Revista
Portuguesa
de
Psicossomática

"Ice" e "Ecstasy": Os estimulantes do final do milénio. Perspectivas Clínica e Experimental[1]

Joana Gomes da Silva*, Maria Amélia Tavares**

Resumo

O consumo de análogos metilados da anfetamina – metanfetamina/"ice" e 3,4-metilenedioximetanfetamina/"ecstasy" - tem tido considerável aumento nos últimos anos na população dos adultos jovens. Neste trabalho, referem-se os aspectos histórico e epidemiológico do consumo de metanfetamina e 3,4-metilenedioximetanfetamina, o metabolismo e os efeitos neuroquímicos, comportamentais, patológicos e teratogénicos associados à exposição a estes psicoestimulantes, quer em situações clínicas, quer experimentais. A utilização repetida destas drogas por uma população muito jovem, fundamenta a preocupação relativa aos efeitos a longo prazo, não só para os consumidores mas também para os seus descendentes.

Palavras-chave: *Metanfetamina, MDMA, 3,4-metilenedioximetanfetamina, "Ecstasy", Serotonina, Dopamina, Efeitos sistémicos, Efeitos centrais.*

INTRODUÇÃO

A anfetamina e seus análogos são substâncias com a capacidade de produzir sentimentos ou sensações aprazíveis naqueles que as utilizam, sendo classificadas como drogas de abuso ("drugs of abuse") psicoestimulantes[1-3]. Os efeitos psicoestimulantes das anfetaminas assemelham-se aos provocados pela cocaína e traduzem-se por uma reacção de tipo orgasmático, violenta e imediata ("rush" ou "flash"), desencadeada durante o consumo, seguida de excitação física e psíquica[4]. Os efeitos físicos incluem, entre outros, bronco-dilatação, hipertermia, taquicardia, trismus, náusea, ataxia, hipersudorese, mialgias, insónia e anorexia[3-5]. Psiquicamente, são descritos vários efeitos, designadamente aumento da acuidade mental e melhoria do humor, diminuição da fadiga e sensação (subjectiva) de aumento da energia e força muscular, autoconfiança e euforia, a que se segue sensação de cansaço. O "rush" é a sensação procurada pelos anfetaminómanos que, numa fase de consumo compulsivo, não ingerem alimentos, têm ausência de sono, e desenvolvem um quadro de-

[1] Este trabalho foi subsidiado pelo projecto PECS/C/SAU/87/95, pelo programa de Financiamento Plurianual do IBMC e pela BD9279/96 atribuída a Joana Gomes da Silva.

pressivo, que pode evoluir para um quadro psicótico irreversível, semelhante ao da esquizofrenia paranóide[3-5].

O consumo de análogos da anfetamina aumentou de modo significativo nos últimos anos, especialmente nas formas de metanfetamina (MA, "ice") e 3,4-metilenedioximetanfetamina (MDMA, "ecstasy"). As evidências clínicas e experimentais da toxicidade da anfetamina e seus análogos, aliadas à recente popularização do consumo nas camadas jovens da população, especialmente na fase reprodutiva, impõem que se proceda à análise da situação, no que respeita aos análogos da anfetamina mais consumidos, i.e., a MA e a MDMA.

PERSPECTIVA HISTÓRICA E EPIDEMIOLÓGICA

As propriedades estimulantes das fenilisopropilaminas, grupo que inclui a efedrina, a anfetamina e seus análogos, são desde há muito conhecidas. Há cerca de 5 milénios, as propriedades estimulantes da efedrina, alcalóide extraído da *Ephedra vulgaris* ("ma huang"), eram reconhecidas e descritas pela medicina chinesa[5,6]. No fim do século XIX, os efeitos da utilização da efedrina em asmáticos levaram à popularização da sua prescrição no mundo ocidental e à crescente utilização e procura desta substância; levantou-se então o problema de possível escassez da oferta de *Ephedra vulgaris* no mercado. Esta hipótese levou ao desenvolvimento de várias linhas de investigação com o

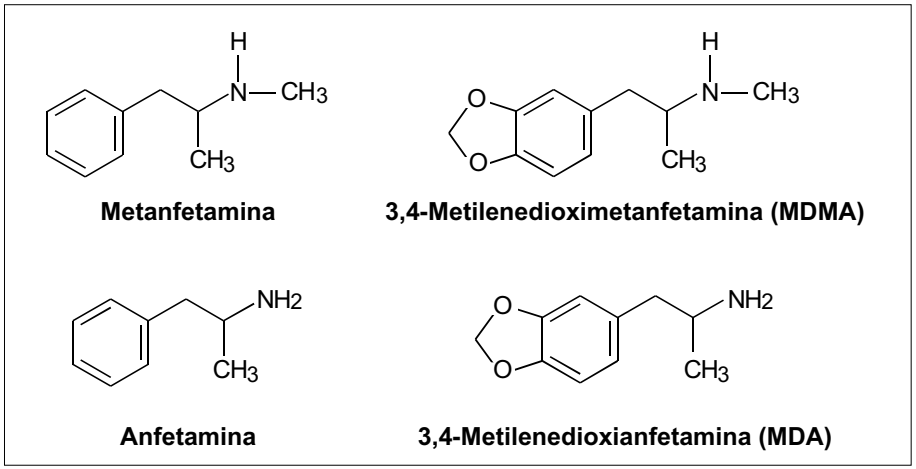

Fig. 1 - Estrutura química da anfetamina e de alguns dos seus análogos metilados: metanfetamina (MA), MDMA e MDA.

objectivo de sintetizar laboratorialmente a efedrina. Em meados dos anos 30, Gordon Alles [4] tentou sintetizar efedrina a partir da d-anfetamina (Figura 1), substância previamente sintetizada (final do século XIX) [5]. As tentativas de Alles foram infrutíferas, mas este reconheceu as propriedades estimulantes da d-anfetamina que testou em animais de laboratório e, posteriormente, em si próprio. Paralelamente, no Japão, Ogata tentou também a síntese de efedrina, mas com resultados diferentes: obteve hidrocloreto de d-fenilisopropilmetilamina, ou MA (Figura 1), um análogo metilado da anfetamina, com acção psicoestimulante mais potente do que a da anfetamina [5].

A partir de 1932, a anfetamina e seus análogos (MA, d,l-anfetamina) começaram a substituir a efedrina como broncodilatadores (Methedrine©, Hiropon©, Benzedrine© e outros) revelando-se eficazes descongestionantes nasais. A gama de aplicações passou a incluir o tratamento de convulsões e da esquizofrenia, sobredosagens de barbitúricos, tabagismo, esclerose múltipla, miastenia, lesões cerebrais, enxaqueca, urticária, enjôo, dismenorreia, cólica ureteral, colite e falta de desejo sexual[5,6]. Nos anos 40, as anfetaminas eram também usadas para tratar a dependência da morfina (!)[7]. Durante a II Guerra Mundial foram distribuídas doses de anfetaminas quer às tropas Japonesas, quer às dos Aliados, para aumentar a resistência, o desempenho e estado de alerta dos soldados. No final, o excedente de produção foi colocado à disposição da população civil e só em meados dos anos 40 surgiram disposições legais limitando a distribuição deste psicoestimulante. Entretanto, a anfetamina continuava a ser comercializada sob várias formas acessível aos "anfetaminómanos".

Nos anos 50, condutores de longo curso e estudantes em época de exames utilizavam anfetaminas, numa perspectiva mais funcional do que recreativa[8]. As características anorexiantes destas substâncias levaram à sua prescrição em dietas de emagrecimento, bem como no tratamento da fadiga e depressão. Divulgadas as suas propriedades estimulantes, a anfetamina começou a ser consumida em grande escala, sobretudo nos Estados Unidos, no Reino Unido e nos países do Norte da Europa, principalmente com fins recreativos. O abuso de anfetaminas, em fase de consumo compulsivo, foi estimado em cerca de 30 g/dia [8].

Desde o final da década de 50, a progressiva substituição da anfetamina por outras substâncias, levou à queda da produção legal, mas a produção ilegal inundou o mercado. Desde os anos 70, a produção ilegal de MA foi assegurada recorrendo a diversos reagentes – fenil-2-propanona (P2P), ácido fenilacético, anidrido acético e acetato de sódio, metilamina, folha de alumínio, cloreto de mercúrio, dietileter e isopropanol, cristais de iodo e, mais recentemente (-)efedrina ou (+)pseudoefedrina, em processos cujo resultado final é uma mistura racémica de qualidade variável, no respeitante à potência dos efeitos, e

dependente dos contaminantes, que podem *per se* ter forte efeito tóxico ou mesmo estimulante[5,7,9]. Nestes processos de síntese, os contaminantes estão presentes e influenciam o produto final (por exemplo, mercúrio e 2-fenilmetil-fenetilamina são contaminantes tóxicos), embora este facto tenha sido alvo de pouca atenção[9-11].

A síntese de MDMA foi patenteada no início do século (em 1915), mas só na passada década surgiu interesse por esta substância, que começou por ser empregue em psicofarmacoterapia para reduzir a ansiedade e atitudes de defesa (para revisão, ver [12]). O uso recreativo desta droga cresceu nos últimos dez anos, associado a "acid-house parties" que, tendo surgido em Ibiza, se disseminaram para os países do Centro e Norte da Europa. A composição dos comprimidos, inicialmente correspondendo de facto a MDMA, adulterou-se com a generalização do consumo e o aumento da procura. A análise de vários tipos de comprimidos de "ecstasy" ("dove", "rhubarb and custard", "strawberry milkshake", "white lighting") revelou a presença de vários contaminantes e/ou substâncias psicoactivas [13]. Nalguns destes comprimidos (C) foi detectada a presença, conjunta ou isolada, de MDMA (2-105 mg/C), cafeína (0,02-39 mg/C), anfetamina (até 0,8 mg/C), MA (até 1,8 mg/C), 3,4-metilenedioxietanfetamina (MDEA, 94-125 mg/C), paracetamol (55-216 mg/C) e também de cetamina (185-197 mg/C) [13]. Esta última substância é um antagonista dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) cujos efeitos colaterais consistem, entre outros, em alucinações, "sonhos vívidos" e delírio, sintomas que lembram vários aspectos de síndromos psicóticos [14]. Neste contexto, é evidente a imprevisibilidade dos efeitos decorrentes do consumo de comprimidos de "ecstasy", uma vez que a sua composição é extremamente heterogénea.

No início dos anos 80, a utilização ilícita de "ice" (forma cristalizada de hidrocloreto de MA) difundiu-se nos países do sudeste asiático, a partir do país de síntese, o Japão. O reforço do combate à produção levou à transferência dos laboratórios para a Coreia, que actualmente é o maior produtor mundial. A produção de "ice" era inicialmente destinada a Taiwan (Formosa), Japão e Filipinas; deste último país, passou para o Hawai, e no fim dos anos 80 espalhou-se aos Estados Unidos, especialmente a partir do Oregon e Califórnia (Los Angeles). Em 1990, a DEA (Drug Enforcement Administration) encerrou, só na Califórnia, 7 laboratórios; em 1997, foram encerrados em Los Angeles 52 laboratórios. Durante vários anos o consumo de "ice" manteve-se em níveis reduzidos, mas recrudesceu significativamente a partir de 1994, sendo agora considerado um grave problema de saúde pública nos EUA [5, 7].

Na Europa, até aos anos 80, o abuso de anfetamina e seus análogos era raro, com a excepção, já mencionada, dos países nórdicos e do Reino Unido. Entretanto, no final da década de 80 e nos anos 90, vários países europeus relataram o aumento da popularidade das anfetaminas e do

"ecstasy" nas camadas jovens da população, associada à frequência de discotecas e festas, explorando as suas características estimulantes e de indução de euforia. Dados de 1997, do *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA) [15], mostram que cerca de 10% da população inglesa com 15-16 anos admitem já ter experimentado anfetaminas (Quadro 1). Na Comunidade Europeia, na faixa etária dos 18-20 anos, estes valores oscilam entre 3-4% e 9--10% da população; as mais altas frequências de experimentação de "ecstasy" encontram-se na Bélgica, Holanda, Espanha e Reino Unido. Estes valores podem ser melhor interpretados sabendo que, na mesma pesquisa, entre 5-8% e 11-16% (dependendo do país) da população adulta da Comunidade Europeia admite ter consumido uma droga de uso ilícito, mas que quando se consideram apenas os adultos jovens, a percentagem sobe para 10-20%.

O aumento da mortalidade associada ao consumo destas drogas tem atraído a atenção dos meios de comunicação social. Em 1993, o grupo das anfetaminas era responsável, nos Estados Unidos, por 7,7% das mortes relacionadas com consumo de drogas[17]; destas, 341 estavam ligadas ao

Quadro 1 - **Prevalência do consumo de anfetaminas (pelo menos uma vez na vida), em estudantes de 15-16 anos de países europeus, em pesquisas alargadas nas escolas (a, b)**

Países	*Ano*	*Qualquer droga ilícita*	*Anfetaminas*	*"Ecstasy"*
Áustria	1994	9,9	-	-
Bélgica	1994	-	4(e)	4-5(e)
Dinamarca	1995	-	2	1.5
Espanha	1994	22,1	3,5	2,9
Finlândia	1995	5,5	0,5(e)	0,2(e)
França	1993	15,3	2,5	-
Grécia	1993	4,5	4	-
Holanda	1992	-	3,3	5,2(e)
Luxemburgo	1992	15	10,6	0,9
Portugal	1995	4,7	-	
Reino Unido	1994	33,3	10	4
	1995	37	>10	>4(e)
Suécia	1995	5,8	0,4	0,4
	1996	7,5	0,6	0,5

(a) adaptado das referências 15 e 16; (b) As metodologias seguidas variam, pelo que não é lícita a comparação directa dos resultados; (e) valor estimado

consumo de MA, enquanto que 3566 mortes foram causadas por consumo de cocaína.

Embora os valores divulgados pareçam sugerir que a exposição à MA e MDMA não apresenta grande risco mortal, uma vez que o consumo é estimado em vários milhões de doses e o número de mortes é inferior ao da heroína, a preocupação mantém-se no que se refere a possível morbilidade a longo prazo decorrente do uso repetido da droga por uma população muito jovem. Em 1995, a EMCDDA[16] recomendava como área de interesse prioritário o esclarecimento da natureza, causa e extensão dos riscos inerentes ao consumo de drogas, dada a necessidade de obter informação mais sistemática, que permita o adequado planeamento das respostas, no contexto comunitário europeu.

MODO DE ACÇÃO E METABOLISMO DA METANFETAMINA E MDMA

As anfetaminas são substâncias lipofílicas que atravessam facilmente os tecidos, incluindo a barreira hemato-encefálica, e os seus efeitos são detectáveis alguns segundos após a administração endovenosa (i.v.) [2]. A inalação leva a condensação nos pulmões, rápida entrada na corrente sanguínea, e daí a passagem para o cérebro e outros orgãos-alvo. A eliminação da anfetamina do plasma implica a acção de enzimas de distribuição e actividade relativamente limitadas [2,18], o que resulta numa semi-vida longa, quando comparada, por exemplo, com a da cocaína.

A anfetamina e seus análogos (MA, MDMA, fenfluramina e outros), embora tenham efeito psicoestimulante comum, produzem efeitos neuroquímicos e funcionais distintos[19].

Os efeitos produzidos pelas anfetaminas têm uma componente enantioselectiva: o isómero d-MA ou (+)MA é cerca de 5 vezes mais potente do que o isómero l-MA ou (-)MA, na sua acção sobre o sistema nervoso central (SNC) [20]; relativamente ao sulfato de anfetamina e à MDMA, estudos experimentais no rato verificaram que, nas duas drogas, o isómero d- também produz efeito mais marcado e duradouro sobre a actividade neuronial do SNC, do que o isómero l- [21-23].

A MA pode ser consumida sob diversas formas: ingerida, injectada, fumada ou inalada ("snifada"); contudo, a MA pode ser fumada independentemente do tamanho dos seus cristais, já que tem ponto de fusão entre 170-175°C [24]. As vias de administração preferenciais são a intravenosa ou oral, ao contrário da imagem gerada pelos meios de comunicação social, de que o "ice" é preferencialmente fumado [25]. Os cristais de MA são solúveis em água, álcool, clorofórmio e fréon, o que facilita a administração i.v.. A MDMA ("ecstasy") é consumida quase exclusivamente por via oral.

No Homem, foi estudada a inalação de MA (30mg MA-HCl, testada em 6 adultos do sexo masculino, com contacto prévio com anfetaminas)[26],

verificando-se que esta substância é detectável no plasma menos de 4 minutos após o início da exposição. Os níveis de MA no plasma aumentam até 2 horas após a exposição, mantêm-se elevados durante 2 horas, e diminuem progressivamente ao longo das 48 horas seguintes.

A ingestão de MA não parece ter grande efeito sobre os seus níveis metabólicos nem sobre os valores sanguíneos; a concentração de MA na saliva parece ser muito mais elevada do que no plasma[27], e os valores permanecem detectáveis cerca de 48 horas[28]. Por outro lado, Suzuki et al[29] mediram a concentração de MA em 25 consumidores e detectaram níveis de MA no cabelo (73% dos casos), nas unhas (65%) e no suor (50%); a MA foi detectada na saliva apenas em 16% dos sujeitos, pelo que esta não parece poder constituir uma referência muito fiável para a detecção da presença desta substância.

Sabe-se ainda que há marcadas variações entre diferentes espécies animais no metabolismo da MA [30,31]: a principal reacção no rato é a hidroxilação aromática, na cobaia é a desmetilação seguida de desaminação, no cão é a desaminação em d-anfetamina, enquanto no Homem grande parte da droga é excretada sem alteração. No Homem, o tempo de semi-vida da MA é longo, cerca de 11 a 12 horas, e esta substância é eliminada do sangue de vários modos:

- cerca de 20% perde o grupo metilo ligado ao azoto terminal, formando vários derivados da anfetamina e efedrina que são também psicoactivos[30]. Estes compostos sofrem desaminação, hidroxilação e conjugação. A presença de anfetamina na detecção física confirma a utilização da (+)MA, pois só quantidades muito restritas de (-)MA são convertidas deste modo, e a efedrina e compostos relacionados não seguem esta via[32-34];
- entre 35 e 45% da MA, na forma original, é excretada pelo rim, ao longo de alguns dias[35]. Se a urina é ácida, a excreção renal sobe até aos 75%, mas se for básica, este valor desce até cerca de 2%[3, 36];
- outros metabolitos, como a 4-hidroxiMA (cerca de 15%), norefedrina e 4-hidroxinorefedrina são também eliminados pelo rim[31].

Shindler et al[37] avaliaram os mecanismos farmacológicos dos efeitos cardíacos da MA-HCl, usando o macaco (*Saimiri sciureus*, 8 machos adultos) como modelo animal. Nas doses estudadas, a administração i.v. de MA aumentou a pressão sanguínea, com efeitos distintos sobre o ritmo cardíaco: 0,1-0,3 mg/kg provocaram taquicardia, enquanto 1-3 mg/kg levaram a bradicardia. Os autores verificaram que os efeitos taquicardizantes da MA são mediados por α1-adrenoceptores e os efeitos pressores via α1-adrenoceptores; os efeitos cardiovasculares envolvem também mecanismos dopaminérgicos (DA), nomeadamente agindo a nível dos receptores D1 e D2, efeito também verificado no rato[38]. Estudos experimentais no rato

e no coelho indicam que os efeitos cardiovasculares da MDMA e anfetamina são mediados por mecanismos simpatomiméticos semelhantes[39]. No rato adulto (Sprague-Dawley, macho), a administração de MA (20 mg MA-HCl/kg/dia, durante 10 dias, por via intraperitoneal) não provocou alterações detectáveis no metabolismo das arteríolas cerebrais, nomeadamente nas localizadas no núcleo caudado, área tegmental ventral (ATV) e substância negra (SN)[40]. Estes resultados estão de acordo com observações prévias de que o aumento do fluxo sanguíneo cerebral induzido pela anfetamina não é modulado prioritariamente por catecolaminas (dopamina (DA), adrenalina (E), noradrenalina (NE)) [41].

Usando a ovelha como modelo animal para avaliar os efeitos da exposição à MA na gravidez, Burchfield *et al* [42] verificaram que esta substância (MA, 0,6 e 1,2 mg/kg, i.v.) atravessa a placenta 30 segundos após a administração. A mais longa semi-vida de eliminação fetal leva a que, 2 horas após a administração, a concentração de MA no feto seja superior à da mãe em vários tecidos analisados: pulmões, placenta, rim, intestino, fígado, cérebro e coração. Também se registou aumento da pressão sanguínea na mãe (54-63%) e no feto (20-34%), enquanto que a saturação da oxi-hemoglobina e o pH arterial do feto diminuíram. Os autores consideraram que os efeitos detectados sugeriam que o consumo de MA na gravidez poderia alterar o desenvolvimento do feto[42].

EFEITOS COMPORTAMENTAIS

No Homem, os efeitos da anfetamina e seus análogos têm marcada expressão a nível comportamental[3,43]; esses efeitos têm vindo a ser mimetizados em vários modelos animais, sobretudo no macaco e no rato (para revisão, ver [44,45]), tendo sido identificadas algumas alterações como diminuição da ingestão de alimento, diminuição da actividade em animais hiperactivos e desenvolvimento de estereotipias (para revisão, ver[44]). Neste contexto, verificou-se que a administração repetida de MA no macaco produz alterações comportamentais típicas, semelhantes às da anfetamina, tais como hiperactividade e aumento da agressividade, acompanhadas por diminuição de peso[46]. Sabe-se que, no rato, a exposição crónica a anfetaminas resulta na diminuição do efeito anoréctico (tolerância) e no agravamento dos efeitos hiperlocomotores (sensibilização ou tolerância reversa) [2,47].

No Homem, estas alterações incluem, numa primeira fase de estimulação comportamental, aumento da actividade de locomoção, da comunicação (e eventualmente da irritabilidade) e do interesse sexual; encontra-se taquicardia, hiperreflexia, boca seca, e midríase; podem surgir palpitações e tremor dos membros, o discurso passar de rápido a arrastado; pode ocorrer ataxia, cefaleias e náusea; com o tempo, surge sensação de fadiga, sintomas depressivos e tonturas, seguindo-se usualmente uma fase de

sono, de duração anormal[2,3,8]. A administração crónica de anfetamina ou MA leva a comportamento de auto-mutilação no Homem, também reprodutível experimentalmente no rato, ratinho e macaco (para revisão, ver [48]), que se supõe estar relacionado com hiper-sensibilidade dos receptores dopaminérgicos D1[48].

Em modelos experimentais foram seleccionados alguns testes comportamentais para avaliar possíveis alterações a nível da função neuronial. Verificou-se que a administração aguda de MA provocava diminuição no consumo de bebidas açucaradas no rato (o que está relacionado com alterações funcionais a nível dos circuitos de recompensa), em animais cujos neurónios dopaminérgicos e serotoninérgicos estão intactos[49]. No macaco rhesus (3 machos adultos) verificou-se que a administração repetida e crescente de MA, durante 8 ou 14 dias, afectou o desempenho de exercícios, nomeadamente o acompanhamento de movimentos com os olhos[46], função ligada ao sistema extra-piramidal dos gânglios da base do cérebro; neste caso, as respostas correctas variaram inversamente com a dose.

EFEITOS NEUROQUÍMICOS DA MA E MDMA

Os efeitos neuroquímicos e regionais da exposição a anfetaminas dependem de vários factores, nomeadamente dose, duração da exposição, espécie tratada, idade dos sujeitos, análogo da anfetamina, via e modo de administração e história prévia de exposição/abuso de substâncias psicoactivas (para revisão ver [5, 12, 50]). Os vários paradigmas experimentais de administração da anfetamina e seus análogos (administração aguda, subcrónica e crónica, com diversos protocolos experimentais) levaram à existência duma panóplia de dados dificilmente comparáveis, referentes a efeitos da exposição a estas drogas, mantendo-se no entanto a hipótese da existência de vários síndromes de neurotoxicidade das anfetaminas. A título de exemplo, refira-se que a exposição experimental sistemática a doses elevadas de d-anfetamina produz efeitos específicos no sistema DA, em particular na via nigroestriada. Estes efeitos traduzem-se na alteração de vários marcadores da actividade dopaminérgica, como sejam, deplecção de DA e seus metabolitos no estriado, redução da actividade da tirosina hidroxílase (TH) enzima limitante da síntese da DA e de receptores DA do estriado (para revisão, ver [45]). A diminuição da recaptura da DA conduz à redução dos seus metabolitos formados pós-recaptura, o que leva à redução da actividade da monoamina oxídase[51,52], enzima que promove a degradação da DA a metabolitos inactivos. A actividade da TH aumenta[53], o que leva ao acréscimo da produção de DA bem como da sua libertação. Na administração crónica de anfetamina, o consequente aumento da DA extracelular leva a dessensibilização dos receptores pós-sinápticos, que se traduz por dimi-

nuição do número e densidade dos receptores DA; instala-se, assim, um fenómeno de tolerância, compensado por aumento na frequência de exposição à droga[2].

No caso específico da MA, os efeitos tóxicos parecem ser menos selectivos e mais graves do que os da d-anfetamina, sendo atingidos vários sistemas neurotransmissores bem como várias áreas cerebrais (para revisão, ver [50]). A MA actua, directa ou indirectamente, sobre os sistemas neurotransmissores DA, 5-HT e NE ([19], para revisão, ver [50]) e afecta a reactividade à substância P e às endorfinas[54-58]; no animal adulto, o SNC não é afectado de modo uniforme: o corpo estriado, córtex e bolbo olfactivo parecem ser mais atingidos do que o hipotálamo, núcleo accumbens (NAcc) e eminência mediana[51,54,59]. No Quadro 2 estão resumidos os efeitos neuroquímicos mais significativos da exposição repetida a doses moderadas de MA no rato, a espécie mais estudada a nível experimental, acompanhados pelas respectivas referências bibliográficas.

As primeiras descrições dos efei-

Quadro 2 -**Sinopse das referências bibliográficas relativas aos efeitos neuroquímicos mais marcantes associados à exposição repetida a doses moderadas de MA no rato.**

Efeitos neuroquímicos	*Exposição aguda*	*Exposição crónica*
Efeitos agudos (<24 horas)		
· Diminuição do conteúdo e recaptação de DA, e DOPAC e HVA secundários à deplecção da DA	19, 47, 60 - 65	47, 49, 61, 75 - 80
· Diminuição do conteúdo e recaptação de 5-HT e 5-HIIA	19, 60, 63, 66 - 69	61, 70, 77, 78
· Diminuição da actividade da TH	69 - 72	70, 82, 83
· Diminuição da actividade da triptofano hidroxílase (TrH)	67, 72 - 74	70
· Recuperação dos níveis de DA	19	
Efeitos crónicos		
· Diminuição persistente da DA, DOPAC e HVA (após recuperação inicial)	54, 60, 67, 70, 75	49, 69, 76, 77
· Diminuição persistente da actividade da TH	61, 69, 70	70, 74, 81, 86
· Diminuição persistente da 5-HT e 5-HIIA (após recuperação inicial)	69, 77	
· Diminuição persistente da actividade da TrH	67, 69, 72 - 74	70, 75, 85, 86
· Diminuição da densidade dos terminais DA	69	49, 84, 87, 88
· Diminuição da densidade dos terminais 5-HT	72	

tos da exposição aguda à MA sobre o sistema DA do SNC do rato datam já de 1973[89]; esse trabalho refere deplecção da DA do estriado 36-48 horas após a exposição e aumento da actividade da TH, com retorno aos valores normais ao fim de 48 horas. A exposição aguda à MA diminuiu a actividade desta enzima na SN dois dias após exposição, com normalização após 3 dias[90]. Trabalhos mais recentes realizados no ratinho adulto exposto de forma aguda à MA, também descreveram redução do número de terminais nervosos TH positivos na SN, 5 a 8 dias após a exposição[91], para além de diminuição dos níveis de DA no estriado. A deplecção da DA é um efeito comum na exposição à MA, observado no estriado, bolbo olfactivo, claustro, núcleo endopiriforme, amígdala, córtex entorrinal e NAcc[69,75,81,92,93]. Este efeito é heterogéneo entre as diferentes áreas: parece ser mais duradouro no estriado, NAcc e bolbo olfactivo do que na ATV e SN[94]. Fukui *et al*[95] verificaram a heterogeneidade de resposta no estriado, que Hirata *et al* caracterizaram[96]: os terminais dopaminérgicos do estriado lateral são mais atingidos do que os do medial. Pu e Vorhees[97] verificaram que os efeitos da exposição aguda à MA dependiam do estadio de desenvolvimento do animal: em ratos com 40-60 dias, provocou redução do número de terminais nervosos imunorreactivos à TH e aumento da imunorreactividade à proteína glial fibrilar acídica (GFAP) em astrócitos do caudado-putamen 3 dias após a exposição; contudo, em animais mais jovens estes efeitos não se verificaram.

A administração de dose única e elevada de MA (100 mg/kg) produz efeitos prolongados (eventualmente permanentes), destruindo os terminais DA do sistema nigroestriado, sem perda de corpos celulares da parte compacta da SN e ATV[93]. Também foi demonstrada a destruição de terminais sinápticos 5-HT[49] e a diminuição da densidade de varicosidades no córtex parietal, hipotálamo, NAcc, neostriado, globo pálido, amígdala, bolbo olfactivo, hipocampo e área pré-óptica[98]. Sete dias após a administração de dose mais moderada de MA (5 doses de 17,5 mg/kg, de 6 em 6 horas), há redução da ligação de radioligandos aos locais de captação de NE, DA e 5-HT, sendo afectado sobretudo o neurópilo, enquanto os corpos celulares são poupados[95]. A administração de dose mais moderada (37,5 ou 75 mg/kg, divididas em 4 tomas) leva à diminuição da ligação a locais de captação da DA, cuja extensão e duração depende da dose e região cerebral[99].

A TH parece ser permanentemente afectada na exposição crónica à MA; no rato adulto, a administração crónica de MA (em doses equivalentes às do consumo humano), resultou em redução da marcação da TH a longo prazo (2 meses) na ATV, parte compacta da SN, NAcc, em axónios e terminais pré-sinápticos no núcleo caudado e córtex frontal [100,101]. É de salientar a variação da distribuição da marcação nas diferentes áreas cerebrais: na ATV é uniforme em toda a

célula, enquanto na parte compacta da SN os corpos celulares são menos reactivos [101]. A heterogeneidade da resposta também se aplica ao sistema serotoninérgico. Axt e Molliver [102] verificaram que, no rato, a exposição aguda de MA provocava deplecção rápida, a curto e longo prazo, dos axónios 5-HT não-mielinizados; acresce que 30% dos animais apresentavam desinervação, com lesão das fibras amielínicas, apontando para acção selectiva numa classe de neurónios, e apenas em parte dos animais. Se bem que a MDMA seja mais potente na promoção da saída de 5--HT dos sinaptossomas [103,104], a MA também provoca deplecção dos níveis de 5-HT e seus metabolitos [69,71,74,105] e diminui a actividade da enzima limitante da síntese da 5-HT, a triptofano hidroxílase (TrH), eventualmente por acção da DA (ou de seus metabolitos) [71,106].

Recentemente, a análise necrópsica de 12 utilizadores crónicos de MA[107] revelou diminuição de vários marcadores de terminais nervosos DA (nível de DA, TH e transportador de dopamina (DAT)) em áreas do estriado, como o NAcc, caudado e putamen; os autores sugeriram que a deplecção de DA pode explicar os efeitos disfóricos da MA, enquanto a dessensibilização do DAT poderia estar subjacente à tolerância (e escalada do consumo de droga). Nos mesmos sujeitos também se verificou haver deplecção dos níveis de 5-HT nas áreas corticais de Brodmann 11 e 12, correspondentes ao córtex pré-frontal.

Trabalhos experimentais, no rato e no macaco [108-112], demonstraram que doses crónicas ou elevadas de MDMA são neurotóxicas para uma subpopulação de neurónios com terminações no prosencéfalo, e que estão associadas a alterações a longo prazo na neurotransmissão DA e 5-HT no NAcc (o que poderá ser associado, no Homem, a situações de depressão e psicopatologia). No macaco, as doses que provocam estas alterações são semelhantes às utilizadas no consumo humano [111,112].

Foi demonstrada recentemente a neurotoxicidade *in vivo* da MDMA para o Homem [113], tendo sido comprovada por tomografia de emissão de positrões ("PET scanning") a dessensibilização do transportador de 5HT em 10 de 12 áreas cerebrais estudadas em 14 consumidores crónicos de MDMA (em abstinência há pelo menos 3 semanas), quando comparados com o grupo controlo.

Tendo-se verificado a produção de metabolitos neurotóxicos da DA (6--hidroxidopamina) e da 5-HT (5,6-di--hidroxitriptamina) no cérebro de animais expostos à MA ou a MDMA foi sugerido que o "stress" oxidativo teria papel (mais ou menos) importante no desenvolvimento da neurotoxicidade da MA sobre estes sistemas neurotransmissores[68,96,114-118]. Sabe-se que aminoácidos excitatórios estão envolvidos na acção neurotóxi-ca da MA no sistema nigroestriado[94], sendo reconhecido o seu papel na hiperactividade locomotora no rato[119]; também tem sido alvo de estudo o papel da resposta hipertérmica enquanto factor subjacente à neurotoxicidade[85,118,120].

A cocaína, tal como as anfetaminas, produz activação comportamental, desencadeia estímulos característicos e auto-administração[121], e tem grande afinidade para os transportadores de noradrenalina, DA e 5-HT[72,122]. Estudos experimentais no rato (Sprague-Dawley, machos adultos) demonstraram que a injecção prévia de cocaína (20 mg/kg/dia, i.p., durante 15 dias) potencia os efeitos da MA (6,25-50 mg/kg/dia, s.c., 2 vezes/dia durante 4 dias) na deplecção a longo prazo da DA do estriado[123], levantando a hipótese de os consumidores de cocaína poderem ter maior susceptibilidade para os efeitos neurotóxicos dos análogos da anfetamina.

No rato macho adulto, a administração repetida de MA, MDMA ou veículo salino, produz efeitos distintos sobre os sistemas neurotransmissores DA e 5-HT[63]. A MA actua sobre os neurónios DA e 5-HT por acção directa ou indirecta no efluxo de glutamato, enquanto a toxicidade induzida pela MDMA, principalmente sobre os neurónios 5-HT, é mediada pelo aumento da libertação de DA[62]. Schmidt *et al* [63], por seu turno, verificaram que a libertação de DA (por acção da L-DOPA) potencia os efeitos de deplecção da 5-HT mediada pela MA. Abekawa *et al*[59] corroboraram a opinião de que o glutamato deve agir em sinergia com a DA na lesão dos neurónios DA, embora ressalvem que a sua presença não é essencial para esse dano.

Resumindo, os mecanismos subjacentes à neurotoxicidade de análogos metilados da anfetamina parecem estar dependentes de: a) produção de metabolitos neurotóxicos, envolvendo processos oxidativos; b) efeitos decorrentes da resposta hipertérmica; c) excitotoxicidade do glutamato, sendo provável que estes efeitos possam contribuir sinergisticamente para os efeitos verificados[118].

PATOLOGIA ASSOCIADA À EXPOSIÇÃO ÀS ANFETAMINAS

As primeiras mortes relacionadas com as anfetaminas surgiram poucos anos após o reconhecimento do seu consumo[7]. Sendo os orgãos-alvo o coração e o cérebro, as complicações graves assemelham-se às encontradas na cocaína, e incluem morte por arritmia súbita, enfarte, psicose e rabdomiólise[124-127]. Já em 1967, Zalis *et al*[128] descreveram no cão os efeitos da administração i.v. letal de sulfato de anfetamina (10 mg/kg), sulfato de d-anfetamina (2,5 mg/kg) ou MA-HCl (2,5-5mg/kg), relacionando o efeito letal com um estado marcadamente hipermetabólico, traduzido por hiperpirexia, acidémia láctica, acidose, choque, taquicardia, hemólise intravascular, anóxia e redução do fluxo ventricular; o exame necrópsico evidenciou a presença de fenómenos hemorrágicos generalizados, com efeito marcado no endocárdio, bem como necrose das células neuroniais dos gânglios do SNA, necrose do miocárdio e congestão vascular renal, pulmonar e hepática. É de destacar

que os efeitos patológicos eram compartilhados pelas 3 drogas.

Embora a MDMA seja geralmente considerada uma droga inofensiva, tal como a MA pode induzir reacções de toxicidade aguda que incluem a hipertermia maligna, convulsões, rabdomiólise, coagulação intravascu-lar disseminada, insuficiência renal aguda, hepatite, enfarte cerebral e morte por causa cardiovascular ([129,130], para revisão, ver[105]). No rato, a hipertermia é modulada pelos receptores 5-HT2[131], que também estão envolvidos nos efeitos neurotóxicos a curto prazo. A temperatura ambiente elevada agrava o quadro de hipertermia e a perda de água por evaporação, mas a administração de MDMA a baixa temperatura ambiente (10°C) leva à instalação de um quadro de hipotermia[132]; estes resultados sugerem que, na primeira situação, a MDMA estimula o sistema 5-HT, aumenta a taxa metabólica e a vasoconstrição periférica, aumentando perigosamente a temperatura corporal, a ponto de poder provocar a morte.

A maior parte dos casos descritos de comportamento psicótico e as cardiomiopatias são antigos, mas com o aparecimento do "ice" os relatos de toxicidade recrudesceram. Os mecanismos de acção e toxicidade da MA são partilhados por compostos estruturalmente relacionados: "ice", a fenfluramina e a fenilpropanolamina. O consumo de MA por via intranasal ou fumado foi associado à ocorrência de hipertermia[133], enfarte do miocárdio[134], cardiomiopatia associada a edema pulmonar ou choque cardiogénico[135] e morte súbita[136].

Os efeitos sobre o músculo cardíaco do rato (Wistar macho) exposto cronicamente a baixa dose de MA (1 mg/kg peso/dia, via i.p., durante 4, 8 ou 12 semanas) foram caracterizados por técnicas morfológicas, entre 1 a 4 semanas após o fim da exposição[137]. A microscopia óptica revelou a existência de hipertrofia e atrofia celulares, miólise, fibrólise, infiltração celular e sinais de degenerescência. A partir das 3 semanas após a cessação da exposição, começou a evidenciar-se recuperação do miocárdio, mesmo após a exposição mais prolongada (12 semanas). Trabalhos recentes sugerem que a protecção relativa do músculo cardíaco pode ser assegurada pela presença de "heat shock proteins" [138], proteínas que são produzidas em situação de elevação anormal da temperatura e que se pensa contribuirem para a minimização dos danos resultantes da elevação anormal da temperatura corporal (dentro de certos limites – no rato, o valor crítico parece ser 41,3° C[119]).

Iwasa *et al*[139] verificaram que a administração aguda de MA (25mg/kg, i.p.) induz morte celular por apoptose em linfócitos do timo e baço do rato, e sugeriram que este efeito deveria ser incluído na lista de efeitos da toxicidade aguda da MA. Mais recentemente, foi demonstrado que a exposição crónica à MA (coelho Japanese White, 10 mg MA/kg peso, 2 em 2 dias, 7 a 14 vezes, i.v.) induz alterações genéticas a nível do ADN, traduzidas por delecção e ampliação de "spots" e bandas [140].

Na forma fumável de "ice", o

hidrocloreto de MA cristaliza a partir de uma solução saturada, podendo o solvente ficar retido nos cristais, do que resultam diversas complicações. A inalação (por vezes associada a administração i.v.) de MA tem sido relacionada com complicações oculares, nomeadamente queratite [141], úlceras corneanas recorrentes [142], e hemorragias intraretinianas [143]; este último sinal clínico poderá estar relacionado com a estimulação noradrenérgica, subjacente à hipertensão.

EFEITOS DECORRENTES DA EXPOSIÇÃO À MA DURANTE A GESTAÇÃO

Nos Estados Unidos, estima-se que a mortalidade devida ao consumo de MA seja cerca de 1/10 da associada ao consumo de cocaína[7]. Porém, o consumo de MA parece ser superior ao da cocaína em mulheres grávidas, sobretudo fumadoras e caucasianas[136].

A observação de efeitos teratogénicos da anfetamina e seus análogos levou ao registo de eventuais efeitos decorrentes da exposição à MA durante o desenvolvimento. Em 1971, Kasirski e Tansy [144] avaliaram os efeitos teratogénicos da MA.HCl no ratinho (5 ou 10 mg/kg peso corporal/dia), entre os dias de gestação (DG) 9 a 15 e no coelho (New Zeland White, 1,5 mg/kg peso corporal/dia), entre os DG 12-15, 15-20 ou 12-30. Os fetos de ratinho foram examinados no DG 19 e a incidência de anomalias atingiu os 13,6% (10 mg/kg/dia, DG 9-15); os fetos de coelho analisados no DG 30 revelaram 12, 4 e 15,5% de incidência de anomalias, respectivamente, nos 3 períodos de exposição mencionados. As anomalias encontradas incluíam exencefalia, microftalmia, malformação de vértebras e/ou costelas, que podiam ser supranumerárias. No ratinho também foi detectada anoftalmia e fenda palatina em vários animais, e no coelho ciclopia e formações herniárias do tubo digestivo[144].

Yamamoto *et al*[145] examinaram os efeitos da exposição directa de embriões de rato Wistar a d-MA.HCl *in vitro* (DG 10,5, durante 24 horas, d-MA.HCl 0, 0,1, 0,2, 0,4, 0,6 e 0,8 mM). A viabilidade dos embriões não foi afectada, verificando-se porém que os embriões tratados com 0,4-0,8 mM MA tinham menor teor de proteína corporal, menor comprimento ("crown-rump") e menor número de sómitos. Nos grupos tratados com as doses mais elevadas de MA (0,6-0,8 mM) o diâmetro do saco vitelino era menor e mais elevada a frequência de malformações, destacando-se a ocorrência de microcefalia, malformações no tubo neural, rotação incompleta do eixo corporal e dismorfia da espinal medula; o exame histológico do tecido neuroepitelial revelou anomalias no desenvolvimento e presença de necrose[145].

No rato (Sprague-Dawley) exposto prenatalmente à d-MA foram também descritas alterações oculares [20, 146]. Estas alterações estão relacionadas com a dose e período de exposição[146]: 20 mgMA/kg/dia, entre os DG 7-12

ou DG 13-18, ocasionam, respectivamente, aumento de incidência de anoftalmia ou pregueamento da retina. No mesmo trabalho são referidas outras alterações, designadamente, diminuição do ganho de peso na gestação, aumento da mortalidade, entre os dias pós-natal 1 e 3, das crias expostas a 10 mgMA/kg/dia nos DG 13-18 ou a 20 mgMA/kg/dia nos 2 períodos considerados. A exposição mais tardia resultou em aumento da mortalidade da grávida e das crias, e diminuição do crescimento das crias, que também apresentavam atraso no desenvolvimento da locomoção. As crias expostas no período mais precoce a dose elevada de MA apresentavam perturbações a nível da memória.

Estão ainda descritas malformações cardiovasculares no pinto[147] e ratinho[148] expostos a sulfato de d-anfetamina no período pré-natal. A MA administrada prenatalmente não parece provocar malformações a este nível (para revisão, ver [20]), embora seja sabido que o coração é um dos orgãos-alvo desta droga, o que apontaria para a possibilidade de ocorrência de alterações no feto.

Num trabalho recente[149], são revistos 7 casos de morte fetal ou perinatal associados a consumo materno de MA. Os fetos, com 5 a 8 meses de gestação, e os 2 lactentes teriam aparentemente 1 mês de idade pós-natal. Nos casos em que foram recolhidas amostras de plasma do feto e da mãe, a concentração de MA era 2 a 6 vezes superior no feto. Os autores discutem a causa de morte em função dos efeitos cardiovasculares da MA na mãe (resultando em "abruptio placenta") e no feto (aumento da pressão sanguínea, diminuição do aporte de oxigénio e eventual alteração da actividade do sistema nervoso simpático).

A identificação de efeitos neurotóxicos e teratogénicos em modelos experimentais levou ao desenvolvimento de estudos de índole epidemiológica, abordando a possível ocorrência de efeitos similares nos filhos de mulheres consumidoras de MA. Oro e Dixon[150] avaliaram 104 pares mãe-filho com análise positiva da urina para a presença de MA, cocaína ou cocaína e MA, comparando-os com 45 pares sem história de consumo de droga, com etnia, idade de maternidade e cuidados pré-natais similares. As crianças dos 3 grupos com história de consumo de droga, apresentavam alterações comportamentais, caracterizadas por padrões de sono anormais, pouco apetite, tremores e hipertonia; nestes grupos, a taxa de prematuridade era mais elevada, o crescimento intra-uterino estava atrasado e o perímetro cefálico era menor, quando comparado com o grupo controlo. O grupo cocaína+MA apresentava maior número de hemorragias placentárias e a associação das duas drogas correlacionava-se negativamente com a idade de gestação, peso à nascença, comprimento e perímetro cefálico[150].

Noutro estudo, Dixon e Bejar[151] examinaram 74 recém-nascidos expostos prenatalmente à cocaína, MA ou cocaína e narcótico (grupo D), comparando-os com dois grupos de

controlo – ND – não exposto a drogas mas em risco de doença hipóxica-isquémica (n=87) e N – normal sem complicações perinatais (n=19). A incidência de anomalias intracranianas nas crianças expostas a drogas (35,1%) não diferia da encontrada no grupo ND e em ambos os grupos eram significativamente maiores do que no grupo N (5,3%). As lesões das crianças do grupo D incluíam hemorragia intraventricular, densidades ecográficas consistentes com a presença de necrose e lesões cavitárias (sobretudo nos gânglios da base, lobos frontais e estruturas da fossa posterior), e consistentes com as lesões encontradas no adulto consumidor de cocaína e MA[151].

CONCLUSÃO

Dos resultados clínicos e experimentais publicados na literatura, ressaltam as discrepâncias existentes na caracterização dos efeitos (directos ou indirectos) das drogas psicoactivas sobre o desenvolvimento. Desde 1989 têm sido realizadas numerosas investigações de índole experimental na tentativa de discriminar os efeitos destas substâncias de outros factores que, no Homem, estão sistematicamente associados ao consumo de drogas de abuso, especialmente da cocaína e anfetaminas. Estes estudos, para os quais investigadores do Instituto de Anatomia da Faculdade de Medicina do Porto deram notável contribuição[152-160], demonstraram que os psicoestimulantes afectam o desenvolvimento do SNC de roedores e do Homem, causando atraso da maturação de diferentes áreas do sistema nervoso, o que condiciona marcadas alterações da organização morfológica, neuroquímica e do funcionamento delas dependentes.

Tendo por base os trabalhos prévios de Acuff-Smith [20,146] está em desenvolvimento no Instituto de Anatomia da Faculdade de Medicina do Porto um modelo experimental que tem por objectivo avaliar no rato os efeitos da exposição pré- e neonatal ao hidrocloreto de metanfetamina, nos períodos de desenvolvimento do SNC mais susceptíveis de serem afectados[161]. A discriminação destes efeitos constituirá importante ferramenta na compreensão dos mecanismos subjacentes à dependência, tolerância e habituação a substâncias psicoactivas, conhecimento que constitui imperativo ético na conjuntura actual de consumo destas substâncias. No modelo animal desenvolvido, é possível o estabelecimento de paralelismo temporal nos períodos utilizados no modelo animal e o que se passa no Homem; em termos gerais pode considerar-se que, no rato, o desenvolvimento do SNC no período pré-natal corresponde aos dois primeiros trimestres de gestação no Homem e o período pós-natal precoce (1º mês), ao último trimestre de gestação [162].

Os objectivos destes trabalhos consistem na: (i) caracterização da expressão morfológica da acção da MA nos neurónios dopaminérgicos, pela determinação da sua distribuição topográfica e densidade em áreas muito

particulares do SNC do rato, que se sabe serem afectadas no seu desenvolvimento ontogenético por estas substâncias – o córtex cerebral e o mesencéfalo; (ii) caracterização da expressão neuroquímica dos sistemas catecolaminérgicos do SNC do rato exposto à MA, pela determinação dos níveis de monoaminas e seus metabolitos.

É possível que a alteração do microambiente das áreas do SNC ricas em neurónios dopaminérgicos, e/ou áreas de projecção destes grupos celulares possam constituir parte importante dos mecanismos subjacentes à tolerância, dependência e habituação às drogas psicoestimulantes. Apesar de, até à data, serem numerosos os trabalhos que abordam os efeitos biológicos das drogas de uso ilícito na estrutura e função do cérebro, ainda não está esclarecido qual o nível de atingimento anatómico das vias neurotransmissoras do SNC mais vulneráveis a estas substâncias.

Os resultados obtidos com este trabalho poderão contribuir para o esclarecimento de duas questões fundamentais nas áreas da Neurotoxicologia Experimental e da Neurobiologia do Desenvolvimento: *como interferem as drogas psicoactivas no microambiente dos grupos neuroniais afectando o desenvolvimento ontogenético de vias neurotransmissoras específicas e quais os mecanismos de actuação das substâncias neuroactivas no desenvolvimento dos sistemas catecolaminérgicos no SNC dos vertebrados?*

Summary

Consumption of methylated derivatives of amphetamine – methamphetamine/"ice" and 3,4-methylenedioxyme-tamphetamine/"ecstasy" – has been growing recently among young adults. In this paper, the historic and epidemiological aspects of the consumption of methamphetamine and 3,4-methylenedioxyme-tamphetamine are reviewed. Metabolism and neurochemical, behavioral, pathological and teratogenic effects associated with exposure to these psychostimulants are described, both in clinical and experimental situations. The repeated exposure to these drugs by young people supports the concern of long-term effects arising both in the consumers and their offspring.

Key-words: *Methamphetamine, MDMA, 3,4-methylenedioxyme-thamphetamine, "ecstasy", serotonin, dopamine, systemic effects, central effects.*

BIBLIOGRAFIA

1. Finnegan KT. Clinical neurotoxicological concerns on drugs of abuse. In *Neurotoxicology: Approaches and Methods*. Louis W Chang e William Slikker Jr. (ed). Academic Press 1995; 641-655.
2. Jaffe JH: Drug addiction and drug abuse. In *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. AF Goodman Gilman, TW Rall, AS Nies, P Taylor (eds.) 8ª ed, Pergamon Press 1990; 522-573.
3. McKimWA: Psychomotor stimulants. In *Drugs and Behavior. An Introduction to Behavioral Pharmacology*: William A. McKim (ed.), 2ª ed, New Jersey. Prentice Hall 1991; 201-226.

4. Hoffman BB, Lefkowitz RJ: Catecholamines and sympathomimetic drugs. In *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. AF Goodman Gilman, TW Rall, AS Nies, P Taylor (eds.) 8ª ed, Pergamon Press 1990; 187-220.
5. Cho AK: Ice: a new dosage form of a old drug. *Science* 1990; 249: 631-634.
6. Bett W: Benzedrine sulphate in clinical medicine: a survey of the literature. *Post Grad Med J* 1946; 22: 205.
7. Karch SB: Synthetic stimulants. In The Pathology of Drug Abuse, Steven B. Karch (ed.); 2ª ed, Boca Raton. *CRC Press* 1996; 199-240.
8. Hofmann FG, Hofmann AD: Central nervous system stimulants. In *Handbook on Drug and Alcohol Abuse. The Biomedical Aspects*. F.G. Hoffman (ed.). Oxford Medical Publications 1975; 223-243.
9. Cantrell TS, John B, Johnson L, et al: A study of impurities found in methamphetamine synthesized from ephedrine. *Forensic Sci Int* 1988; 39: 39--53.
10. Soine W: Contamination of clandestinely prepared drugs with synthetic by-products. *NIDA Res Mon* 1989; 95: 44-50.
11. Moore KA, Mirshahi T, Comptons DR et al: Pharmacological characterisation of BNMPA ((-benzyl-N-methylphenethylamine), an impurity of illicit methamphetamine synthesis. *Eur J Pharmacol* 1996; 311: 133-139.
12. McKenna DJ, Peroutka SJ: Neurochemistry and neurotoxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"). *J Neurochem* 1990; 54: 14-22.
13. Wolff K, Hay Awm, Sherlock K et al: Contents of "ecstasy". *Lancet* 1995; 346: 1100-1101.
14. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP et al: Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist ketamine in humans. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 199-214.
15. European Monitoring Centre for Drug Addiction (EMCDDA), 1997. In *Annual Report on the State of the Drugs Problem in the European Union*. Mike Ashton (ed).
16. European Monitoring Centre for Drug Addiction (EMCDDA), 1995. In *Annual Report on the State of the Drugs Problem in the European Union*. Mike Ashton (ed).
17. Substance abse and Mental Health Administration. Increased morbidity and mortality associated with abuse of methamphetamine – United States, 1991-1994. *Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44: 882-886.
18. Baba T, Yamada H, Oguri K et al. Participation of cytochrome P450 isozymes in N-demethylation, N-hydroxylation and aromatic hydroxylation of methamphetamine. *Xenobiotica* 1988; 18: 475-484.
19. Kuczenski R, Segal DS, Cho AK et al. Hippocampus norepinephrine, caudate dopamine and serotonin, and behavioral responses to the stereoisomers of amphetamine and methamphetamine. *J Neurosci* 1995; 15: 1308--1317.
20. Acuff-Smith KD. *Neurobehavioral, neurochemical, and ocular effects of prenatal methamphetamine exposure in rats as a function of dose and gestational stage*. Tese de Doutoramento, University of Cincinnati. 189 p., 1993.
21. Rebec GV, Groves PM. Differential effects of the optical isomers of amphetamine on neuronal activity in the reticular formation and caudate nucleus of the rat. *Brain Res* 1975; 83: 301-318.
22. Schechter MD. MDMA as a discriminative stimulus: Isomeric comparisons. *Pharmacol Biochem Behav* 1987; 27: 41-44.

23. Taylor KM, Snyder SH. Differential effects of D- and L-amphetamine on behavior and on catecholamine disposition in dopamine and norepinephrine containing neurons of rat brain. *Brain Res* 1971; 28: 295-309.
24. Sekine H, Nakahara Y. Abuse of smoking methamphetamine mixed with tobacco: I. Inhalation efficiency and pyrolysis products of methamphetamine. *J Forensic Sci* 1987; 32: 1271-1280.
25. Hall W, Hando J. Illicit amphetamine as a public health problem in Australia. *Med J Aust* 1993; 159: 643-644, 1993.
26. Perez-Reyes M, White WR, McDonald AS et al. Clinical effects of methamphetamine inhalation. *Life Sci* 1991; 49: 953-959.
27. Cook C, Jeffcoat A, Sadler B, et al. Pharmacokinetics of oral methamphetamine and effects of repeated dosing in humans. *Drug Metab Disp* 1992; 20: 856-861.
28. Wan S, Matin S, Azarnoff D. Kinetics, salivary excretion of amphetamine isomers, and effect of urinary pH. *Clin Pharmac Ther* 1978; 23: 585-590.
29. Suzuki S, Inoue T, Hori V, et al. Analysis of methamphetamine in hair, nail, sweat and salive, by mass fragmentography. *J Anal Toxicol* 1989; 13: 176-178.
30. Axelrod J. Studies on sympathomimetic amines II. The biotransformations and physiological disposition of D-amphetamine, D-P-hydroxyamphetamine and D-amphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1954; 110: 315-326.
31. Caldwell J, Dring LG, Williams RT: Metabolism of [^{14}C]methamphetamine in Man, the guinea pig and the rat. *Biochem J* 1972; 129: 11-22.
32. Hornbeck CL, Czarny RV. Retrospective analysis of some L-methamphetamine/L-amphetamine urine data. *J Anal Toxicol* 1993; 17: 23-33.
33. Cooke BJA: Chirality of methamphetamine and amphetamine from workplace urine samples. *J Anal Toxicol* 1994; 18: 49-51.
34. Paul BD, Past MR, McKinley KM, et al. Amphetamine as an artifact of methamphetamine during periodate degradation of interfering ephedrine, pseudoephedrine, and phenylpropanolamine: an improved procedure for accurate quantitation of amphetamine in urine. *J Anal Toxicol* 1994; 18: 331--336.
35. Cook C, Jeffcoat A, Hill J, et al: Pharmacokinetics of methamphetamine self-administered to human subjects by smoking s(+)-methampheta-mine hydrochloride. *Drug Metab Disp* 1993; 21: 717-723.
36. Beckett A, Rowland M. Urinary excretion kinetics of methamphetamine in man. *J Pharm Pharmac* 1965; 17: 109s--114s.
37. Schindler CW, Zheng JW, Tella SR, et al. Pharmacological mechanisms in the cardiovascular effects of methamphetamine in conscious squirrel monkeys. *Pharmacol Biochem Behav* 1992; 42: 792-796.
38. Shishido T, Watanabe Y, Suzuki H, et al. Effects of repeated methamphetamine administration on dopamine D1 receptor, D2 receptor and adenylate cyclase type V mRNA levels in the rat striatum. *Neurosci Lett* 1997; 222: 175--178.
39. Fitzgerald JL, Reid JJ. Sympathomimetic actions of methylenedioxy methamphetamine in rat and rabbit isolated cardiovascular tissue. *J Pharm Pharmacol* 1994; 46: 826-834.
40. Cannon MS, Kapes ED, Trulson ME. Effects of methamphetamine on arterioles of rat caudate nucleus and midbrain. *Acta Anat* 1986; 127: 226-229.
41. Norberg K, Scatton B, Korf J. Amphetamine-induced increase in rat cerebral

blood flow: apparent lack of catecholamine involvement. *Brain Res* 1978; 149: 165-174.
42. Burchfield DJ, Lucas VW, Abrams RM et al. Disposition and pharmacodynamics of methamphetamine in pregnant sheep. *JAMA* 1991; 265: 1968--1973.
43. Connell PH. Clinical manifestations and treatment of amphetamine type of dependence. *JAMA* 1966; 196: 718.
44. Eiden LS, Sabol KE, Ricaute GA. Amphetamine: effects on cathecolamine systems and behavior. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1993; 32: 639-677.
45. Robinson TE, Becker JB. Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Res Rev* 1986; 11: 157--198.
46. Ando K, Johanson CE, Schuster CR. Effects of dopaminergic agents on eye tracking before and after repeated methamphetamine. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 24: 693-699.
47. Schmid CJ, Gehlert DR, Peat MA et al. Studies on the mechanism of tolerance to methamphetamine. *Brain Res* 1985; 343: 305-313.
48. Lara-Lemus A, Pérez-de-La-Mora M, Méndez-Franco J et al. Effects of REM sleep deprivation on the d-amphetamine-induced self-mutilating behavior. *Brain Res* 1997; 770: 60-64.
49. De Vito MJ, Wagner GC. Functional consequences following methamphetamine-induced neuronal changes. *Psychopharmacol* 1989; 97: 432-435.
50. Seiden LS, Ricaurte GA. Neurotoxicity of methamphetamine and related drugs. In *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Herbert Y Metzer (ed.) Raven Press, New York: 359-366, 1987.
51. Mantle TJ, Tipton KF, Garrett NJ. Inhibition of monoamine oxidase by amphetamine and related compounds. *Biochem Pharmacol* 1976; 25: 2073-2077.
52. Miller HH, Sore PA, Clarke DE. In vivo monoamine oxidase inhibition by d-amphetamine. *Biochem Pharmacol* 1980; 29: 1347-1354.
53. Kumer SC, Vrana KE. Intricate regulation of tyrosine hydroxylase activity and gene expression. *J Neurochem* 1996; 67: 443-462.
54. Abekawa T, Ohmori T, Koyama T. Effects of repeated administration of high doses of methamphetamine on dopamine and glutamate release in rat striatum and nucleus accumbens. *Brain Res* 1994; 643: 276-281.
55. Hanson GR, Ritter JK, Schmidt CJ et al. Response of the mesolimbic substance P systems to methamphetamine treatment. *Eur J Pharmacol* 1986; 128: 265-268.
56. Hanson GR, Merchant KM, Letter AA et al. Characterization of methamphetamine effects on the striatal-nigral dynorphin system. *Eur J Pharmacol* 1988; 155: 11-18.
57. Ujike H, Okumura K, Zushi Y et al. Persistent supersensitivity of receptors develops during repeated methamphetamine treatment. *Eur J Pharmacol* 1992; 211: 323-328, 1992.
58. Letter AA, Merchant K, Gibb JW et al. Effect of methamphetamine on neurotensin concentrations in rat brain regions. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 241: 443-447.
59. Abekawa T, Ohmori T, Koyama T. Tolerance to the neurotoxic effect of methamphetamine in rats behavio-rally sensitized to methamphetamine or amphetamine. *Brain Res* 1997; 767: 34--44.
60. Stephans S, Yamamoto B. Methamphetamine pretreatment and the vul-

nerability of the striatum to methamphetamine neurotoxicity. *Neuroscience* 1996; 72: 593-600.
61. Cass WA. GDNF selectively protects dopamine neurons over serotonin neurons against the neurotoxic effects of methamphetamine. *J Neurosci* 1996; 16: 8132-8139.
62. Nash JF, Yamamoto BK. Methamphetamine neurotoxicity and striatal glutamate release: comparison to 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Brain Res* 1992; 581: 237-243.
63. Schmidt CJ, Black CK, Taylor VL. L-DOPA potentiation of the serotonergic deficits due to a single administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine, p-chloroamphetamine or methamphetamine to rats. *Eur J Pharmacol* 1991; 203: 41-49.
64. Sonsalla PK, Gibb JW, Hanson GR. Nigrostriatal dopamine actions on the D2 receptors mediate methamphetamine effects on the striatonigral substance P system. *Neuropharmacol* 1986; 25: 1221-1230.
65. Bowyer JF, Davies DL, Schmued L et al. Further studies of the role of hyperthermia in methamphetamine neurotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268: 1571-1580.
66. Commins DL, Seiden LS. (-Methyltyrosine blocks methylamphetamine-induced degeneration in the rat somatosensory cortex. *Brain Res* 1986; 365: 15-20.
67. Peat MA, Warren PF, Bakhit C et al. The acute effects of methamphetamine, amphetamine and p-chloroamphetamine on the cortical serotonergic system of the rat brain: evidence for differences in the effects of methamphetamine and amphetamine. *Eur J Pharmacol* 1985; 116: 11-16.
68. Commins DL, Axt KJ, Vosmer G, et al. 5,6-Dihydroxytryptamine, a serotonergic neurotoxin is formed endogenously in the rat brain. *Brain Res* 1987; 403: 7-14.
69. Ricaurte GA, Schuster CR, Seiden LS. Long-term effects of repeated methylamphetamine administration on dopamine and serotonin neurons in the rat brain: a regional study. *Brain Res* 193: 153-163, 1980.
70. Hotchkiss AJ, Gibb JW. Long-term effects of multiple doses of methamphetamine on tryptophan hydroxylase and tyrosine hydroxylase activity in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 214: 257-262.
71. Johnson M, Stone DM, Hanson GR, et al. Role of the dopaminergic nigrostriatal pathway in methamphetamine induced depression of the neostriatal serotonergic system. *Eur J Pharmacol* 1987; 135: 231-234.
72. McCabe RT, Gibb JW, Wamsley JK et al. Autoradiographic analysis of muscarinic cholinergic and serotonergic receptor alterations following methamphetamine treatment. *Brain Res Bull* 1987; 19: 551-557.
73. Stone DM, Johnson M, Hanson GR et al. Acute inactivation of tryptophan hydroxylase by amphetamine analogs involves the oxidation of sulfhydryl sites. *Eur J Pharmacol* 1989; 172: 93-97.
74. Bakhi C, Gibb JW. Methamphetamine-induced depression of tryptophan hydroxylase: recovery following acute treatment. *Eur J Pharmacol* 1981; 76: 229-233.
75. Wagner GC, Ricaute GA, Seiden LS, et al. Long lasting depletions of striatal dopamine uptake sites following repeated administration of methamphetamine. *Brain Res* 1980; 181: 151--160.
76. Bennett BA, Hollingsworth CK, Martin RS et al. Methamphetamine-induced alterations in dopamine transporter function. *Brain Res* 1997; 782:

219-227.
77. Schmidt CJ, Ritter JK, Sonsalla PK et al. Role of dopamine in the neurotoxic effects of methamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 233: 539--544.
78. Hanson GR, Matsuda LA, Gibb JW. Effects of cocaine on methamphetamine-induced neurochemical changes: characterisation of cocaine as a monoamine uptake blocker. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 242: 507-513.
79. Stephans SE, Yamamoto BK. Effect of repeated methamphetamine administrations on dopamine and glutamate efflux in rat prefrontal cortex. *Brain Res* 1997; 700: 99-106.
80. Arai I, Shimazoe T, Shibata S et al. Enhancement of dopamine release from the striatum through metabotropic glutamate receptor activation in methamphetamine sensitized rats. *Brain Res* 1996; 729: 277-280.
81. McCabe RT, Hanson GR, Dawson TM, et al. Methamphetamine-induced reduction in D1 and D2 dopamine receptors as evidenced by autoradioraphy: comparison with tyrosine hydroxylase activity. *Neuroscience* 1987; 23: 253-261.
82. Higashi H, Inanaga K, Nishi S et al. Enhancement of dopamine actions on rat nucleus accumbens neurones in vitro after methamphetamine pretreatment. *J Physiol* 1989; 408: 587--603.
83. O'Dell SJ, Weihmuller FB, Marshall JF. Multiple methamphetamine injections induce marked increases in extracellular striatal dopamine which correlate with subsequent neurotoxicity. *Brain Res* 1991; 564: 256-260.
84. Pu C, Fisher JE, Cappon GD, et al. The effects of amfonelic acid, a dopamine uptake inhibitor, on methamphetamine-induced dopaminergic terminal degeneration and astrocytic response in rat striatum. *Brain Res* 1994; 649: 217-224.
85. Fleckenstein AE. Effect of methamphetamine on tryptophan hydroxylase activity: role of hyperthermia. *Eur J Pharmacol* 1997; 332: 263-265.
86. Fleckenstein AE, Beyeler ML, Jackson JC et al. Methamphetamine-induced decrease in tryptophan-hydroxylase activity: role of 5-hydroxytryptaminergic transporters. *Eur J Pharmacol* 1997; 324: 179-186.
87. Nakayama M, Koyama T, Yamashi I. Long-lasting decrease in dopamine uptake sites following repeated administration of methamphetamine in the rat striatum. *Brain Res* 1993; 601, 209-212.
88. Ricaurte GA, Seiden LS, Schuster CR. Further evidence that amphetamines produce long-lasting dopamine neurochemical deficits by destroying dopamine nerve fibers. *Brain Res* 1984; 303: 359-364.
89. Koda LY, Gibb JW. Adrenal and striatal tyrosine hydroxylase activity after methamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 185: 42-48.
90. Kogan FJ, Nichols WK, Gibb JW. Influence of methamphetamine on nigral and striatal tyrosine hydroxylase activity and on striatal dopamine levels. *Eur J Pharmacol* 1976; 36: 363-371.
91. Sonsalla PK, Jochnowitz ND, Zeevalk GD, et al. Treatment of mice with methamphetamine produces cell loss in the substantia nigra. *Brain Res* 1996; 738: 172-175.
92. Ricaurte GA, Guillery RW, Seiden LS, et al. Dopamine nerve terminals degeneration produced by high doses of methylamphetamine in the rat brain. *Brain Res* 1982; 235: 93-103.
93. Sonsalla P-K, Riordan DE, Heikkila RE. Competitive and noncompetitive antagonists at N-Methyl-D-aspartate

receptors protect against methamphetamine-induced dopa-minergic damage in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 256: 506-512.

94. Brunswick DJ, Benmansour S, Tejani-Butt SM, Hauptmann M: Effects of high-dose methamphetamine on monoamine uptake sites in rat brain measured by quantitative autoradiography. *Synapse* 1992; 11: 287-293.
95. Fukui K, Kariiyama H, Kashiba A, et al. Further confirmation of heterogeneity of the rat striatum: different mosaic patterns of dopamine fibers after administration of methamphetamine or reserpine. *Brain Res* 1986; 382: 81-86.
96. Hirata H, Ladenhein B, Carlson E et al. Autoradiographic evidence of methamphetamine-induced striatal dopaminergic loss in the mouse brain: attenuation in CuZn-superoxyde dismutase transgenic mice. *Brain Res* 1996; 714: 95-103.
97. Pu C, Vorhees CV. Developmental dissociation of methamphetamine-induced depletion of dopaminergic terminals and astrocyte reaction in rat striatum. *Dev Brain Res* 1993; 72: 325--328.
98. Fukui K, Nakajima T, Kariiyama H, et al. Selective reductions of serotonin immunoreactivity in some forebrain regions of rats induced by acute methamphetamine treatment: quantitative morphometric analysis by serotonin immunocytochemistry. *Brain Res* 1989; 482: 198-203.
99. Kovachich GB, Aronson CE, Brunswick DJ. Effects of high-dose methamphetamine administration on serotonin uptake sites in rat brain measured using [3H]cyanoimipra-mine autoradiography. *Brain Res* 1989; 505: 123-129.
100. Trulson ME, Cannon MS, Faegg TS, et al. Tyrosine hydroxylase immunochemistry and quantitative light microscopic studies of the mesolimbic dopamine system in rat brain: effects of chronic methamphetamine administration. *Brain Res Bull* 1985; 18: 267-277.
101. Trulson ME, Cannon MS, Faegg TS, et al. Effects of chronic methamphetamine on the nigral-striatal dopamine system in rat brain: tyrosine hydroxylase immunochemistry and quantitative light microscopic studies. *Brain Res Bull* 1987; 15: 569-577.
102. Axt KJ, Molliver ME. Immunocytochemical evidence for methamphetamine-induced serotonergic axon loss in the rat brain. *Synapse* 1991; 9: 302-313.
103. Berger UV, Gu XF, Azmitia EC. The substituted amphetamines 3,4-methylenedioxy-methamphetamine, methamphetamine, p-chloroamphetamine and fenfluramine induce 5-hydroxytryptamine release via a common mechanism blocked by fluoxetine and cocaine. *Eur J Pharmacol* 1992; 215: 153-160.
104. Schechter MD. Serotonergic-dopaminergic mediation of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA, "Ecstasy"). *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 31: 817-824.
105. Green AR, Cross AJ, Goodwin GM. Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "Ecstasy"). *Psychopharmacol* 1995; 119: 247-260.
106. Johnson M, Hanson GR, Gibb JW. Effects of dopaminergic and serotonergic receptor blockade on neurochemical changes induced by acute administration of methamphetami-

ne and 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Neuropharmacology* 1988; 27: 1089-1096.

107. Wilson JM, Kalasinsky KS, Levey A, et al. Striatal dopamine nerve markers in human, chronic methamphetamine users. *Nature Med* 1996; 2: 699-703.

108. Battaglia G, Yeh SY, O'Hearn E et al: 3,4 - Methylenedioxymethamphetamine and 3,4 - methylenedioxyamphetamine destroy serotonin terminals in rat brain: quantification of neurodegeneration by measurement of [3H]paroxetine-labeled serotonin uptake sites. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 243: 911-916.

109. Mamounas LA, Mullen CA, O'Hearn E, et al. Dual serotonergic projections to forebrain in the rat: morphologically distinct 5-HT axon terminals exhibit differential vulnerability to neurotoxic amphetamine derivatives. *J Comp Neurol* 1991; 314: 558-586.

110. O'Hearn E, Battaglia G, De Souza EB, et al: Methylenedioxyamphetamine (MDA) and methylene-dioxymethamphetamine (MDMA) cause selective ablation of serotonergic axon terminals in forebrain: Immunocytochemical evidence for neurotoxicity. *J Neurosci* 1988; 8: 2788-2803.

111. Ricaurte GA, De Lanney LE, Wiener SE, et al. 5-Hydroxyindolacetic acid in cerebrospinal fluid reflects serotonergic damage induced by 3,4-methylenedioxy-methamphetamine in CNS of non-human primates. *Brain Res* 1988; 474: 359-363.

112. Ricaurte GA, Forno LS, Wilson MA et al: (±)3,4-methylenedioxyme-thamphetamine selectively damages central serotonergic neurons in non human primates. *JAMA* 1988; 260: 51-55.

113. McCann UD, Szabo Z, Scheffel U et al. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("Ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet* 1998; 352: 1433-37.

114. Marek GJ, Vosmer G, Seiden LS. Dopamine uptake inhibitors block long-term neurotoxic effects of methamphetamine upon dopaminergic neurons. *Brain Res* 1990; 513: 274-279, 1990.

115. Marek GJ, Vosmer G, Seiden LS. The effects of monoamine uptake inhibitors and methamphetamine on neostriatal 6-hydroxydopamine (6-OHDA) formation, short-term monoamine depletions and locomotor activity in the rat. *Brain Res* 1990; 516: 1-7.

116. Finnegan KT, Karler R. Role for protein synthesis in the neurotoxic effects of methamphetamine in mice and rats. *Brain Res* 1992; 591: 160-164.

117. Bowyer JF, Clausing P, Gough B, et al. Nitric oxide regulation of methamphetamine-induced dopamine release in caudate/putamen. *Brain Res* 1995; 699: 62-70.

118. Fleckenstein AE, Wilkins DG, Gibb JW et al. Interaction between hyperthermia and oxygen radical formation in the 5-hydroxytryptaminergic response to a single methamphetamine administration. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 281--285.

119. Fukumura M, Cappon GD, Broening HW et al. Methamphetamine-induced dopamine and serotonin reductions in neostriatum are not gender specific in rats with comparable hyperthermic responses. *Neurotoxicol Teratol* 1998; 20: 441-448.

120. Hashimoto A, Nishikawa T, Oka T, et al: D-alanine inhibits methamphetamine-induced hyperactivity in rats. *Eur J Pharmacol* 1991; 202: 105--107.

121. Woolverton WL, Balster RL. Behavioral pharmacology of local anesthetics: reinforcing and discriminative stimulus effects. *Pharmacol Biochem Behav* 1982; 16: 491.
122. Ritz MC, Lamb RJ, Goldberg SR, et al. Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science* 1987; 237: 1219-1223.
123. Kleven MS, Seiden LS. Repeated injection of cocaine potentiates methamphetamine-induced toxicity to dopamine-containing neurons in rat striatum. *Brain Res* 1991; 557: 340--343.
124. Call TD, Hartneck J, Dickinson WA, et al: Acute cardiomyopathy secondary to intravenous amphetamine abuse. *Ann Int Med* 1982; 97: 559-560.
125. Rothrock JF, Rubenstein R, Lyden PD. Ischemic stroke associated with methamphetamine inhalation. *Neurology* 1988; 38: 589-592.
126. Imanse J, Vanneste V. Intraventricular hemorrhage following amphetamine abuse. *Neurology* 1990; 40: 1318-1319.
127. Kaku DA, So YT. Acute femoral neuropathy and iliopsoas infarction in intravenous drug abusers. *Neurology* 1990; 40: 1317-1318.
128. Zalis EG, Lundberg GD, Knutson RA. The pathophysiology of acute amphetamine poisoning with pathologic correlation. *J Pharmacol Exp Ther* 1967; 158: 115-127.
129. Squier MV, Jalloh S, Hilton-Jones D, et al. Death after "ecstasy" ingestion: neuropathological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1995; 58: 756-764.
130. Hanyu S, Ikegushi K, Imai H, et al. Cerebral infarction associated with 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") abuse. *Eur Neurol* 1995; 35: 173.
131. Schmidt CJ, Black CK, Abbate GM, et al: Methylenedioxymethamphetamine-induced hyperthermia and neurotoxicity are independently mediated by 5-HT2 receptors. *Brain Res* 1990; 329: 85-90.
132. Gordon CJ, Watkinson WP, O' Callghan JP, et al. Effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on autonomic thermoregulatory responses of the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 38: 339-344.
133. Katsumata S, Sato K, Kashiwade H, et al. Sudden death due presumably to internal use of methamphetamine. *Forensic Sci Int* 1993; 62: 209-215.
134. Furst SR, Fallon SP, Reznik GN, et al. Miocardial infarction after inhalation of methamphetamine. *N Eng J Med* 1990; 323: 1147-1148.
135. Hong R, Matsuyama E, Nur K. Cardiomyopathy associated with the smoking of crystal methamphetamine. *JAMA* 1991; 265: 1152-1154.
136. Vega W, Kolody B, Hwang J, et al. Prevalence and magnitude of perinatal substance exposure in California. *N Engl J Med* 1993; 329: 850-854.
137. Islam MN, Kuroki H, Hongcheng B. Cardiac lesions and their reversibility after long-term administration of methamphetamine. *For Sci Int* 1995; 75: 29-43.
138. Kuperman DI, Freyaldenhoven TE, Schmued LC et al. Methamphetamine-induced hyperthermia in mice: examination of dopamine depletion and heat-shock protein induction. *Brain Res* 1997; 771: 221-227.
139. Iwasa M, Maeno Y, Inoue H et al. Induction of apoptotic cell death in rat thymus and spleen after a bolus injection of methamphetamine. *Int J Legal Med* 1996; 109:23-28.
140. Sawagughi T, Wang X, Sawaguchi A. Changes in DNA induced by toxic agents. *For Sci Int* 1996; 78: 169-178.
141. Poulsen EJ, Mannis MJ, Chang SD:

Keratitis in methamphetamine abusers. *Cornea* 1996; 15: 477-482.
142. Chuck RS, Williams JM, Goldberg MA, et al. Recurrent corneal ulcerations associated with smokeable methamphetamine abuse. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 571-572.
143. Wallace RT, Brown GC, Benson W, et al. Sudden retinal manifestations of intranasal cocaine and methamphetamine abuse. *Am J Ophthalmol* 1992; 114: 158-159.
144. Kasirsky G, Tansy MF. Teratogenic effects of methamphetamine in mice and rabbits. *Teratology* 1971; 4: 131--134.
145. Yamamoto Y, Yamamoto K, Abiru H et al. Effects of methamphetamine on rat embryos cultured in vitro. *Biol Neonate* 1995; 68: 33-38.
146. Acuff-Smith KD, Schilling MA, Fisher JE, et al. Stage-specific effects of prenatal d-methamphetamine exposure on behavioral and eye development in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1996; 18: 199-215.
147. Cameron RH, Kolesari GL, Kalbfleisch JH. Pharmacology of d-amphetamine-induced cardiovascular malformations in the chick embryo. *Teratology* 1983; 27: 253-259.
148. Fein A, Shviro Y, Manoach M, et al: Teratogenic effect of d-amphetamine sulphate: histodifferentiation and electrocardiogram pattern of mouse embryonic heart. *Teratology* 1987;35: 27-34, 1987.
149. Stewart JL E Meeker JE. Fetal and infant deaths associated with maternal methamphetamine abuse. *J Anal Toxicol* 1997; 21: 515-517.
150. Oro AM, Dixon SD. Perinatal cocaine and methamphetamine exposure: maternal and neonatal correlates. *J Pediatr* 1987; 111: 571-578.
151. Dixon SD, Bejar R: Echoencephalographic findings in neonates associated with maternal cocaine and methamphetamine use: inciden-ce and clinical correlates. *J Pediatr* 1989; 115: 770-778.
152. Silva-Araújo A, Salgado-Borges J, Cardoso V, et al. Changes in retinal ganglion cell layer and optic nerve in neonatal rats exposed to cocaine. *Exp Eye Res* 1993; 56: 199-206.
153. Silva-Araújo A, Abreu-Dias P, Salgado-Borges J, et al. Retinal changes induced by neonatal cocaine exposure in the rat. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 232: 162-166.
154. Silva-Araújo A, Abreu-Dias P, Silva MC, et al. Effects of prenatal cocaine exposure in the photoreceptor cells of the rat retina. *Mol Neurobiol* 1995; 11: 77-86.
155. Silva-Araújo A, Silva MC, Abreu-Dias P, et al. Effects of prenatal cocaine exposure in the retinal ganglion cell layer in the rat. *Mol Neurobiol* 1995; 11: 87-97.
156. Silva-Araújo A, Tavares MA. Expression of glial fibrillary acidic protein in the rat retina after exposure to psychostimulants. *Retina* 1995; 15: 241-245.
157. Silva-Araújo A, Tavares MA, Patacão MH, Carolina RM. Retinal hemorrhages associated with in utero exposure to cocaine. Experimental and clinical findings. *Retina* 1996; 16: 411-418.
158. Xavier MR, Tavares MA, Machado J, et al. Effects of prenatal exposure to cocaine in the prefrontal cortex of the rat. A morphometric evaluation. *Mol Neurobiol* 1995; 12: 99-110.
159. Silva-Araújo A, Silva MC, Simon A, et al. The effects of prenatal exposure to cocaine on the dopaminergic cells in the rat retina. An immunocytochemical and neurochemical study. *Exp Eye Res* 1996; 62: 696-708.
160. Tavares MA, Silva MC, Silva-Araújo

A, et al. Effects of prenatal exposure to amphetamine in the prefrontal cortex of the rat. An evaluation of growth, morphometric and neurochemical parameters. *Internat J Develop Neuroscience* 1996; 14: 585--596.

161. Gomes-da-Silva J, Silva MC, Tavares MA. Developmental exposure to methamphetamine: a neonatal model in the rat. *Ann NY Acad Sci* 1998; 844: 310-313.

162. Dobbing J, Sands J. Comparative aspects of the brain growth spurt. *Early Brain Dev* 1979; 3: 79-83.

Abreviaturas:

ATV – área tegmental ventral; DA – dopamina; DOPAC – ácido dihidroxifenilacético; E – epinefrina; 5-HT – 5-hidroxitriptamina, serotonina, serotoninérgico; 5-HIIA – ácido hidroxindolacético; HVA – ácido homovanílico; i.p. – intraperitoneal; i.v. – endovenoso; MA – metanfetamina; MDA – metilenedioxianfetamina; MDEA – 3,4-metilenedioxietanfetamina; MDMA – 3,4-metilenedioximetanfetamina, "ecstasy"; NAcc – núcleo accumbens; s.c. - subcutâneo; SN – substância negra; SNC – sistema nervoso central; TH – tirosina hidroxílase; TrH – triptofano hidroxílase.

Informação sobre os autores

* Investigadora do grupo de Neurocomportamento do Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC).

** Professora Catedrática da Faculdade de Medicina do Porto.