



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E DA SAÚDE – FACES**

**RIAN FUJITA GASTON**

**A AÇÃO DO ÊXTASE NO CORPO HUMANO E SUAS POTENCIALIDADES  
TERAPÊUTICAS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado em forma de artigo ao curso de Biomedicina do UniCEUB sob orientação do professor Dr. Felipe Nunes Bonifácio.

**Brasília- DF**

**2017**

# A FARMACOLOGIA DO ÊXTASE E SUAS POTENCIALIDADES TERAPÊUTICAS

## RESUMO

RIAN FUJITA GASTON<sup>1</sup>  
FELIPE NUNES BONIFÁCIO<sup>2</sup>

O êxtase é uma droga de amplo consumo recreacional em todo o mundo, e apresenta efeitos nocivos já conhecidos na comunidade científica, sendo principalmente metabolizado no fígado, pela ação da enzima Citocromo P450 (CYP450). O consumo de êxtase está ligado ao vício diretamente pela liberação de hormônios serotonina e dopamina ligados ao sistema de recompensa. E acredita-se que o 3,4 - dioximetileno - metanfetamina (MDMA) tenha potencial terapêutico para auxiliar no tratamento de Transtorno do Estresse pós-traumático (TEPT). O objetivo deste trabalho é elucidar os mecanismos da substância 3,4-dioximetileno-metanfetamina (MDMA), apresentando seus efeitos nocivos, e metabolismo, e principalmente demonstrar que o êxtase possui um potencial de uso terapêutico, que não é explorado pois ainda existe um preconceito da comunidade científica, em relação aos estudos do composto.

Palavras-chave: MDMA, Êxtase, Vício, Interações, Farmacocinética, Farmacodinâmica, Histórico, Terapia.

## THE PHARMACOLOGY OF ECSTASY AND ITS THERAPEUTIC POTENTIALS

### ABSTRACT

Ecstasy is a widely recreational drug worldwide and has harmful effects already known in the scientific community, being mainly metabolized in the liver by the action of the enzyme Cytochrome P450 (CYP450). Ecstasy consumption is linked to addiction directly by releasing hormones serotonin and dopamine bound to the reward system. It is believed that 3,4-dioxymethylene-methamphetamine (MDMA) has therapeutic potential to assist in the treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD). The objective of this work is to elucidate the mechanisms of 3,4-dioxymethylene-methamphetamine (MDMA), presenting its harmful effects, and metabolism, and mainly demonstrate that the ecstasy possesses a potential for therapeutic use, which is not exploited because there is still a prejudice of the scientific community, in relation to the studies of the compound.

Keywords: MDMA, Ecstasy, Addiction, Interaction, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Historic, Therapy.

---

<sup>1</sup> Estudante de Biomedicina, Faculdade de Ciências da Educação e Saúde do Centro Universitário de Brasília UniCEUB – rianfgaston.biomedicina@gmail.com

<sup>2</sup> Professor do curso de Biomedicina, Faculdade de Ciências da Educação e Saúde do Centro Universitário de Brasília UniCEUB – felipe.bonifacio@uniceub.br

## 1. INTRODUÇÃO

Segundo Xavier et al. (2008) o 3,4 - dioximetileno - metanfetamina (MDMA, êxtase) é um derivado da anfetamina e, atualmente, é uma das drogas mais populares, sendo usada amplamente em todo o mundo. Dados do estudo de Eckschmidt et al. (2013) afirmam que no Brasil cerca de 7,5% dos estudantes universitários façam uso de anfetamínicos, e nos Estados Unidos cerca de 13% dos universitários, associado ao uso de outras drogas. A substância foi sintetizada pela primeira vez em 1912, pela companhia farmacêutica alemã, Merck, e patenteada sob o nome de "Metilsafrilamina". E segundo Freudenmann et al. (2006), a substância não foi sintetizada com intenções de ser usada terapeuticamente, mas para ser uma molécula precursora de novos compostos com potenciais terapêuticos. Inicialmente, não foi sintetizada no intuito de ser usada pela empresa como um moderador de apetite, como foi descrito erroneamente muitas vezes.

**Tabela 1: Comparação entre uso de Extasê e outras drogas, entre estudantes brasileiros e estadunidenses.**

	Brasil (estudantes universitários; 18-24 anos)			Brasil (população geral; 18-24 anos)			EUA (estudantes universitários; 18-25 anos)		
	Masculino	Feminino	Total	Masculino	Feminino	Total	Masculino	Feminino	Total
ALCOOL	Prev. 2,5%-97,5%	Prev. 2,5%-97,5%	Prev. 2,5%-97,5%	Prev. 2,5-97,5%	Prev. 2,5%-97,5%	Prev. 2,5%-97,5%	Prev. 2,5%-97,5%	Prev. 2,5%-97,5%	Prev. 2,5%-97,5%
	92,0 (87,7-95,0)	87,3 (85,2-89,0)	89,3 (88,0-90,0)	83,2 (79,4-86,9)	72,6 (68,2-77,1)	78,6 (74,6-82,7)	87,8 (85,8-89,5)	89,4 (87,8-90,8)	88,6 (87,4-89,8)
TABACO E DERIVADOS	51,8 (46,6-57,0)	40,9 (36,1-46,0)	45,5 (41,7-49,0)	43,4 (38,5-48,3)	33,9 (29,2-38,6)	39,5 (34,6-44,3)	75,2 (72,9-77,3)	65,1 (62,0-68,0)	69,8 (67,7-71,9)
MACONHA/HAXIXE/ SKANK	34,5 (29,0-40,0)	21,4 (17,3-26,0)	26,9 (22,9-31,0)	21,8 (17,7-25,9)	12,6 (9,3-15,9)	17,0 (13,3-20,7)	55,4 (53,0-57,8)	50,7 (48,3-53,1)	52,9 (51,2-54,6)
INALANTESE SOLVENTES	25,4 (19,9-32,0)	18,8 (16,1-22,0)	21,6 (18,2-25,0)	14,5 (11,0-18,0)	7,5 (4,9-10,2)	10,8 (7,7-13,9)	13,2 (11,7-14,9)	9,5 (8,2-11,0)	11,3 (10,2-12,4)
COCAINA (pó)	7,1 (5,2-10,0)	4,0 (2,7-6,0)	5,3 (4,4-6,0)	5,3 (3,1-7,5)	2,8 (1,2-4,4)	4,2 (2,2-6,2)	15,7 (13,6-18,1)	13,6 (11,9-15,4)	14,6 (13,1-16,1)
MERLA	0,4 (0,1-1,0)	0,4 (0,1-1,0)	0,4 (0,2-1,0)	1,4 (0,2-2,5)	0,2 (*)	0,6 (*)	-	-	-
GRAX	0,4 (0,2-1,0)	0,1 (0,1-0,4)	0,3 (0,1-1,0)	1,1 (0,1-2,1)	0,5 (*)	0,9 (*)	2,1 (1,5-2,9)	1,6 (1,1-2,2)	1,8 (1,4-2,3)
ALUCOGENOS	10,0 (7,9-13,0)	6,3 (4,8-8,0)	7,9 (6,4-10,0)	1,6 (0,4-2,9)	1,9 (0,5-3,3)	1,9 (0,5-3,2)	21,4 (19,4-23,6)	17,7 (15,8-19,7)	19,4 (17,8-21,2)
CETAMINA*	0,7 (0,2-2,0)	1,2 (0,2-5,0)	1,0 (0,2-4,0)	-	-	-	2,6 (1,8-3,7)	1,7 (1,1-2,5)	2,1 (1,6-2,7)
CHA DE ARAÚCA	1,0 (0,4-2,0)	0,8 (0,3-2,0)	0,9 (0,6-1,0)	-	-	-	-	-	-
ECSTASY	9,7 (7,0-13,0)	5,9 (4,4-8,0)	7,5 (5,9-10,0)	-	-	-	13,0 (11,3-14,9)	13,5 (12,0-15,2)	13,3 (12,1-14,6)
ESTERÓIDES ANABOLIZANTES	4,1 (2,5-7,0)	0,3 (0,1-1,0)	1,9 (1,2-3,0)	3,2 (1,4-4,9)	0,1 (*)	1,6 (0,3-2,8)	-	-	-
TRANQUILIZANTES ANSOLÍTICOS	6,7 (4,6-10,0)	10,5 (8,6-13,0)	8,9 (7,3-11,0)	2,6 (1,0-4,2)	6,1 (3,7-8,4)	4,7 (2,6-6,8)	13,1 (11,6-14,8)	12,8 (11,2-14,6)	12,9 (11,8-14,1)
SEDATIVOS OU BARBITÓICOS	0,7 (0,3-2,0)	1,5 (1,0-2,0)	1,1 (0,8-2,0)	0,2 (*)	0,6 (*)	0,4 (*)	1,9 (1,3-2,8)	1,3 (0,9-1,9)	1,6 (1,2-2,1)
ANALGÉSICOS OPIÁCEOS	3,0 (1,5-5,0)	5,7 (4,0-8,0)	4,6 (3,3-6,0)	0,9 (0,0-1,8)	2,0 (0,6-3,4)	1,6 (0,3-3,8)	-	-	-
XANOPES A BASE DE CODEINA	1,4 (0,7-3,0)	2,9 (1,2-7,0)	2,3 (1,0-5,0)	1,5 (0,3-2,7)	2,2 (0,7-3,6)	1,7 (0,4-2,9)	-	-	-
ANTICOLINÉRGICOS	0,5 (0,2-1,0)	1,0 (0,5-2,0)	0,8 (0,4-2,0)	1,3 (0,2-2,5)	0,4 (*)	0,9 (*)	-	-	-
HEROINA	0,2 (0,1-0,7)	0,0 (0,0-0,06)	0,1 (0,0-0,3)	0,1 (*)	0,0	0,1 (*)	1,6 (1,0-2,6)	1,2 (0,8-1,9)	1,4 (1,0-2,0)
ANETAMINICOS	7,0 (4,6-11,0)	12,1 (10,3-14,0)	10,0 (7,9-12,0)	0,9 (0,0-1,9)	3,2 (1,5-5,0)	2,4 (0,9-4,0)	9,6 (8,2-11,3)	9,9 (8,6-11,5)	9,8 (8,8-10,8)
DROGAS SINTÉTICAS	2,2 (1,0-5,0)	2,1 (1,0-4,0)	2,1 (1,0-4,0)	-	-	-	-	-	-

Fonte: ECKSCHMIDT, et al. 2013.

O MDMA só teve seu efeito toxicológico avaliado em 1953, por pesquisadores da Universidade de Michigan, em conjunto com outros compostos similares, dentro de um programa de pesquisa militar, que tinha como objetivo o desenvolvimento de novos agentes biológicos (PENTNEY, 2001). Somente em 1976, o MDMA foi utilizado com fins terapêuticos. Mais precisamente, a substância foi utilizada como droga auxiliar em um tratamento psiquiátrico, pelo psicoterapeuta americano, Dr. Leo Zeff. Nesta mesma época, outro pesquisador, Dr. Alexander Shulgin, que era farmacologista e químico, ficou conhecido como o padrao do êxtase, por ter sintetizado, testado, e pela primeira vez, descrito os efeitos psicoativos da droga nos humanos (SHULGIN, 1978). Esses dois pesquisadores foram os primeiros a defender o MDMA como um auxiliar de grande valor para psicoterapia. A substância passou a ser proibida no Reino Unido em 1977, passando a ser ilegal a posse, venda, ou distribuição (CAPELA et al., 2009).

Antes de se difundir nas ruas como droga ilícita, a substância se popularizou entre os psicoterapeutas particulares. Motivados pelos primeiros relatos feitos por Shulgin, a respeito de sua utilidade terapêutica, esses pesquisadores passaram a utilizar o MDMA, de forma clínica, sobre o nome de ADAM. Nos Estados Unidos, ainda em 1980, seu uso recreacional foi vulgarizado, passando a ser utilizada como uma droga divertida e boa para dançar. Passou então a ser vendida por traficantes sob o nome de êxtase, com propósitos comerciais (PENTNEY, 2001). Em 1985, os Estados Unidos classificaram o êxtase como substância proibida, e sem reconhecimento de uso clínico (PENTNEY, 2001; SAUNDERS, 1993; CHECK, 2004).

A droga se popularizou por ser utilizada principalmente em clubes de dança, devido a sua capacidade de gerar "atração", desinibição, e de seu potencial de aumentar a energia (COHEN 1995; KINDLUNDH et al., 2006). Tem efeitos psicoestimulantes, entre 20 e 60 minutos após a ingestão de doses moderadas (75 a 100 mg), que pode persistir por até 4 horas.

No Brasil, o êxtase é considerado uma substância de uso proscrito, definido pela Portaria n.º 344, de 12 de maio de 1998, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, do Ministério da Saúde, que aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial (BRASIL, 1998). É principalmente administrada por via oral, sendo apresentada sob as formas farmacêuticas de comprimidos ou cápsulas (XAVIER et al., 2008).

Segundo alguns estudos, o uso prolongado da substância pode provocar depressão, ansiedade e agressividade, além de alterações cognitivas como perda da timidez, impulsividade, perda de memória e distúrbios alimentares (COHEN, 1995; KINDLUNDH et al., 2006). É importante avaliar o comportamento das funções reguladas por dopamina e serotonina na ingestão compulsiva de MDMA, para compreender como ele atua nos mecanismos e dependência (KINDLUNDH et al., 2006).

Para se ter um melhor entendimento a dependência à substância foi dividida em três estágios: compulsão e intoxicação, retirada e afeto negativo, e por último, preocupação e antecipação (KOOB et al., 2010). Cada um desses estágios tem associação com circuitos neurobiológicos específicos e características clínicas e comportamentais decorrentes desses efeitos (VOLKOW et al., 2016).

Todas as drogas conhecidas que causam dependência, ativam as regiões do sistema de recompensa no cérebro, de forma que aumenta os níveis de liberação da dopamina (DI CHIARA, 2002; WISE, 2008). Ao nível do receptor, estes aumentos emitem um sinal de recompensa, o qual desencadeia a aprendizagem associativa. Esse tipo de aprendizado de repetidas experiências de recompensa, é associado com os estímulos do ambiente que os precedem. Com a repetição da exposição ao sistema de recompensa os receptores de dopamina param de responder a recompensa por si própria, e começam a responder aos estímulos condicionados pelo mecanismo, de forma que se tenta prever a recompensa (SCHULTZ, 2002).

Entre os processos fisiológicos envolvidos na toxicodependência, é importante observar que recompensas saudáveis não tem o mesmo poder motivacional (alimentação, sexo), de forma que se tem necessidade de ir atrás da drogas viciantes. Porém essa é apenas uma das formas pela qual a dependência pode mudar o comportamento e a motivação. As alterações no sistema de recompensa e emocional acompanham mudanças funcionais nas regiões pré-frontal cortical, ligadas aos processos de execução de atividades (VOLKOW et al., 2016).

Em específico, a baixa resposta dos sinais da dopamina, entorpecem os circuitos de recompensas sensibilidade ao prazer que também ocorre nas regiões pré-frontais do cérebro e os circuitos associados, implicando em dificuldades para processos de execução, como autorregulação, tomada de decisão, flexibilidade na

seleção e pró atividade, capacidade de análise de relevância, e monitoração de erros (GOLDSTEIN; VOLKOW, 2011).

Fatores sociais e biológicos estão relacionados ao vício, pois apenas uma pequena parcela dos usuários de drogas se tornam dependentes, assim como nem todos tem o mesmo risco para desenvolver doenças crônicas, a vulnerabilidade das pessoas ao vício deve-se a fatores genéticos, ambientais e sociais. Esses podem ter grande influência para que pessoas as quais utilizaram apenas uma vez a droga, possa vir a manter-se como usuário até que chegue ao processo de alteração cerebral que pode caracterizar o vício (DEMERS; BOGDAN; AGRAWAL, 2014; VOLKOW; MUENKE,2012).

De acordo com o histórico exposto, sabe-se que desde que Shulgin Sintetizou a molécula de MDMA, por vários e vários anos foram realizadas pesquisas que comprovam o potencial nocivo do êxtase, tal fato gera uma barreira e prejudica a possibilidade de pesquisas voltadas para um possível uso terapêutico do composto. Visto que a algum tempo já se quebrou a barreira para realização de pesquisas com outras drogas consideradas ilícitas e que hoje já se tem comprovações do potencial terapêutico do MDMA.

A partir do descrito a cima, este trabalho teve como objetivo a apresentar da ação do Extasê no corpo humano, além dos riscos associados ao uso prolongado, de forma indiscriminada e abusiva, elucidando a possibilidade de uso terapêutico e apresentando a diferença entre o uso abusivo e terapêutico, ao mostrar que mesmo com seu uso desvirtuado para o lado recreativo, já existem estudos que indicam a possibilidade de uso terapêutico do composto.

## **2. METODOLOGIA**

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura. De acordo com Rother (2007), um artigo de revisão narrativa tem como característica ser amplo e apropriado para descrever e discutir o desenvolvimento de um assunto, a partir do ponto de vista teórico e contextual. Constituem de forma básica, uma análise da literatura publicada em livros, artigos impressos ou eletrônicos, e consiste na interpretação e análise crítica pessoal do autor. Mediante busca nas bases MEDLINE/Pubmed, Scielo e EBSCO. As

palavras chaves utilizadas para seleção dos artigos foram pesquisadas : MDMA, êxtase, vício, interações, farmacocinética, farmacodinâmica, histórico, terapia, combinadas duas a duas. Foram utilizados artigos publicados entre 1987 e 2017 em língua portuguesa e inglesa.

### **3. DESENVOLVIMENTO**

#### **3.1. Toxicocinética**

A principal via de administração do êxtase é a oral, sendo mais comum sua administração sob a forma de comprimidos ou cápsulas (LATORRE et al., 2000). A substância é amplamente distribuída por todo o organismo dos mamíferos, tem facilidade para atravessar membranas biológicas, bem como a barreira hematoencefálica (MASCARÓ et al., 1991).

Segundo Schmid et al. (2016) os polimorfismos do citocromo (CYP) 2D6, estão envolvidos no metabolismo de MDMA, o polimorfismo influencia nos efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos do Ecstasy. Em até 3 horas após a administração da droga, foi encontrada atividade alterada da CYP2D6 (durante a absorção e distribuição da droga), porém depois das 3 horas ( quando começa a eliminação) os níveis se estabilizam.

O MDMA possui tempo de meia-vida plasmática de aproximadamente 7,6 horas e, quando acontece a intoxicação, será necessária a eliminação completa no tempo de 6 a 8 meia-vidas para que o composto seja completamente eliminado. Sendo uma concentração de 8mg/L considerada intoxicação grave, e necessário um intervalo de 24horas para que os níveis plasmáticos diminuam para 1mg/L, produzindo menos efeitos tóxicos (FERIGOLO et al., 2003). O MDMA é dependente parcialmente de metabolismo hepático, e tem cerca de 65% da dose eliminada por excreção renal (XAVIER et al., 2008)

Estudos realizados avaliaram que para a farmacocinética do MDMA em doses controladas. Após em média 1,5 a 3 horas após a administração do MDMA por via oral ele atinge a concentração máxima (Cmax). Ao se realizar uma avaliação sobre a



administração de diferentes doses ( 50, 75, 100, 125, e 150 mg), pode-se perceber que a Cmax, e a área abaixo da curva (AUC) aumentam conforme a dose aumenta, porém ao se fazer a administração da dose de 150mg os parâmetros não aumentam de forma proporcional as outras doses, o que pode implicar em uma farmacocinética não-linear (LATORRE et al., 2000). Além disso percebeu-se que ao aplicar a dose de 150mg, tem-se parâmetros ainda mais desproporcionais, e acredita-se que essa desproporção se deve a capacidade do MDMA de autoinibir seu metabolismo (FARRÉ et al., 2004).

Vizeli e Liechti (2017), caracterizaram como dose segura uma concentração de 125mg, para os homens, e 100mg para as mulheres, isso porque as mulheres tinham maior chance de apresentar alguns efeitos adversos, pois a taxa de metabolismo é diferente em cada sexo. Porém dizem não sugerirem isso como uma dose para se utilizar na psicoterapia em ambientes médicos.

O MDMA afeta as funções dos sistemas nervoso central e periférico (SNC e SNP), atuando principalmente no sistema monoaminérgico. Ainda que não se tenha estudos em primatas ou humanos, já foram realizados estudos em laboratórios animais, principalmente em ratos, comprovando que o MDMA é um agonista monoaminérgico (SCHMIDT et al., 1987). Em estudos mais recentes também foi mostrado a interação do MDMA com os transportadores de monoamina, o que estimula a liberação não exocitótica de serotonina, dopamina e noraepinefrina (BERGER et al., 1992; CRESPI et al., 1997).

Variados fatores farmacocinéticos tem influência na suscetibilidade interindividual ao MDMA, sendo eles absorção, distribuição e eliminação(CAPELA et al., 2009; CARVALHO et al., 2012).

O metabolismo da MDMA é realizado principalmente no fígado. Sua via de metabolização inclui O-desmetileno para 3,4-dihidroximetanfetamina (HHMA). Sua regulação é feita pelo Citocromo p450 (CYP450) enzima CYP2D6, contudo existem outras enzimas envolvidas, como a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, e CYP3A4 (MEYER et al., 2008; CAPELA et al.,2009). De acordo com Capela et al. (2009), em taxas mais baixas, a N- desmetilação do MDMA ocorre principalmente pela ação da CYP2B6, e transformado em 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA). E segundo Schwaninger et al. (2011), o MDA é O-desmetileno mais a frente em 3,4-dihidroxianfetamina (HHA) e por fim é metilado pela COMT em 4-hidroxi-3-metoxianfetamina (HMA), estas são as principais excretas metabólicas do MDMA principalmente glucuronido ou sulfato

conjugados. Enquanto o HHMA e o HHA são catecol metabolitos, que podem gerar ortoquinonas reativas e assim produzir espécies reativas de oxigênio e nitrogênios que geram dano celular (MONKS et al.,2004; CAPELA et al.,2009).

A CYP2D6, principal enzima envolvida no metabolismo e na relação de toxicidade do MDMA, apresenta variação de polimorfismos genéticos que lhe conferem atividade altamente variável, de acordo com o genótipo. Isso inclui diferenças para cada indivíduo, de diferentes origens étnicas. Sendo possível classificar os tipos de atividade em 4 grupos. Os grupos são metabolizador ultrarrápido, aqueles que apresentam alta atividade da enzima e metabolizam rapidamente o MDMA, metabolizador extenso tem atividade da enzima ligeiramente aumentada e metaboliza os compostos um pouco mais rápido que o normal, metabolizador intermediário apresenta atividade normal da enzima que metaboliza no tempo esperado para o metabolismo do composto, e mau-metabolizador o qual apresenta baixa atividade da enzima e tem metabolização mais lenta dos compostos (ZHOU et al., 2009).

Foi sugerido por Tucker et al. (1994), que pessoas consideradas mal metabolizadoras são mais propensas a apresentarem os efeitos agudos da administração de MDMA. Também foi sugerido por Tucker et al. (1994), e por Capela et al. (2009), que a deficiência na enzima pode acarretar prejuízos na eliminação da substância. Dessa forma, pode ocorrer o acúmulo da substância no organismo, aumentando os riscos de alguns sinais clínicos e principalmente, tóxicos, como hipertermia, hipertensão, taquicardia, convulsões, síndrome da serotonina e rabdomiólise.

Estudos de intervenção humana, com 9 participantes considerados metabolizadores extensos, e 1 mau-metabolizador, demonstraram que a curva de concentração máxima é maior nos mau-metabolizadores, quando comparadas aos extensos, sugerindo um maior risco de efeitos agudos da toxicidade do MDMA. Também foi observado pequeno aumento na temperatura corporal de todos os participantes, sendo um aumento maior observado no mau metabolizador, comparado aos considerados metabolizadores extensos (LATORRE et al., 2005).

De acordo com Rietjens et al. (2012), ainda se faz necessário a realização de estudos com amostras mais amplas, para que se tenha dados confiáveis e possa avaliar mais profundamente o papel da CYP2D6 na toxicidade induzida por MDMA. Porém, os estudos publicados até hoje indicam

que a função da CYP2D6 não tem relação moderada com a toxicidade aguda do MDMA.

Além de metabolizada pela CYP2D6, o MDMA tem potencial de inibir sua atividade (HEYDARI et al., 2004; ANTOLINO-LOBO et al., 2010). Em estudos *in vitro*, com o CYP2D6 inibido, o fígado humano tem diminuição da formação de HHMA em até 75% (MEYER et al., 2008). Em estudos *in vivo*, o MDMA também inibiu seu próprio metabolismo (O'MATHÚNA et al., 2008). De acordo com Farré et al. (2004), em um estudo clínico o êxtase foi administrado em duas doses sucessivas, com um intervalo entre as doses de 24 horas. Após a segunda dose, a concentração de MDMA e 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA), se encontraram aumentadas quando comparadas à primeira dose, e a curva de concentração máxima de MDMA aumentou 30 e 75%, respectivamente. Para o MDA, a curva de concentração máxima aumentou 40 e 65%, respectivamente. Isso mostra que a concentração dos compostos foi maior do que o esperado para sua acumulação, sugerindo uma inibição metabólica da O-desmetilação. Além disso, os efeitos adversos, como pressão sanguínea e batimentos cardíacos aumentados, são ligeiramente maiores após a segunda dose.

Um estudo clínico demonstrou que a inibição da CYP2D6 é rápida após a administração de uma dose de 1,5 mg/kg de MDMA, e tem uma recuperação lenta dentro de um período aproximado de 10 dias (O'MATHÚNA et al., 2008). De acordo com Rietjens et al. (2012) isso indica que o uso recreacional pode elevar a atividade da CYP2D6 em indivíduos metabolizadores extensos, para níveis próximos a de um mau-metabolizador. Sugere-se que, em usuários frequentes, a atividade da CYP2D6 pode ser comprometida permanentemente, devido ao seu tempo de meia vida de aproximadamente 2 dias, levando a altas concentrações de MDMA no organismo, e aumentando os riscos de toxicidade aguda.

Além da CYP2D6, existem outras enzimas envolvidas no metabolismo de êxtase, como por exemplo, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 e CYP3A4 (KRETH et al., 2000; MEYER et al., 2008). É sabido que a baixa atividade da CYP2D6 pode induzir as outras enzimas a realizarem uma compensação

metabólica, levando elas a terem maior significância no metabolismo de MDMA. Além das enzimas do citocromo P450, o MDMA tem influência sobre a catecol-O-metiltransferase (COMT), glutationa-S-transferase (GST), sulfotransferas (SULT) e uridina difosfo (UDP) – glucuronosiltransferase (UGT) (RIETJENS et al., 2012).

A COMT tem papel de metabolizar os metabolitos catecol, além de estar envolvida com a inativação metabólica de catecolaminas endógenas, como dopamina (DA) e noraepinefrina (NE), liberadas na exposição ao MDMA (LUNDSTRÖM et al., 1995; MÄNNISTÖ; KAAKKOLA, 1999). Sua atividade diminuída resulta em acúmulo de HHMA e HHA, aumentando a toxicidade de MDMA, pela produção de ortoquinonas (CAPETA et al., 2009).

A GST catalisa a conjugação dos compostos eletrofílicos com glutationa (GSH), e tem um papel importante na desintoxicação das espécies reativas formada pelo estresse oxidativo. Existem polimorfismos da GST descritos os quais apresentam aumento ou diminuição da atividade (DALY, 2003; GINSBERG et al., 2009).

A SULT irá catalisar a conjugação de sulfato, sendo de catecol metabolitos de MDMA (HHMA e HHA), além das catecolaminas endógenas DA e NE, as quais tem liberação após a administração do MDMA (CAPETA et al., 2009). As enzimas da superfamília UGT, são responsáveis por outra via da fase II, conhecida por glucuronidação. Elas catalisam a transferência do ácido glucurônico com base em ação do co-substrato UDP-ácido glucurônico para o substrato (RIETJENS et al., 2012).

### **3.2. Toxicodinâmica**

Não totalmente esclarecido seus mecanismos de ação, acredita-se que o MDMA atua em diferentes sítios de neurotransmissores, sendo eles os neurônios serotoninérgicos, aqueles que estão mais suscetíveis, e os dopaminérgicos (Souza et al., 2003). De acordo com Green et al. (1996), além

da ação nos dois neurotransmissores, o MDMA tem ação sobre a termorregulação, a partir da ação da noradrenalina. E segundo La Torre (2004), sua administração ocasiona aumento nos níveis sanguíneos de vários hormônios, como cortisol, prolactina, hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), deidroepiandrosterona e hormônio antidiurético (ADH). O êxtase promove grande liberação de serotonina, seguida de uma grande baixa, antes que retorne ao nível basal (GREEN et al., 2003).

No organismo o MDMA tem ação farmacodinâmica em vários locais com uma série de efeitos, por exemplo, no cérebro, fígado e sistema imune. Mesmo com mecanismos não totalmente esclarecidos, a hepatotoxicidade induzida pelo MDMA se caracteriza por uma grande variedade de manifestações clínicas, desde lesão hepática assintomática, até insuficiência hepática aguda ameaçando a vida (CARVALHO et al., 2010). Boyle e Connor (2010), sugerem que a ação imunossupressora do MDMA, apresentam evidências pré-clínicas da relação do MDMA com a redução de resistência a infecções.

Atualmente o foco de estudo está nas diferenças interindividuais que o MDMA pode induzir no cérebro. O cérebro como uma rede de sistemas de neurotransmissores as quais executam o trabalho complexo. As diferenças interindividuais nestes neurotransmissores tem relação direta com a resposta de cada indivíduo ao uso da droga (RIETJENS et al., 2012).

A Exposição ao êxtase, eleva a o nível de vários neurotransmissores no cérebro. O mais conhecido é o aumento agudo de 5-HT (serotonina) logo em sequência a exposição a droga (KEHR et al., 2011). O que tem como causa provável a inibição e reversão do transportador de recaptção de 5-HT (SERT) (CRESPI et al., 1997; VERRICO et al., 2007). A SERT é mediadora da recaptção de de 5-HT na sinapse, e desempenha papel importante na neurotransmissão serotonérgica. Além disso interfere no transportador vesicular de monoamina (VMAT) (MLINAR ; CORRADETTI, 2003). A qual de acordo com Sanchez et al. (2001), está envolvida no armazenamento de 5-HT, através do transporte vesicular de 5-HT no citosol.

Somados aos efeitos serotonérgicos, o MDMA também induz a liberação de Noraepinefrina (NE), devido a inibição e reversão do transportador de NE

(NET). Ocasionalmente um aumento de NE, após a exposição. Em uma menor escala, o MDMA também inibe o transportador de DA (DAT) e induz o DAT reverso, aumentando o nível de DA cerebral (VERRICO et al., 2007).

### **3.3. Efeitos associados a Toxicidade e Exposição**

Estudos que relatam os efeitos tóxicos provocados pelo Extêse apresentam resultados semelhantes (GREEN et al., 2003). Entre os efeitos temos principalmente aqueles neuropsiquiátricos agudos que incluem alteração na percepção do tempo e na percepção visual, autoconfiança, empatia, diminuição da defesa e agressão seguida de aumento da interação social. Existem relatos de aumento da energia emocional e física, acredita-se que devido a características psicoestimulantes da droga. Em curto prazo, os usuários apresentam quadro de euforia, insônia, fadiga, humor deprimido e diminuição da ansiedade (XAVIER et al., 2008). E de acordo com Siegel (1986), outros efeitos apresentados no sistema nervoso central são de alteração na capacidade cognitiva, comportamento bizarro, bem como psicoses e alucinações. Esses efeitos de mudanças na percepção e alucinações costumam ocorrer somente para intoxicação com altas doses (maior que 300mg).

De acordo com Ferigolo et al. (2003), é possível observar nos usuários de MDMA indiscriminado, riscos elevados de desenvolvimento de distúrbios patológicos, classificados como Agudos ( nas primeiras 24 horas após o uso), subagudos (24 horas a 1 mês depois da ingestão) e crônicos (após meses). E ainda de acordo com Xavier et al. (2008), entre as complicações agudas, as mais frequentes são, insônias, flashbacks, transtornos de pânico e psicoses, enquanto as subagudas mais frequentes são, depressão, náuseas, ansiedade e irritabilidade. Enquanto as principais complicações crônicas são, transtornos de pânico, psicoses, depressão e distúrbios de memória. Schifano (2000), fala também que existem efeitos neurológicos de curto prazo, sendo eles hemorragia intracranial, ou infarto cerebral.

### **3.4. Potencialidade de uso terapêutico**

De acordo com Shulgin e Nichols (1978), quando foi feita a primeira descrição dos efeitos do MDMA em humanos, foi notado que eram produzidos estados de consciência alterados com toques de emoção e sensualidade, facilmente controlados. Foi observado que este derivado da anfetamina poderia ser muito positivo com seus efeitos agudos, e sugeriu-se a utilização dele para uso terapêutico (SHULGIN, 1986; HOLLAND, 2001).

Desde que se descobriu o potencial tóxico do MDMA, em meados de 1990, vários estudos surgiram tentando demonstrar a toxicidade e os riscos relacionados ao seu uso sem pensar nas possibilidades terapêuticas. Porém, existem muitas crenças errôneas em relação ao uso do êxtase, que giram em torno de estudos falhos (AMOROSO, 2015).

De acordo com Amoroso (2015), os estudos que exploram esses efeitos em humanos devem ser lidos com cautela, porque possuem falhas metodológicas. Isso porque a maioria emprega métodos não aleatórios e utilizam metodologias retrospectivas, as quais apresentam vieses inerentes sendo difícil realizar o controle do fármaco utilizado, do poli fármaco, pureza e de distúrbios mentais já preexistentes, sendo recrutados para participar dos estudos, usuários de drogas pesadas, frequentadores de raves. Além de terem foco para pesquisa dos efeitos neurotóxicos enquanto se ignorava as possibilidades de aplicações clínicas.

Como dito por Cole (2014), a maior evidência de que existe um viés sistemático nas publicações sobre o MDMA, é o fato de que quase não existe publicações que falhem em demonstrar os efeitos nocivos. Existe uma grande dificuldade para se publicar estudos que mostrem os resultados diferentes do esperado, ou seja, que não encontrem os efeitos nocivos do êxtase, dessa forma os pesquisadores deixam de tentar fazer publicações que mostrem esses resultados. Em lógica, significa que a literatura é tendenciosa em favor de resultados positivos, ou seja, aqueles que dizem, êxtase é perigoso.



Pode-se dizer que o princípio do estudo científico é a capacidade de replicação do estudo, ou seja, a metodologia usada tem que ser replicável de forma que se alcancem objetivos semelhantes. Porém, replicações de estudos que avaliem os efeitos a longo prazo do uso de êxtase em humanos, são inexistentes (COLE, 2014).

Foi relatado por Parrott (2013) uma lista extensa dos efeitos neurocognitivos provindos do uso de êxtase, os quais incluem: falha de memória, aumento da cognição, níveis reduzidos de transportadores de serotonina no córtex cerebral, insônia, e outros comportamentos e problemas psiquiátricos.

O êxtase pode ser considerada mais seguro que todos os outros psicodélicos, tem uma ação curta, onde seus efeitos primários duram aproximadamente 4 horas. Além disso é raro que ocasione interferência para as funções cognitivas e perceptivas, em contrapartida geralmente produz um sentimento caloroso, emocionalmente fundamentado, reduz o medo e a defensividade, e gera uma auto-aceitação, sendo ideal para o uso de TEPT (DOBLIN, 2002).

Por outro lado Mithoefer et al. (2011) aborda a finalização do primeiro teste de psicoterapia assistida para tratamento de estresse pós-traumático (TEPT) com uso do MDMA, utilizando-se aleatoriamente de placebo e controle, em um estudo duplo cego, em 20 participantes os quais apresentaram grande efeito. Todos os participantes do estudo se apresentaram como resistentes ao tratamento tradicional para TEPT. Após uma sessão de 8 horas os participantes permaneceram nas instalações para garantir a sua segurança em relação a administração de droga, e o suporte necessário. O grupo apresentou responsividade de 100%, sendo que após 2 meses de tratamento 16 dos 20 participantes já não apresentavam os critérios para TEPT.

Outro estudo realizado com a psicoterapia assistida com MDMA feito por Oehen et al. (2012), sendo o segundo estudo realizado desde a proibição do uso da droga. Foram recrutados 12 voluntários resistentes aos tratamentos convencionais par TEPT, e utilizou um modelo similar ao de Milthoefer. Com a diferença de um grupo placebo, o qual receberia uma dose muito baixa de

MDMA (25mg), e o grupo de tratamento recebeu uma dose de 125mg. Foi observado que o grupo tratado teve uma redução de 23,5% na *Clinician Administered PTSD Scale* (CAPS), que avalia o nível de TEPT, variando de 0, até 4, porém os pesquisadores concluíram que não era significativa a melhora. Sendo refutada por Chabrol (2013), que afirmou não ser a avaliação apropriada devido a baixa população do estudo.

Porém ambos os estudos, Milthoefer e Oehen, demonstraram melhoras para os critérios de TEPT, sendo resultados impressionantes. Agora é necessário avançar mais os estudos e concluir pesquisas em populações maiores (AMOROSO, 2015).

Foi sugerido por Holland (2001), que poderia ser útil para o tratamento de esquizofrenia, baseado em três casos de esquizofrenicos que utilizaram o êxtase recreativamente em contextos sociais, e relataram por email que se sentiam mais abertos para conversar e socializar com as pessoas, sem nenhuma das neuroses que antes os incomodavam, apenas de forma temporária. E diz que não acredita ser a cura para tal doença, mas pode mostrar uma nova perspectiva que pode ser utilizada.

Estudos para a psicoterapia de TEPT com MDMA já estão encerrando a fase 2, e já se tem planos para iniciar a fase 3 em várias localidades no ano de 2018, e estima-se que até 2021, já se tenha aprovação para utilizar o MDMA como substância prescrita para o complemento do tratamento de TEPT. Estamos entrando em uma nova era da psicofarmacologia, onde as drogas psicotrópicas podem vir a ser associadas as psicoterapias convencionais afim de melhorar o tratamento (SESSA, 2017).

Muitos estudos indicam que o MDMA, afeta o metabolismo de serotonina e diminui a concentração de 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) no líquido cefalorraquidiano (STANLEY et al., 1985). Porém existem estudos que não conseguem vincular tais fatores as mudanças psicológica comportamentais ou de uso prolongado do MDMA (AMOROSO, 2015).

Um estudo realizado por Back-Madruga et al. (2003), foram recrutados 22 usuários de êxtase indiscriminado e foi feita a comparação com 28

controles, sendo realizado uma bateria de testes neuropsicológicos e não foi encontrado diferenças significativas. Contudo foi relatado que aqueles usuários mais pesados de êxtase apresentaram pontuações mais baixas para a memória não verbal, que está relacionada a memorização de imagens. Ainda que possa estar relacionado a um tipo de personalidade impulsiva e que procura por drogas, e não ao uso da droga em si. Talvez seja intuitivo que os estudos sobre a ação tóxica do MDMA no cérebro deva ser estudado em animais, porém esses métodos possuem limitações inerentes aos modelos.

Existe um grande número de falhas metodológicas nos estudos que avaliam os efeitos de longo prazo do uso de êxtase em seres humanos. Estes são: intoxicação durante o teste, efeitos secundários do uso de drogas no momento do teste, privação de sono, quebra do ritmo circadiano, deficiências nutricionais, problemas psiquiátricos (pré-mórbidos), dose utilizada, e o uso indevido da polissubstância. Apesar de ser de consenso que esses fatores afetam a interpretação dos dados em relação a estudos de deficiências funcionais em usuários de êxtase, eles quase nunca são abordados. Se torna impossível determinar precisamente, qual o impacto do MDMA em usuários, sem abordar e pensar na resolução das falhas metodológicas (COLE, 2014).

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O êxtase é uma substância considerada de uso ilícito, porém já se tem evidências e estudos clínicos que comprovam seu potencial para ao menos ser auxiliar a terapia, principalmente em relação a TEPT, existem teorias pouco fundamentadas do potencial para o uso em outras psicopatologias, e acredita-se que muitas substâncias psicodélicas, possam ter aplicações clínicas. Mas no que se restringe ao êxtase, já existem evidências da aprovação para estudos de fase 3, onde se tem uma maior população para o estudo.

Dessa forma, está sendo quebrada a barreira para os estudos e aplicações clínicas do MDMA, assim como já aconteceu com outras substâncias consideradas ilícitas. O estudo desses compostos, sem o preconceito sobre seu uso atual, pode ser benéfico para a sociedade, pois

constitui uma ampla variedade de compostos utilizados para recreação. E que pouco se sabe sobre, os quais podem conter potenciais terapêuticos ainda desconhecidos. Para o êxtase em 2018 já deve iniciar a fase 3 de pesquisa, e poderá, finalmente, após anos sendo ignorado seu potencial clínico, ser utilizado para beneficiar a humanidade. Como já citadas as falhas metodológicas das pesquisas com êxtase, pode-se dizer que muitos estudos sobre seu poder nocivo deveriam ser desconsiderados, o que será comprovado em estudos com populações maiores durante a fase 3.

Mesmo que as substâncias sejam ilícitas, após um estudo pré-clínico o qual foi realizado e não demonstrou nenhuma citotoxicidade, não se vê razão para impedir estudos sobre essas substâncias. Esses estudos não tem finalidade de legalizar ou defender o consumo de drogas irrestritamente e para fins recreativos. Mas sim para que se realmente entenda completamente os compostos os quais hoje ainda são poucos estudados por resistência da comunidade científica.

Em suma, o campo das drogas ilícitas tem grande potencial para as pesquisas, visto que muitas delas são ignoradas pela ciência e seus mecanismos não são completamente elucidados. Ao cria-se uma nova perspectiva em relação a esses compostos, a ciência pode gerar novos recursos ainda desconhecidos para futuros tratamentos.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMOROSO, T. The Psychopharmacology of  $\pm$ 3,4-Methylenedioxymethamphetamine and its Role in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. **Journal Of Psychoactive Drugs**, California v. 47, n. 5, p.337-344, Oct. 2015.

ANTOLINO-LOBO, I. et al. Differential Roles of Phase I and Phase II Enzymes in 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-Induced Cytotoxicity. **Drug Metabolism And Disposition**, Bethesda, v. 38, n. 7, p.1105-1112, Apr. 2010.

BACK-MADRUGA, C. et al. Neuropsychological Effects of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA or Ecstasy) in Recreational Users. **The Clinical Neuropsychologist (neuropsychology, Development And Cognition: Section D)**, Lisse, v. 17, n. 4, p.446-459, Nov. 2003.

BERGER U. V.; GU X.F.; AZMITIA E. C. The substituted amphetamines 3,4-methylenedioxymethamphetamine, methamphetamine, p-chloroamphetamine and fenfluramine induce 5- hydroxytryptamine release via a common mechanism blocked by fluoxetine and cocaine. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 215, n. 2-3, p. 153–160, May 1992

CAPELA, J. P. et al. Molecular and Cellular Mechanisms of Ecstasy-Induced Neurotoxicity: An Overview. **Molecular Neurobiology**, Clifton, v. 39, n. 3, p.210-271, Apr. 2009.

CARVALHO, M. et al. Mechanisms underlying the hepatotoxic effects of ecstasy. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, Milan, v. 11, n. 5, p. 476–495, Aug. 2010.

CARVALHO, M. et al. Toxicity of amphetamines: an update. **Archives Of Toxicology**, Berlin, v. 86, n. 8, p.1167-1231, Mar. 2012.

CHABROL, H. et al. MDMA assisted psychotherapy found to have a large effect for chronic post-traumatic stress disorder. **Journal Of Psychopharmacology**, Oxford, v. 27, n. 9, p.865-866, Sep. 2013.

CHECK, E. Psychedelic drugs: The ups and downs of ecstasy. **Nature**, London, v. 429, n. 6988, p.126-128, May. 2004.

COHEN, R. S. Subjective reports on the effects of the MDMA ('ecstasy') experience in humans. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, Oxford, v. 19, n. 7, p. 1137-1145, Nov. 1995

COLE, J. C. MDMA and the "Ecstasy Paradigm". **Journal Of Psychoactive Drugs**, California, v. 46, n. 1, p.44-56, jan. 2014.

CRESPI, D.; MENNINI, T.; GOBBI, M. Carrier-dependent and Ca<sup>2+</sup>-dependent 5-HT and dopamine release induced by (+)-amphetamine, 3,4-methylenedioxy-

methamphetamine, p-chloroamphetamine and (+)-fenfluramine. **British Journal Of Pharmacology, Oxford**, v. 121, n. 8, p.1735-1743, 14 Aug. 1997.

DALY, A. K. Pharmacogenetics of the major polymorphic metabolizing enzymes. **Fundamental And Clinical Pharmacology**, Paris, v. 17, n. 1, p.27-41, Feb. 2003.

DEMERS, C. H.; BOGDAN R.; AGRAWAL A. The genetics, neurogenetics and pharmacogenetics of addiction. **Current behavioral neuroscience reports**, Switzerland, v. 1, n. 1, p. 33-44, Mar. 2014.

CHIARA, G. di. Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. **Behavioural Brain Research**, Amsterdam, v. 137, n. 1-2, p.75-114, Dec. 2002.

DOBLIN, Rick. A Clinical Plan for MDMA (Ecstasy) in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD): Partnering with the FDA. **Journal Of Psychoactive Drugs**, California, v. 34, n. 2, p.185-194, Jun. 2002.

ECKSCHMIDT, F.; ANDRADE, A. G. de; OLIVEIRA, L. G. de. Comparação do uso de drogas entre universitários brasileiros, norte-americanos e jovens da população geral brasileira. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro , v. 62, n. 3, p. 199-207, Sep. 2013

FARRÉ, M. et al. Repeated doses administration of MDMA in humans: pharmacological effects and pharmacokinetics. **Psychopharmacology**, Berlin, v. 173, n. 3-4, p.364-375, Apr. 2004.

FERIGOLO, M. et al. Ecstasy intoxication: the toxicological basis for treatment. **Revista do Hospital das Clínicas**, São Paulo v. 58, n. 6, p.332-341, 2003.

FREUDENMANN, R. W. et al The origin of MDMA (ecstasy) revisited: the true story reconstructed from the original documents. **Addiction**, Oxford , v. 101, n. 9, p.1241-1245, Sep. 2006.

GINSBERG, G. et al. Genetic Polymorphism in Glutathione Transferases (GST): Population Distribution of GSTM1, T1, and P1 Conjugating Activity. **Journal Of Toxicology And Environmental Health, Part B**, Washington, v. 12, n. 5-6, p.389-439, Oct. 2009.

GOLDSTEIN, R. Z.; VOLKOW, N. D. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. **Nature Review Neuroscience**, London, v. 12, n. 11, p. 652-669, Nov. 2011

GREEN, A. R.; CROSS, A. J.; GOODWIN, G. M.. Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "Ecstasy"). **Psychopharmacology**, Berlin , v. 119, n. 3, p.247-260, Jun. 1996.

GREEN, A. R. The Pharmacology and Clinical Pharmacology of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA),. **Pharmacological Reviews**, Baltimore, v. 55, n. 3, p.463-508, Jul. 2003.

HEYDARI, A. et al. Mechanism-based inactivation of CYP2D6 by methylenedioxymethamphetamine. **Drug Metabolism And Disposition**, Bethesda, v. 32, n. 11, p.1213-1217, Aug. 2004

HOLLAND **Ecstasy: the complete guide**. Park Street Press, Rochester, 2001

KEHR, J. et al. Mephedrone, compared with MDMA (ecstasy) and amphetamine, rapidly increases both dopamine and 5-HT levels in nucleus accumbens of awake rats. **British Journal Of Pharmacology**, London, v. 164, n. 8, p.1949-1958, 21 Nov. 2011.

A KINDLUNDHOGBERG,; SVENNINGSSON, P.; SCHIOTH, H. Quantitative mapping shows that serotonin rather than dopamine receptor mRNA expressions are affected after repeated intermittent administration of MDMA in rat brain. **Neuropharmacology**, Oxford, v. 51, n. 4, p.838-847, Sep. 2006.

KOOB, G. F.; VOLKOW, N. D. Neurocircuitry of addiction. **American College of Neuropsychopharmacology**, New York, v. 35, n. 1, p. 217-238, Jan. 2010

LATORRE, R. et al. Non-linear pharmacokinetics of MDMA ('ecstasy') in humans. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, Oxford, v. 49, n. 2, p.104-109, Apr. 2002.

LATORRE, R. et al. Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism and disposition. **Therapeutic Drug Monitoring**, Maryland v. 26, n. 2, p. 137-144, Apr. 2004

LATORRE, R. et al. MDMA (ecstasy) pharmacokinetics in a CYP2D6 poor metaboliser and in nine CYP2D6 extensive metabolisers. **European Journal Of Clinical Pharmacology**, Berlin, v. 61, n. 7, p.551-554, 23 Jul. 2005.

MÄNNISTÖ, P. T.; KAAKKOLA, S. . Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. **Pharmacological Reviews**, Baltimore, v. 51, n. 4, p. 593-628, Dec. 1999

MASCARÓ, B. I. et al. MDMA "Extasis": Revisión y puesta al día. **Revista Española de Drogodependencias**, Valência v. 16, n. 2, p. 91-101, 1991

MEYER, M. R. ; PETERS, F. T.; MAURER, H. H. The Role of Human Hepatic Cytochrome P450 Isozymes in the Metabolism of Racemic 3,4-Methylenedioxyethylamphetamine and Its Single Enantiomers. **Drug Metabolism And Disposition**, Maryland, v. 37, n. 6, p.1152-1156, Mar. 2009.

MITHOEFER, M. C et al. The safety and efficacy of  $\pm$ 3,4-methylenedioxyethylamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. **Journal Of Psychopharmacology**, Oxford, v. 25, n. 4, p.439-452, Apr. 2011.

MLINAR, B. ; CORRADETTI, R. Endogenous 5-HT, released by MDMA through serotonin transporter- and secretory vesicle-dependent mechanisms, reduces hippocampal excitatory synaptic transmission by preferential activation of 5-

HT1B receptors located on CA1 pyramidal neurons. **European Journal Of Neuroscience**, Oxford, v. 18, n. 6, p.1559-1571, Sep. 2003.

MONKS T. J. et al. The role of metabolism in 3,4-(+)-methylenedioxyamphetamine and 3,4-(+)-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) toxicity. **Therapeutic Drug Monitoring**, Maryland, v. 26, n. p. 132–136, Apr. 2004

OEHEN, P. et al. A randomized, controlled pilot study of MDMA (±3,4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). **Journal Of Psychopharmacology**, Oxford, v. 27, n. 1, p.40-52, Jan. 2013.

O'MATHÜNA, B. et al. The Consequences of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine Induced CYP2D6 Inhibition in Humans. **Journal Of Clinical Psychopharmacology**, Baltimore, v. 28, n. 5, p.523-529, Oct. 2008.

PENTNEY, A. R.. An Exploration of the History and Controversies Surrounding MDMA and MDA. **Journal Of Psychoactive Drugs**, California, v. 33, n. 3, p. 213-221, Sep. 2001.

RIETJENS, S. J. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): interindividual differences due to polymorphisms and drug–drug interactions. **Critical Reviews In Toxicology**, London, v. 42, n. 10, p.854-876, Oct. 2012.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta paulista de enfermagem**, São Paulo , v. 20, n. 2, p. 5-6, Jun. 2007.

SANCHEZ, V et al. The mechanisms involved in the long-lasting neuroprotective effect of fluoxetine against MDMA ('ecstasy')-induced degeneration of 5-HT nerve endings in rat brain. **British Journal Of Pharmacology**, Oxford, v. 134, n. 1, p.46-57, Sep. 2001.

SAUNDERS, N. **E for ecstasy**. Liz Heron, Saunders, May 1993.

SCHMID, Y. et al. CYP2D6 function moderates the pharmacokinetics and pharmacodynamics of 3,4-methylene-dioxymethamphetamine in a controlled study in healthy individuals. **Pharmacogenetics and Genomics**, Hagerstown, v. 26, n. 8, p. 387-401, Aug. 2016.

SCHMIDT C. J. et al . In vitro and in vivo neurochemical effects of methylenedioxymethamphetamine on striatal monoaminergic systems in the rat brain. **Biochemical Pharmacology**, Oxford, v. 36, n. 5p. 747–755, Mar. 1987.

SCHULTZ W. Getting formal with dopamine and reward. **Neuron**, Cambridge, v. 10, n. 2, p. 241-263, Oct. 2002.

SESSA, B. MDMA and PTSD treatment. **Neuroscience Letters**, Amsterdam, v. 649, p.176-180, May 2017.

SHULGIN A. T. N. de, **Characterization of three new psychotomimetics**, Pergamon. 1978.



SOUZA L. M. V. et al. Revisão toxicológica e tratamento da intoxicação pelo êxtase. **Revista Neurociências**, v. 11, n. 1, p. 18-22, 2003.

STANLEY, Michael; TRASKMAN-BENDZ, Lil; DOROVINI-ZIS, Katrina. Correlations between aminergic metabolites simultaneously obtained from human CSF and brain. **Life Sciences**, Nova York, v. 37, n. 14, p.1279-1286, Oct. 1985.

TUCKER G. T. et al. . The demethylenation of methylenedioxyamphetamine (“ecstasy”) by debrisoquine hydroxylase (CYP2D6). **Biochemical Pharmacology**, Oxford, v. 47, n. 7,p. 1151–1156, Mar. 1994.

VERRICO, C. D.; MILLER, G. M.; MADRAS, B. K.. MDMA (Ecstasy) and human dopamine, norepinephrine, and serotonin transporters: implications for MDMA-induced neurotoxicity and treatment. **Psychopharmacology**, Berlin, v. 189, n. 4, p.489-503, Oct. 2005.

VOLKOW, N. D.; KOOB, G. F.; MCLELLAN, A. T. Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. **New England Journal Of Medicine**, Boston, v. 374, n. 4, p.363-371, Jan. 2016.

VOLKOW N. D.; MUENKE M. The genetics of addiction. **Human Genetics**, Berlin, v. 131, n. 6, p. 773-777, Jun. 2012.

WISE R.A. Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on. **Neurotoxicity Society**, Amsterdam, v. 14, n. 2-3, p. 169-183, Oct. 2008.

XAVIER, C. A. C. et al. Êxtase (MDMA): efeitos farmacológicos e tóxicos, mecanismo de ação e abordagem clínica. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo , v. 35, n. 3, p. 96-103, 2008.

ZHOU, S. F. ; LIU, J. P.; CHOWBAY, B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. **Drug Metabolism Reviews**, London, v. 41, n. 2, p.89-295, May 2009.