a exposição prolongada a MDMA pode conduzir a estas psicopatologias (48,81).

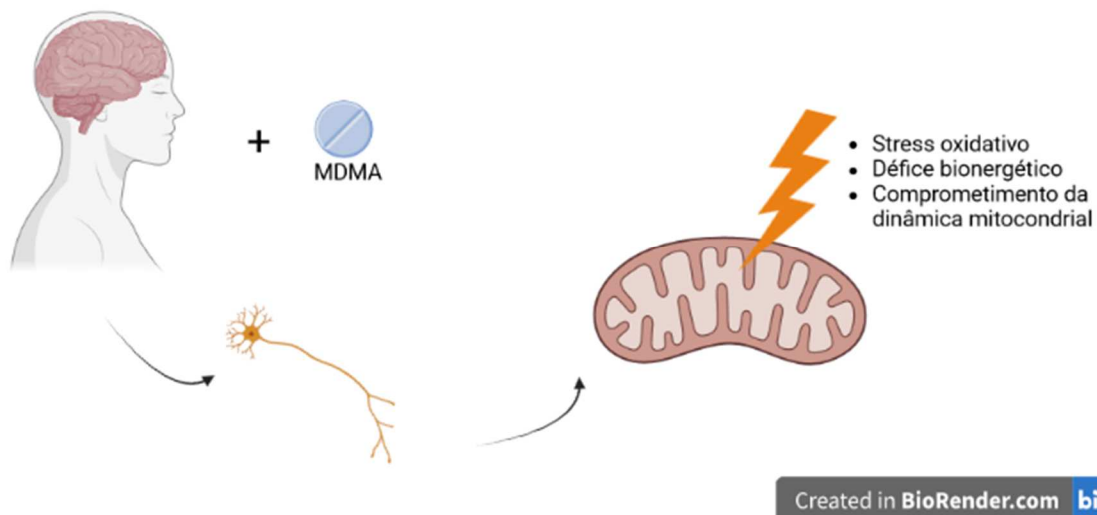


Figura 8 - Como a MDMA desregula a mitocôndria  
Figura criada pela autora em <https://app.biorender.com/>

## **5. A luta do sistema imunitário contra os psicoestimulantes**

As células imunitárias existentes no cérebro são designadas de células da microglia e estão localizadas dentro do parênquima cerebral atrás da barreira hematoencefálica (82,83).

Num cérebro saudável em repouso, as microglias ramificadas funcionam como células glia de suporte, e o seu estado de activação é regulado pelos neurónios através de mediadores solúveis e do contacto célula-célula (82,83).

Quando ocorre um fenómeno patológico ou uma agressão ao SNC (como é o caso do consumo de substâncias psicoestimulantes), as células da microglia sofrem um processo de retracção e hipertrofia celular, alterando a morfologia das células microgliais, passando estas a ser designadas de “células microgliais activadas”. As células microgliais activadas exercerem funções de células imunitárias inatas, para que desta forma possam reagir à lesão cerebral através da reparação dos tecidos ou da indução de respostas imunitárias. (38,51,82,83).

Determinados estados patológicos podem promover uma activação microglial exagerada tendo por consequência a inflamação crónica do cérebro, conduzindo a disfunções neuronais e à morte celular. Este processo pode ser mediado pela libertação microglial de diferentes citocinas pró-inflamatórias e de espécies reactivas extracelulares de oxigénio e azoto. Este estado de inflamação crónica a nível cerebral pode promover alterações neurocomportamentais e de neurodegeneração (26,38,67,82,83).

#### **6. O mais tóxico: MDMA ou metabolitos de MDMA**

O metabolismo de MDMA está intrinsecamente ligado à indução de neurotoxicidade da substância uma vez que os seus metabolitos são ainda mais tóxicos que a MDMA *per se*. A existência de polimorfismos genéticos, patologias hepáticas ou renais podem fazer com que ocorram perturbações na metabolização da MDMA originando alterações na quantidade dos metabolitos de MDMA, designados por N-Me- $\alpha$ -MeDA e  $\alpha$ -MeDA (20,21,25,27,37).

Estas alterações podem fazer a diferença na potenciação da neurotoxicidade já que estes metabolitos podem originar espécies reactivas de oxigénio e de azoto que são igualmente neurotóxicas quando presentes no SNC, pela sua interferência nas funções da mitocôndria (20,21,25,27,37).

## 7. O papel de outras substâncias no aumento da neurotoxicidade induzida pela MDMA

### **Cafeína**

A cafeína faz parte do quotidiano de milhares de pessoas, sem que haja com isso qualquer malefício ou insegurança. Também é do conhecimento não só científico, mas geral, que a cafeína tem igualmente um grande envolvimento na modulação do SNC. Porém, quando consumida em excesso também revela vários efeitos adversos como nervosismo, ansiedade, agitação, insónia (57,84,85).

Existem vários estudos que demonstram uma relação entre o consumo de cafeína concomitantemente com outras substâncias psicoactivas (como a MDMA) pode não só potenciar os efeitos das mesmas a curto prazo, potenciar a neurodegeneração a longo prazo como também aumentar o risco de morte (33,45,56,85).

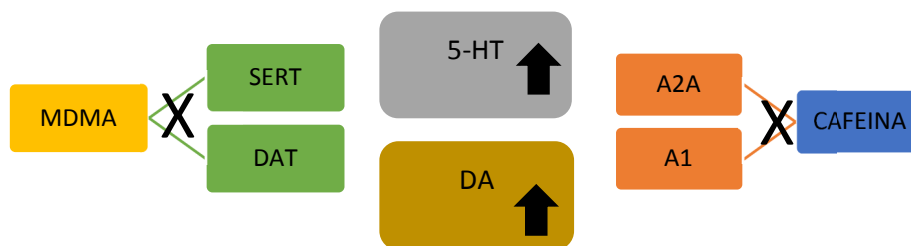
A interacção cafeína-MDMA pode acontecer por várias razões tais como a adulteração da dose de MDMA consumida (comprimidos de *ecstasy* podem conter cafeína como excipiente) e a outra razão apontada é o consumo de bebidas energéticas (que possuem na sua composição cafeína) e de MDMA em simultâneo (29,33,56,85).

Górska et al afirma que a administração conjunta de MDMA e cafeína de forma aguda ou crónica produz danos oxidativos no ADN dos núcleos dos neurónios do córtex frontal em ratos, mesmo após o término do consumo das duas substâncias. Este estudo demonstrou que não é apenas o *striatum* o alvo da MDMA, mas sim outras regiões cerebrais (57).

Também existe uma visão diferente da interacção MDMA-cafeína: Medina et al afirma que a administração crónica de cafeína em doses baixas pode inclusive contribuir para a neuroprotecção ao exercer um efeito anti-neuroinflamatório que poderá estar relacionado com a inibição das células da glia exercida pela cafeína em baixas doses. Porém o mesmo estudo confirma que em doses elevadas a cafeína contribui para os efeitos tóxicos da MDMA (45).

A interacção, muitas vezes letal, entre a MDMA e a cafeína é explicada pela sinergia das duas substâncias. Ambas, no seu conjunto perturbam as funções da serotonina e da dopamina uma vez que a cafeína potencia o efeito da MDMA no sistema dopaminérgico e ao mesmo tempo a cafeína inibe os efeitos da MDMA nos neurónios serotoninérgicos. A confusão monoaminica que a cafeína e a MDMA produzem faz com que ocorra uma exacerbação do stress oxidativo que a MDMA *per se* já induz e deste modo provocar ainda mais danos ao nível dos terminais serotoninérgicos (56,57).

De outra forma, a MDMA bloqueia os transportadores de serotonina e dopamina aumentando os níveis destes neurotransmissores no espaço extracelular. Em simultâneo a cafeína aumenta o efeito da MDMA na serotonina e na dopamina por induzir o bloqueio dos receptores adenosínicos pré-sinápticos A2A e A1 (45,56,57,65).



Fluxograma 2 - Esquema explicativo da interação MDMA-CAFEINA no SNC

### **Cannabis**

O principal composto psicoactivo da *cannabis sativa*, o  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ou THC, é um agonista para os receptores CB1 e CB2 do sistema endocanabinoide. O THC tem sido particularmente relacionado à indução de sintomas de doenças mentais e de perturbações cognitivas. Os efeitos agudos provocados pelo THC são descritos pelos seus consumidores como elevação da percepção, experiências psicóticas e relaxamento (63,70,86).

O sistema endocanabinoide é responsável pelos efeitos provocados pelos derivados da *cannabis sativa*, sejam marijuana ou haxixe. Estas substâncias, ricas em THC, CDB entre outras substâncias psicoativas são conhecidas por produzirem efeitos compensatórios

(sistema de recompensa) pelo que o consumo repetido das mesmas provoca adição (63,70,86).

O sistema de recompensa é activado directa ou indirectamente por qualquer substância de abuso (dependendo do mecanismo de acção de cada substância em particular). Este sistema é constituído por circuitos neuronais responsáveis pelas acções reforçadas positiva e negativamente. Quando o cérebro é estimulado de forma aprazível liberta dopamina no *nucleus accumbens*. Esta região por sua vez é a região central do sistema de recompensa e essencial para os efeitos das drogas de abuso já que estas substâncias induzem um aumento brusco e exacerbado de dopamina no *nucleus accumbens*, fazendo com que os indivíduos sintam uma necessidade de consumo cada vez maior (a cada dose) pelas substâncias abusivas.

Desta forma conclui-se que a dopamina é o neurotransmissor de convergência de diversos processos neuroquímicos e que promove a ocorrência de interacções entre variadas substâncias psicoactivas (48,67,70).

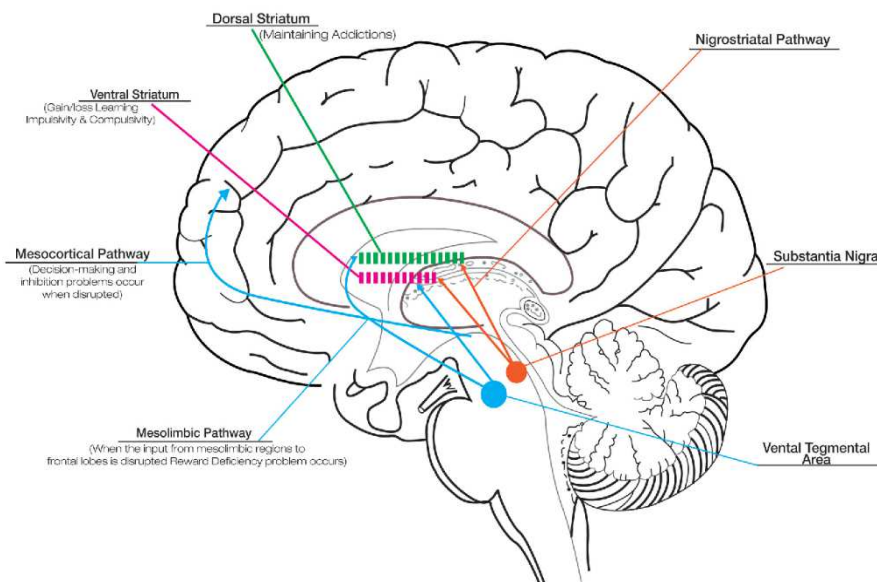


Figura 9 - Vias dopaminérgicas responsáveis pelo sistema de recompensa-reforço

Fonte: <https://www.semanticscholar.org/paper/Dopamine-Replacement-Therapy%2C-Learning-and-Reward-Ferrazzoli-Carter/e15d56bc1eb94ee1bc4cf20ab35eadb81dfb679f/figure/0>

Segundo os consumidores, *ecstasy* e *cannabis* são co-administrados por diferentes razões: para aumentar os efeitos do *ecstasy* e para proporcionar “alívio” dos efeitos secundários adjacentes após o consumo de *ecstasy*. Sobre o ponto de vista neurológico, o uso combinado de MDMA e THC provoca modificações na memória de trabalho e na função psicomotora. Porém a co-administração das duas substâncias não se traduz em níveis de neurotoxicidade mais elevados do que a MDMA e THC consumidos isoladamente (63,70).

## **Álcool**

O etanol é uma das substâncias mais consumidas e das mais aceites pelos participantes de espaços festivos e em ambientes sociais podendo ser encontrado em diversas bebidas e em doses diferentes (87,88).

Dependendo da quantidade de etanol absorvida, assim podem variar os efeitos que o álcool produz no cérebro. Numa primeira fase após a ingestão o etanol age enquanto estimulante do SNC, induzindo o indivíduo a um estado de euforia e desinibição. Porém, com o passar do tempo, os efeitos depressores no cérebro manifestam-se pela alteração das capacidades cognitivas e perceptivas, redução da capacidade de reacção e aumento da descoordenação motora (89,90).

Diversos estudos sugerem que a ingestão concomitante de etanol com drogas psicoestimulantes promove um aumento da concentração plasmática destas substâncias e os efeitos resultantes desta mistura estão dependentes de vários factores como: a dose de etanol e de MDMA ingeridas, a presença de alimentos no estômago, o intervalo entre dosagens a actividade física do consumidor (danças, etc) e a temperatura corporal e do ambiente. Os consumidores de MDMA fazem-no concomitantemente com bebidas alcoólicas para potenciar e prolongar os efeitos do MDMA, tais como a euforia, sensação de bem-estar e a hiperactividade (59,66,75).

Encontram-se relatados e reconhecidos os efeitos sobre o consumo destas duas substâncias em conjunto, tanto em modelos animais como em humanos, mas no que diz respeito aos sintomas neurológicos que a soma entre a MDMA e o etanol pode causar as respostas ainda estão em discussão. O resultado comum dos estudos é a existência do

prolongamento e do reforço do comportamento hiperactivo e também do aumento do risco da ocorrência de hipertermia (32,40)(38).

Em termos neurológicos, o etanol é um modulador alostérico de muitos receptores transmembranares actuando principalmente como depressor do SNC potenciando a acção do GABA no receptor GABAA. Outra atividade que o etanol pode desenvolver no cérebro é o aumento da libertação de dopamina a partir do *nucleus acumbens*. (51,52,69).

Por outro lado, o etanol aumenta as concentrações plasmáticas da MDMA, intensificando significativamente os seus efeitos: a saída de serotonina e de dopamina para as fendas sinápticas no *striatum* e *nucleus acumbens* (38,52,59,69).

Estas alterações dos níveis de neurotransmissores, mais concretamente o reforço modular de dopamina e serotonina em diferentes regiões cerebrais podem induzir neuroplasticidade em outros componentes de neurotransmissão e desta forma contribuir para a manifestação de alterações a nível comportamental consequentes ao consumo de MDMA e etanol de forma concomitante e crónica (51,52,59,69).

Numa outra vertente, as alterações comportamentais manifestadas pelo consumo concomitante de MDMA e de etanol são induzidas pela deplecção neuronal provocada pelas substâncias psicotrópicas e pela microgliose reativa que ocorre na região *dentate gyrus* (38,51).

A ativação de células da microglia provocada pelo consumo MDMA e de etanol promove a neuroinflamação e reduz a população de neurónios maduros no cérebro. O aumento da morte de células neurais em várias regiões cerebrais podem resultar em deficiências neurocomportamentais duradouras, tendo como consequência a longo prazo alterações na orientação espacial e na memória de trabalho nos consumidores destas substâncias (38,51,69).

## **8. Pontos fortes e limitações da pesquisa**

Através desta revisão sistemática, é possível reunir um vasto leque de informação e produção científica sobre a MDMA. Evidenciando não só a neurotoxicidade que a substância induz por si mesma, mas também quando associada a outras substâncias que podem igualmente induzir danos no SNC.

Esta revisão também permite expor de forma resumida e convergente as propostas de vários autores os diferentes mecanismos pelos quais a neurotoxicidade é provocada. Podendo, desta forma, servir de ponto de partida para a execução de novos estudos de modo a que venha a ser possível determinar com exactidão e de forma definitiva os mecanismos de neurotoxicidade da MDMA e das anfetaminas em geral com o objectivo final de aumentar o conhecimento científico acerca das reacções que acontecem no sistema nervoso central quando este se encontra submetido a substâncias psicoestimulantes.

Apesar da existência de inúmeras publicações científicas sobre a MDMA e anfetaminas, é de salientar que grande parte da literatura ou não possui rigor científico suficiente para ser publicada em revistas com elevado factor de impacto o que dificulta o trabalho de pesquisa da literatura para a realização de pesquisas como as revisões sistemáticas.

Sabendo que o Metilfenidato possui semelhanças estruturais com as anfetaminas, a autora não conseguiu na sua pesquisa inicial encontrar nenhuma publicação que descrevesse a existência de uma relação entre o consumo concomitante das duas substâncias (Metilfenidato e MDMA), pelo que carece de tal subtema nesta revisão.

## V. Conclusão

Depois da cannabis, as anfetaminas são o grupo de substâncias ilícitas mais consumidas a nível mundial (91). A sociedade moderna procura formas desmesuradas de prazer, sejam elas em comida, redes sociais, multimédias ou drogas (92).

E é aqui que a MDMA revela o seu papel: oferecer êxtase aos seus consumidores. Porém consumir MDMA ou qualquer outra anfetamina é como vender a alma ao demónio: obtêm-se o prazer que se alveja, mas também se paga um preço alto no organismo.

O consumo abusivo e prolongado de MDMA tem como contrapartida a neurotoxicidade que resulta na perda de neurónios monoamínicos com efeitos devastadores para o sistema nervoso central.

Apesar desta neurotoxicidade ser um dado certo para a Ciência, os resultados dos diversos estudos de comportamento e de toxicidade em modelos animais não podem ser facilmente extrapolados para os humanos devido à existência de diferenças farmacocinéticas entre os animais e os humanos.

Deve-se ter em conta que durante a adolescência, o cérebro passa por muitas mudanças e que podem ter um impacto duradouro no comportamento e no processo cognitivo. A exposição à MDMA durante este período crítico de desenvolvimento aumenta o risco de abuso de substâncias ilícitas e induz a longo prazo alterações de comportamento e de neuroquímicas (93).

Para dados mais assertivos sobre o tema, sugere-se a realização de investigações com cenários clínicos para que se consiga extrair quaisquer factores de confusão tais como o uso de drogas psicoestimulantes e a existência de patologias mentais pré-existentes nos indivíduos consumidores de estupefacientes.

## VI. Bibliografia

1. Rachel Bulcão et al. Designer drugs: aspectos analíticos e biológicos. *Quim Nova*. 2012;
2. M Benningfield M, Cowan RL. Brain serotonin function in MDMA (Ecstasy) users: Evidence for persisting neurotoxicity. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(1):253–5.
3. Pantoni MM, Anagnostaras SG. Cognitive effects of MDMA in laboratory animals: A systematic review focusing on dose. *Pharmacol Rev*. 2019;71(3):413–49.
4. Miliano C, Serpelloni G, Rimondo C, Mereu M, Marti M, De Luca MA. Neuropharmacology of New psychoactive substances (NPS): Focus on the rewarding and reinforcing properties of cannabimimetics and amphetamine-like stimulants. *Front Neurosci*. 2016;10(APR):1–21.
5. Lappin JM, Sara GE. Psychostimulant use and the brain. *Addiction*. 2019;114(11):2065–77.
6. Carvalho M. Ecstasy: Efeitos Biológicos e Avaliação da Toxicidade. *Rev da Fac Ciências da Saúde- Univ Fernando Pessoa*. 2007;(4):332–43.
7. Karuppagounder SS, Bhattacharya D, Ahuja M, Suppiramaniam V, Deruiter J, Clark R, et al. Elucidating the neurotoxic effects of MDMA and its analogs. *Life Sci*. 2014;101(1–2):37–42.
8. Lee E. Dunlap, Anne M. Andrews and DEO. Dark Classics in Chemical Neuroscience: 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *ACS Chem Neurosci*. 2016;32(3):178–82.
9. Steuer AE, Boxler MI, Stock L, Kraemer T. Inhibition potential of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and its metabolites on the in vitro monoamine oxidase (MAO)-catalyzed deamination of the neurotransmitters serotonin and dopamine. *Toxicol Lett*. 2016;243:48–55.
10. Müller F, Brändle R, Liechti ME, Borgwardt S. Neuroimaging of chronic MDMA (“ecstasy”) effects: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;96(October 2018):10–20.
11. Parrott AC. The Potential Dangers of Using MDMA for Psychotherapy. *J Psychoactive Drugs*. 2014;46(1):37–43.
12. van Wel JHP, Kuypers KPC, Theunissen EL, Bosker WM, Bakker K, Ramaekers JG. Effects of acute MDMA intoxication on mood and impulsivity: Role of the 5-HT2 and 5-HT1 receptors. *PLoS One*. 2012;7(7).
13. Morelli M, Tognotti E. Brief history of the medical and non-medical use of amphetamine-like psychostimulants. *Exp Neurol*. 2021;342(May):113754.
14. Snelders S, Pieters T. Speed in the third reich: Metamphetamine (pervitin) use and a drug history from below. *Soc Hist Med*. 2011;24(3):686–99.
15. Müller F, Brändle R, Liechti ME, Borgwardt S. Neuroscience and Biobehavioral Reviews Neuroimaging of chronic MDMA ( “ ecstasy ” ) e f f e c t s : A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;96(July 2018):10–20.
16. Green AR, King M V., Shortall SE, Fone KCF. Lost in translation: Preclinical studies on 3,4-methylenedioxymethamphetamine provide information on mechanisms of action, but do not allow accurate prediction of adverse events in humans. *Br J Pharmacol*.

2012;166(5):1523–36.

17. Andrea Cipriani PJC. 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *The Lancet Psychiatry*. Volume 5(6):453–5.
18. Michael C Mithoefer, Ann T Mithoefer, Allison A Feduccia, Lisa Jerome, Mark Wagner, Joy Wymer, Julie Holland, Scott Hamilton, Berra Yazar-Klosinski, Amy Emerson RD. 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *Lancet Psychiatry*. 2018;Jun;5(6):4.
19. Mithoefer MC, Feduccia AA, Jerome L, Mithoefer A, Wagner M, Walsh Z, et al. MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019;236(9):2735–45.
20. Pimentel ST. MDMA e seus metabolitos : efeito vascular e toxicidade. Universidade de Coimbra; 2014.
21. Belo MMT. Anfetaminas: Da Saúde À Ilícitude. Faculdade de Medicina da Faculdade de Coimbra. 2015.
22. Kousik SM, Napier TC, Carvey PM. The effects of psychostimulant drugs on blood brain barrier function and neuroinflammation. *Front Pharmacol*. 2012;3 JUN(June):1–12.
23. O’Shea E, Urrutia A, Green AR, Colado MI. Current preclinical studies on neuroinflammation and changes in blood-brain barrier integrity by MDMA and methamphetamine. *Neuropharmacology*. 2014;87:125–34.
24. Pérez-Hernández M, Fernández-Valle ME, Rubio-Araiz A, Vidal R, Gutiérrez-López MD, O’Shea E, et al. 3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA, ecstasy) produces edema due to BBB disruption induced by MMP-9 activation in rat hippocampus. *Neuropharmacology*. 2017;118:157–66.
25. Carvalho M, Carmo H, Costa VM, Capela JP, Pontes H, Remião F, et al. Toxicity of amphetamines: An update. *Arch Toxicol*. 2012;86(8):1167–231.
26. Torres E, Gutierrez-Lopez MD, Mayado A, Rubio A, O’Shea E, Colado MI. Changes in interleukin-1 signal modulators induced by 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA): Regulation by CB2 receptors and implications for neurotoxicity. *J Neuroinflammation*. 2011;8:1–14.
27. Rietjens SJ, Hondebrink L, Westerink RHS, Meulenbelt J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA): Interindividual differences due to polymorphisms and drugdrug interactions. *Crit Rev Toxicol*. 2012;42(10):854–76.
28. Masterthesis Laurens van Engelen 3394670 Risk assement of MDMA.
29. Mohamed WMY, Hamida S Ben, Cassel JC, De Vasconcelos AP, Jones BC. MDMA: Interactions with other psychoactive drugs. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011;99(4):759–

- 74.
30. Roberts CA, Quednow BB, Montgomery C, Parrott AC. MDMA and brain activity during neurocognitive performance: An overview of neuroimaging studies with abstinent 'Ecstasy' users. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;84(December 2016):470–82.
  31. Moratalla R, If TD, Khairnar A, Simola N, Granado N, Francesca P, et al. Progress in Neurobiology Amphetamine-related drugs neurotoxicity in humans and in experimental animals : Main mechanisms. *Prog Neurobiol.* 2017;155:149–70.
  32. Mercer LD, Higgins GC, Lau CL, Lawrence AJ, Beart PM. MDMA-induced neurotoxicity of serotonin neurons involves autophagy and rilmenidine is protective against its pathobiology. *Neurochem Int.* 2017;105:80–90.
  33. Papaseit E, Pérez-mañá C, Torrens M, Farré A, Hladun O, Sanvisens A, et al. MDMA interactions with pharmaceuticals and drugs of abuse. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;0(0):1.
  34. Parrott AC. MDMA, serotonergic neurotoxicity, and the diverse functional deficits of recreational «Ecstasy» users. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(8):1466–84.
  35. Feio-Azevedo R, Costa VM, Barbosa DJ, Teixeira-Gomes A, Pita I, Gomes S, et al. Aged rats are more vulnerable than adolescents to “ecstasy”-induced toxicity. *Arch Toxicol.* 2018;92(7):2275–95.
  36. Teixeira-Gomes A, Costa VM, Feio-Azevedo R, Duarte JA, Duarte-Araújo M, Fernandes E, et al. «Ecstasy» toxicity to adolescent rats following an acute low binge dose. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016;17(1):1–14.
  37. Herndon JM, Cholanians AB, Lizarraga LE, Lau SS, Monks TJ. Catechol-O-methyltransferase and 3,4-(±)-methylenedioxymethamphetamine toxicity. *Toxicol Sci.* 2014;139(1):162–73.
  38. Ros-Simó C, Ruiz-Medina J, Valverde O. Behavioural and neuroinflammatory effects of the combination of binge ethanol and MDMA in mice. *Psychopharmacology (Berl).* 2012;221(3):511–25.
  39. Walpola IC, Nest T, Roseman L, Erritzoe D, Feilding A, Nutt DJ, et al. Altered Insula Connectivity under MDMA. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(11):2152–62.
  40. Roberts CA, Quednow BB, Montgomery C, Parrott AC. MDMA and brain activity during neurocognitive performance: An overview of neuroimaging studies with abstinent 'Ecstasy' users. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;84(June 2017):470–82.
  41. Lanteri C, Doucet EL, Vallejo SJH, Godeheu G, Bobadilla AC, Salomon L, et al. Repeated exposure to MDMA triggers long-term plasticity of noradrenergic and serotonergic neurons. *Mol Psychiatry.* 2014;19(7):823–33.
  42. Amoroso T. The spurious relationship between ecstasy use and neurocognitive deficits: A Bradford Hill review. *Int J Drug Policy.* 2019;64:47–53.
  43. Parrott AC. MDMA and 5-HT neurotoxicity: The empirical evidence for its adverse effects in humans - No need for translation. *Br J Pharmacol.* 2012;166(5):1518–20.

44. Blackford U, Salomon RM, Park S, Benningfield MM. Human ecstasy (MDMA) polydrug users have altered brain activation during semantic processing. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;227(1):41–54.
45. Ruiz-Medina J, Pinto-Xavier A, Rodríguez-Arias M, Miñarro J, Valverde O. Influence of chronic caffeine on MDMA-induced behavioral and neuroinflammatory response in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;226(2):433–44.
46. A. Downey L, M. Loftis J. Altered energy production, lowered antioxidant potential, and inflammatory processes mediate CNS damage associated with abuse of the psychostimulants MDMA and methamphetamine. *Eur J Pharmacol*. 2014;125–9.
47. Wheeler MA, Jaronen M, Covacu R, Zandee SEJ, Rothhammer V, Tjon EC, et al. inflammation. 2020;176(3):581–96.
48. Barbosa DJ, Capela JP, Feio-Azevedo R, Teixeira-Gomes A, Bastos M de L, Carvalho F. Mitochondria: key players in the neurotoxic effects of amphetamines. *Arch Toxicol*. 2015;89(10):1695–725.
49. OEDT. Relatório Europeu sobre drogas 2021 : tendências e evoluções. Observatório Europeu de Droga e da Toxicodependência. 2019. 1–96 p.
50. Hollett RC, Gately N. Risk intentions following pill test scenarios are predicted by MDMA use history and sensation seeking: A quantitative field study at an Australian music festival. *Drug Alcohol Rev*. 2019;38(5):473–81.
51. Hernandez-Rabaza V, Navarro-Mora G, Velazquez-Sanchez C, Ferragud A, Marin MP, Garcia-Verdugo JM, et al. Neurotoxicity and persistent cognitive deficits induced by combined MDMA and alcohol exposure in adolescent rats. *Addict Biol*. 2010;15(4):413–23.
52. Mori T, Iwase Y, Uzawa N, Takahashi Y, Mochizuki A, Fukase M, et al. Synergistic effects of MDMA and ethanol on behavior: Possible effects of ethanol on dopamine D2-receptor-related signaling. *Addict Biol*. 2021;26(4):1–11.
53. Bosch OG, Wagner M, Jessen F, Kühn KU, Joe A, Seifritz E, et al. Verbal Memory Deficits Are Correlated with Prefrontal Hypometabolism in 18FDG PET of Recreational MDMA Users. *PLoS One*. 2013;8(4).
54. Costa G, Morelli M, Simola N. Progression and Persistence of Neurotoxicity Induced by MDMA in Dopaminergic Regions of the Mouse Brain and Association with Noradrenergic, GABAergic, and Serotonergic Damage. *Neurotox Res*. 2017;32(4):563–74.
55. Neha Milind Chitre, Monique Simone Bagwell KSM. The acute toxic and neurotoxic effects of 3,4- methylenedioxymethamphetamine are more pronounced in adolescent than adult mice. *Behav Brain Res*. 2020;
56. Górska AM, Gołembiowska K. The Role of Adenosine A1 and A2A Receptors in the Caffeine Effect on MDMA-Induced DA and 5-HT Release in the Mouse Striatum. *Neurotox Res*. 2015;27(3):229–45.
57. Górska AM, Kamińska K, Wawrzczak-Bargieła A, Costa G, Morelli M, Przewłocki R, et al. Neurochemical and Neurotoxic Effects of MDMA (Ecstasy) and Caffeine After Chronic Combined Administration in Mice. *Neurotox Res*. 2018;33(3):532–48.

58. Schouw MLJ, Gevers S, Caan MWA, Majoie CBLM, Booij J, Nederveen AJ, et al. Mapping serotonergic dysfunction in MDMA (ecstasy) users using pharmacological MRI. Vol. 22, *European Neuropsychopharmacology*. 2012. p. 537–45.
59. Rodríguez-Arias M, Maldonado C, Vidal-Infer A, Guerri C, Aguilar MA, Miñarro J. Intermittent ethanol exposure increases long-lasting behavioral and neurochemical effects of MDMA in adolescent mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;218(2):429–42.
60. Mariana Angoa-Pérez, Michael J. Kanea, Nieves Herrera-Mundoa DM, Francescuttia and DMK. Effects of combined treatment with mephedrone and methamphetamine or 3,4-methylenedioxymethamphetamine on serotonin nerve endings of the hippocampus. *Life Sci*. 2014;27;(97(1)):31–36.
61. Costa G, Simola N, Morelli M. MDMA administration during adolescence exacerbates MPTP-induced cognitive impairment and neuroinflammation in the hippocampus and prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(20):4007–18.
62. Daniel W. Curry, Matthew B. Young, Andrew N. Trana, Georges E. Daoud and LLH. Separating the agony from ecstasy: R(-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine has prosocial and therapeutic-like effects without signs of neurotoxicity in mice. *Neuropharmacology*. 2018;128:196–206.
63. Dumont GJH, Van Hasselt JGC, De Kam M, Van Gerven JMA, Touw DJ, Buitelaar JK, et al. Acute psychomotor, memory and subjective effects of MDMA and THC co-administration over time in healthy volunteers. *J Psychopharmacol*. 2011;25(4):478–89.
64. Ferreira PS, Nogueira TB, Costa VM, Branco PS, Ferreira LM, Fernandes E, et al. Neurotoxicity of «ecstasy» and its metabolites in human dopaminergic differentiated SH-SY5Y cells. *Toxicol Lett*. 2013;216(2–3):159–70.
65. Ikeda R, Igari Y, Fuchigami Y, Wada M, Kuroda N, Nakashima K. Pharmacodynamic interactions between MDMA and concomitants in MDMA tablets on extracellular dopamine and serotonin in the rat brain. *Eur J Pharmacol*. 2011;660(2–3):318–25.
66. Johansson EM, García-Gutiérrez MS, Moscoso-Castro M, Manzanares J, Valverde O. Reduced Contextual discrimination following alcohol consumption or MDMA administration in mice. *PLoS One*. 2015;10(11):1–18.
67. Mayado A, Torres E, Gutierrez-Lopez MD, Colado MI, O’Shea E. Increased interleukin-1 $\beta$  levels following low dose MDMA induces tolerance against the 5-HT neurotoxicity produced by challenge MDMA. *J Neuroinflammation*. 2011;8:1–11.
68. Nedahl M, Johansen SS, Linnet K. Postmortem Brain – Blood Ratios of Amphetamine , Cocaine , Ephedrine , MDMA and Methylphenidate. *J Anal Toxicol*. 2019;1–7.
69. Ribeiro Do Couto B, Daza-Losada M, Rodríguez-Arias M, Nadal R, Guerri C, Summavielle T, et al. Adolescent pre-exposure to ethanol and 3,4-methylenedioxymethylamphetamine (MDMA) increases conditioned rewarding effects of MDMA and drug-induced reinstatement. *Addict Biol*. 2012;17(3):588–600.
70. Robledo P. Cannabinoids , Opioids and MDMA : Neuropsychological Interactions Related to Addiction. 2010;429–39.

71. Rosas-hernandez H, Cuevas E, Lantz SM, Rice KC, Brenda M, Fantegrossi WE, et al. Methamphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) induce differential cytotoxic effects in bovine brain microvessel endothelial cells. 2017;125–30.
72. Shokry IM, Shields CJ, Callanan JJ, Ma Z, Tao R. Differential role of dose and environment in initiating and intensifying neurotoxicity caused by MDMA in rats. BMC Pharmacol Toxicol. 2019;20(1):1–13.
73. Wagner D, Adolph S, Koester P, Becker B, Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. Interactions between specific parameters of MDMA use and cognitive and psychopathological measures. Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry. 2015;58(May 2018):32–7.
74. Olango. SVGJ et al. Amphetamine Toxicity. Freebooks O, editor. STATPEARS; 2021.
75. Mohamed WMY, Ben S, Cassel J, Pereira A, Vasconcelos D, Jones BC. Pharmacology , Biochemistry and Behavior MDMA : Interactions with other psychoactive drugs. Pharmacol Biochem Behav. 2011;99(4):759–74.
76. Chen Y, Tran HTN, Saber YH, Hall FS. High ambient temperature increases the toxicity and lethality of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and methcathinone. Pharmacol Biochem Behav. 2020;192(August 2019):172912.
77. Bylund DB. Encyclopedia of Biological Chemistry (Second Edition). 2013.
78. Metman KK and LV. Encyclopedia of Movement Disorders. 2010.
79. Steinkellner T et al. Europe PMC Funders Group The ugly side of amphetamines : short- and long-term toxicity of. Biol Chem. 2011;392(0):103–15.
80. de Manuel Júdice Halpern APF e AQ. Bioquímica - Organização Molecular da Vida. LIDEL, editor.
81. Barbosa DJ, Capela JP, Oliveira JM, Silva R, Ferreira LM, Siopa F, et al. Pro-oxidant effects of Ecstasy and its metabolites in mouse brain synaptosomes. Br J Pharmacol. 2012;165(4 B):1017–33.
82. Vilhardt F. Cells in focus- Microglia: phagocyte and glia cell. Int J Biochem Cell Biol. 2005;37(1):17–21.
83. Hanisch D et al. Microglia. Metab Brain Dis. 2004;19:393–411.
84. N Vanattout-Saïffoudine RM and AH. Caffeine provokes adverse interactions with 3 , 4- ‘ ecstasy ’) and related psychostimulants : 2012;
85. Vanattou-Saïfoudine N, McNamara R, Harkin A. Caffeine provokes adverse interactions with 3,4- methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ‘ecstasy’) and related psychostimulants: Mechanisms and mediators. Br J Pharmacol. 2012;167(5):946–59.
86. Bloomfield M, Ashok AH, Volkow ND, Howes OD. The effects of  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol on the dopamine system Europe PMC Funders Group The effects of  $\Delta$  9- tetrahydrocannabinol on the dopamine system. 2016;539(May 2017):369–77.
87. mit, K., Voogt, C., Otten, R., Kleinjan, M., & Kuntsche E. No Title Why adolescents engage in

- early alcohol use: A study of drinking motives. *Exp Clin Psychopharmacol.* 30(1):73–81.
88. Zamboanga, B. L., Borsari, B., Ham, L. S., Olthuis, J. V., Van Tyne, K., & Casner HG. ionpublisPregaming in high school students: Relevance to risky drinking practices, alcohol cognitions, and the social drinking context. *Psychol Addict Behav.* 2011;25(2):340–345.
  89. Silvia Alfonso-Loeches CG. Molecular and behavioral aspects of the actions of alcohol on the adult and developing brain. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2011;Volume 48(1).
  90. Silva Rodrigues LP. *Efeitos No Feto Da Ingestão De Álcool Durante a Gravidez.* 2014;
  91. EMCDDA. *Relatório Europeu sobre Drogas 2019: Tendências e evoluções.* Observatório Europeu de Droga e da Toxicodependência. 2019. 96 p.
  92. Dias P, Moreira D. A propósito do consumo de canábis em Portugal - por uma política baseada na prevenção. *Comportamentos aditivos - Perspectivas e Desafios.* 2021. 101–106 p.
  93. Damásio A. *Ao Encontro de Espinosa - as emoções sociais e a neurologia do sentir.* Publicações Europa-América; 2005.