

Abuso de Ecstasy (MDMA) e Efeitos no Sistema Imunológico

Talita Chinellato dos Santos

Farmacêutica formada pela Universidade Estadual de Campinas - Unicamp. Experiência em indústria farmacêutica na área de controle de qualidade microbiológico, desenvolvimento analítico e equivalência farmacêutica. Elaboração de projetos de pesquisa na área de toxicologia social. Experiência na classificação de perigo de produtos químicos (sistemas GHS, Comunidade Européia, Diagrama de Hommel, transporte, etc) e elaboração de documentos de Segurança (Ficha de Informações de Segurança de Produtos Químicos -FISPQ, Ficha de Emergência, e rótulo).

Email: t.chinellato@intertox.com.br

Vitória Profito Olivato

Cursando Farmácia e Bioquímica pelas Faculdades Oswaldo Cruz. Experiência na classificação de perigo de produtos químicos (sistemas GHS, Comunidade Européia, Diagrama de Hommel, transporte, etc) e elaboração de documentos de Segurança (Ficha de Informações de Segurança de Produtos Químicos-FISPQ-, Ficha de Emergência e rótulo).

Email: v.olivato@intertox.com.br

Resumo

O abuso de drogas é um problema mundial e, mais recentemente, passou a ser relacionado também com efeitos nocivos sobre o sistema imune. Algumas drogas de abuso possuem comprovadamente a capacidade de causar alterações no sistema imune. A 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) é uma droga 'recreativa' amplamente utilizada pelos seus efeitos estimulantes e comportamentais semelhantes aos das anfetaminas e alucinógenos, e seu uso é muitas vezes associado a outras drogas. As alterações no sistema imune podem resultar em imunossupressão, aumentando a susceptibilidade a infecções, ou também em imunoestimulação, causando hipersensibilidade e ou doenças auto-imunes. Além disso, esta droga pode causar efeitos em curto prazo e longo prazo. O MDMA demonstrou ter potencial para interagir com o sistema imunológico em estudos, tanto na imunidade inata como na adaptativa. Portanto, fazem-se necessários mais estudos para a comprovação desses efeitos e a conscientização da população usuária da droga quanto a sua repercussão imunotoxicológica.

Palavras-chave: Abuso de Drogas. Sistema Imune.

Abstract

Drug abuse is a global problem and recently has been associated with harmful effects on the immune system. Some abusive drugs have demonstrated the ability to cause immune system changes. The 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) is a recreational drug widely used, because of its stimulant and behavioral effects similar to amphetamines and hallucinogens and their use is often associated with other drugs. The changes that may occur in the immune system can result in immunosuppression; increasing susceptibility to infections, or also in immunostimulation, causing hypersensitivity and autoimmune diseases,

besides, this drug may cause short-term and long-term effects. MDMA demonstrated to have the potential to interact with the immune system in some studies, in the innate or adaptive immunity. Therefore, it is necessary a greater number of studies to prove these effects and possible conscientization to the users of the drug about its immunotoxicological repercussion.

Key-words: Drug Abuse. Immune System.

Introdução

O abuso de drogas é um problema mundial que afeta os países social e economicamente, trazendo diversos efeitos nocivos à saúde da população usuária. Nos últimos anos, o uso de drogas tem sido relacionado com efeitos no sistema imune. Algumas drogas, como cocaína, canabinóides, opióides e anfetaminas, demonstraram a capacidade de causar alterações no sistema imune tanto direta como indiretamente (CONNOR, 2004).

O sistema imune é altamente regulado por moduladores que podem ocasionar sua supressão ou estimulação (HOUSE et al, 1995). As drogas são capazes de causar imunossupressão e, conseqüentemente, aumentam o número de doenças e infecções nos usuários, podendo estar associadas à maior susceptibilidade a diversos tipos de vírus como, por exemplo, o HIV (CONNOR, 2004).

O 4-metilenodioximetanfetamina, ou MDMA, popularmente conhecida como Ecstasy, é uma droga derivada da anfetamina. Foi sintetizada em 1914, porém sua utilização para fins terapêuticos só teve início nos anos 80. Apesar do MDMA ser amplamente utilizado (legal e ilegalmente) ao longo dos anos, não existe estudos suficientemente conclusivos sobre os efeitos tóxicos da droga no sistema imune em humanos (HOUSE et al, 1995).

A droga e o sistema imune

A 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) é uma droga recreativa amplamente utilizada pelos seus efeitos estimulantes e comportamentais semelhantes aos efeitos de anfetaminas e alucinógenos (PACIFICI et al., 2000).

O Ecstasy foi primeiramente sintetizado em 1914, pelo laboratório alemão Merck, com o intuito de ser um supressor alimentar (COSTA, 2004), só passando a ser utilizado terapêuticamente e abusivamente a partir de 1980 (HOUSE et al, 1995). A ingestão de MDMA pode provocar vários sintomas, como euforia, aumento da auto-estima, empatia, mas também efeitos indesejados tais quais, bruxismo, dor de cabeça, náuseas, sudorese, dores musculares, fadiga e insônia.

Complicações médicas agudas incluem hipertermia maligna, hipertensão, arritmias, convulsões, hemorragia cerebral, hepatite, rabdomiólise, coagulação intravascular e falência renal aguda. A grande preocupação sobre essa droga recreacional é que há casos de intoxicações graves, e até mesmo o óbito, após abuso (PACIFICI et al, 2000).

Estudos sobre padrões de consumo do MDMA pelos usuários demonstram que o uso recreativo inclui a administração por compulsão, ou seja, são administrados vários comprimidos de uma só vez, ou a droga pode ser utilizada também durante longos períodos. Além disso, o uso do MDMA é muitas vezes associado a outras drogas, como álcool, maconha, etc. (PACIFICI et al, 2002).

O MDMA tem capacidade de causar alterações no sistema imunológico dos usuários de forma direta, interferindo nas próprias células do sistema imune, como também indiretamente, levando as alterações imunológicas através da modulação do sistema nervoso central (CONNOR, 2004).

A farmacodinâmica do MDMA consiste na liberação do neurotransmissor serotonina (5-HT) na fenda sináptica, aumentando a atividade cerebral, principalmente através de uma interação com o local de absorção de serotonina. A droga também causa a liberação de dopamina e norepinefrina (PACIFICI et al, 2004). A serotonina é um dos neurotransmissores mais estudados do sistema nervoso central, no entanto ela está presente em diversos tecidos periféricos, inclusive no sistema imune (MÖSSNER e LESCH, 1998).

A ligação da serotonina com o sistema imune e os receptores presentes em suas células, como linfócitos, macrófagos, entre outras, só começou a ser estudada a partir do ano de 1980. Os receptores e canais de 5-HT são amplamente distribuídos em células do sistema imunológico. Em concentrações fisiológicas ou em processos patológicos a serotonina possui papéis funcionais importantes no sistema imune. É necessária para melhorar a função de células do sistema, como macrófagos, células natural killer e células T; e para início do processo de hipersensibilidade tardia, como hipersensibilidade de contato, resistência a tumores e auto-imunidade; também induz a produção de vários mediadores da resposta imune, como interleucinas, sendo para a função de imunidade inata, realizada pelos macrófagos (MÖSSNER e LESCH, 1998).

Em estudos com voluntários foi possível observar que a taxa de eliminação do MDMA da circulação diminui com o aumento da dose. Estudos *in vitro* sugerem que os produtos de biotransformação da droga são capazes de se ligar e provocar a inativação da enzima CYP2D6, além de saturar rapidamente enzimas envolvidas neste processo. Como resultado desta ligação enzimática, doses maiores de MDMA resultam em uma maior inativação/saturação de enzimas, diminuindo a quantidade disponível para biotransformar a droga, resultando em farmacocinética não-linear. Conseqüentemente, quando a dose é aumentada, ocorre um aumento

SANTOS, Talita Chinellato dos; OLIVATO, Vitória Profito. Abuso de Ecstasy (MDMA) e Efeitos no Sistema Imunológico. **RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 5, n. 1, p. 92-102, fev. 2012.

desproporcional das concentrações sanguíneas e cerebrais do MDMA. Por esta razão, um pequeno aumento na dose oral de MDMA pode produzir dramática elevação nos níveis plasmáticos do agente circulante (COSTA, 2004).

Em animais, os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), tais como a fluoxetina e o citalopram, podem ser utilizados para bloquear a liberação de serotonina induzida pelo MDMA (Pacifici et al, 2004).

A fluoxetina é capaz de impedir os efeitos neurotóxicos do MDMA, em longo prazo, sobre os neurônios de serotonina. O citalopram demonstrou reduzir efeitos psicológicos e cardiovasculares do MDMA em voluntários saudáveis. Outro agente bloqueador do MDMA é a paroxetina, que consegue inibir quase por completo a ação do MDMA sobre a serotonina (PACIFICI et al, 2004).

O sistema imune é um sistema de órgãos altamente regulado e, como tal, apresenta uma variedade de alvos potenciais para a modulação (HOUSE et al, 1995). Esta modulação pode resultar em imunossupressão, causando uma maior susceptibilidade a infecções, porém pode também resultar em imunoestimulação, causando hipersensibilidade (alergia) ou doenças auto-imunes (PACIFICI et al, 2000).

O MDMA tem sido associado com alterações do sistema imune e neurotoxicidade em indivíduos após uso agudo e uso crônico (PACIFICI et al., 2002). A neurotoxicidade é relacionada aos danos causados aos neurônios ligados à serotonina, ocasionando cronicamente distúrbios neurofisiológicos como paranóia e psicose (HOUSE et al., 1995).

O abuso de MDMA causa alterações permanentes na homeostase imunológica que pode resultar em comprometimento da saúde e subsequente aumento da susceptibilidade às infecções relacionadas aos transtornos do sistema imunológico. O seu uso pode causar alterações

SANTOS, Talita Chinellato dos; OLIVATO, Vitória Profito. Abuso de Ecstasy (MDMA) e Efeitos no Sistema Imunológico. *RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade*, v. 5, n. 1, p. 92-102, fev. 2012.

neurológicas, comportamentais e endócrinas, semelhantes às produzidas por exposição ao estresse agudo, o que sugere que a droga age através de um estresse químico no organismo (PACIFICI et al, 2000).

Os estímulos causados pelo estresse no organismo podem produzir depressão da função imune e alteração na distribuição das células imunes (PACIFICI et al, 2000). Os efeitos agudos do MDMA sobre o sistema imunológico baseiam-se principalmente na sua interação com o transporte de serotonina e posterior liberação de serotonina e uma possível participação de outros sistemas reguladores neuroendócrinos (PACIFICI et al, 2004).

O MDMA tem efeito tanto na imunidade inata como na adaptativa. A imunidade inata consiste na ação dos neutrófilos, células fagocíticas, que desempenham um papel chave nesse tipo de resposta do organismo. Após o processo de fagocitose ocorre ativação dos neutrófilos através de uma explosão oxidativa que é capaz de produzir espécies reativas de oxigênio, e com isso, destruir patógenos (CONNOR, 2004).

Na imunidade inata o MDMA inibe o processo de fagocitose realizada pelos neutrófilos. Outras células da imunidade inata, como macrófagos e células dendríticas, também são afetadas pela droga. Essas células produzem citocinas inflamatórias em resposta a lipopolissacarídeos provenientes de bactérias, porém a administração de MDMA suprime a produção dessas citocinas como, por exemplo, IL-1 β e TNF- α . O efeito na citocina TNF- α pode persistir por longos períodos. Além disso, a droga aumenta a produção da interleucina IL-10 que age como imunossupressor, aumentando o efeito relacionado com as outras citocinas (CONNOR, 2004).

A resposta imune adaptativa é mediada pelos linfócitos, que podem agir diretamente ou na produção de anticorpos (CONNOR, 2004). A administração de MDMA demonstrou diminuir a produção dos anticorpos pelos linfócitos, ocasionando simultaneamente uma diminuição significativa de células T CD4 (T-helper: Th1 e Th2) com aumento das células Natural

Killers (NK) e diminuição na capacidade de resposta funcional de linfócitos à estimulação mitogênica (PACIFICI et al, 2002).

Em indivíduos que têm metabolização mais lenta da droga, ocorre a acumulação de MDMA no corpo, induzindo maior efeito imunomodulador, ocasionando diferenças significativas na função das células NK, em comparação com indivíduos que metabolizam mais rapidamente a droga (PACIFICI et al, 2002).

O MDMA não demonstrou produzir alterações na função ou concentração de linfócitos B, porém demonstra efeitos significativos em outras células do sistema imune (HOUSE et al., 1995). O MDMA demonstrou efeitos nos linfócitos T, estimulando ou diminuindo a produção de interleucinas, mediadoras da resposta imunológica. Os linfócitos Th1, que produzem a interleucina 2 (IL-2), são modulados pelo MDMA e em concentrações baixas da droga ocorre uma estimulação das células Th1, aumentando a produção de IL-2; porém, em altas concentrações, a droga inibe a produção de IL-2 pelas células Th1, causando baixas concentrações dessa interleucina. Os linfócitos Th2, que produzem a interleucina 4 (IL-4), não sofrem alteração pela ação do MDMA (HOUSE et al, 1995).

Estudos sugerem que há uma alteração no sistema monoaminérgico com a liberação de corticotropina e posterior ativação do eixo composto pelas glândulas hipotálamo, hipófise e adrenal. Há uma recuperação do sistema imunológico em até 24 horas da administração aguda de MDMA, porém com o uso crônico há uma tendência de redução no número de linfócitos, assim como o número de células NK (PACIFICI et al, 2004).

Considerações finais

O MDMA é uma droga ilícita, amplamente abusada pela população jovem mundial e que causa muitos problemas, tanto no âmbito social como

no econômico, além de resultar em efeitos que degradam a saúde dos usuários, provocando problemas que, em curto prazo e em longo prazo, podem comprometer o funcionamento do organismo. É demonstrado que o MDMA pode causar alterações imunológicas pela ação direta ou indireta.

Portanto, podemos observar que a administração aguda de MDMA produz uma variedade de alterações endócrinas, neuroquímicas e imunológicas, atuando como um agente causador de estresse químico.

Os resultados de estudos evidenciam que em adição aos efeitos tóxicos neurológicos, uma única administração de MDMA induz uma rápida supressão imunológica. Essas descobertas resultam em uma nova dimensão dos efeitos tóxicos do agente, implicando que os usuários podem ter uma imunocompetência reduzida e uma maior suscetibilidade para infecções, doenças auto-imunes e neoplasias.

É possível também que o ambiente em que o MDMA é utilizado, e/ou os efeitos psicoativos induzidos por ele, possam contribuir com os efeitos imunossupressores da droga, resultando em aumento da susceptibilidade a doenças infecciosas. Por exemplo, o MDMA é tradicionalmente associado à raves e ambientes populosos, e esses ambientes são propícios à transmissão de doenças infecciosas pelo ar entre os indivíduos. Além disso, estudos recentes indicam que o abuso do MDMA está fortemente associado a comportamento sexual de alto risco (relações sexuais sem o uso de proteção). Portanto, combinando-se esses fatores ambientais e sociais com o efeito imunossupressor do MDMA, é possível sugerir que os usuários de MDMA tenham um maior risco de desenvolver doenças infecciosas (CONNOR, 2004).

No entanto, não existem estudos clínicos disponíveis que comparem os parâmetros imunológicos em usuários de MDMA e, conseqüentemente, não é possível concluir que doses de MDMA administradas para fins recreativos possuam a capacidade de produzir toxicidade no sistema imune (CONNOR

SANTOS, Talita Chinellato dos; OLIVATO, Vitória Profito. Abuso de Ecstasy (MDMA) e Efeitos no Sistema Imunológico. **RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 5, n. 1, p. 92-102, fev. 2012.

et al, 1998), o que demonstra a necessidade de maiores estudos e comprovações sobre esse efeito, para que se possa realizar a conscientização dos usuários da droga.

REFERÊNCIAS

CONNOR, T.J. Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, “Ecstasy”): a stressor on the immune system. **Immunology**, v. 111, p 357–367, 2004.

CONNOR, T.J. et al. Acute 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) administration produces a rapid and sustained suppression of immune function in the rat. **Immunopharmacology**, v. 38, p. 253–260, 1998.

CONNOR, T.J., et al. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA; Ecstasy) Administration Produces Dose-Dependent Neurochemical, Endocrine and Immune Changes in the Rat. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, v. 14, p.95–104, 1999.

COSTA, J.L. Determinação de 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA - Ecstasy), 3,4-metilenodioxietilamfetamina (MDEA - Eve) e 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA) em fluidos biológicos por cromatografia líquida em alta eficiência: aspecto forense. São Paulo, 2004 [Tese - Mestrado - Universidade de São Paulo - Faculdade de Ciências Farmacêuticas].

GORDON, J., BARNES, N.M. Lymphocytes transport serotonin and dopamine: agony or ecstasy?. **Trends in immunology**, v. 24, n. 8, 438–443, 2003.

HOUSE, R.V., THOMAS, P.T., BHARGAVA, H.N. Selective modulation of immune function resulting from in vitro exposure to methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy). **Toxicology**, v. 96, p. 59–69, 1995.

MÖSSNER, R., LESCH, K.P. Role of Serotonin in the Immune System and in Neuroimmune Interactions. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 12, p. 249–271, 1998.

SANTOS, Talita Chinellato dos; OLIVATO, Vitória Profito. Abuso de Ecstasy (MDMA) e Efeitos no Sistema Imunológico. **RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 5, n. 1, p. 92-102, fev. 2012.

PACIFICI, R., et al. Immunomodulating Properties of MDMA Alone and in Combination with Alcohol: A Pilot Study. **Life Sciences**, v. 65, n.26, p. 309–316, 1999.

PACIFICI, R., et al. Immunomodulating Activity of MDMA. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 914, p. 215–224, 2000.

PACIFICI, R., et al. Acute Effects of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine Alone and in Combination with Ethanol on the Immune System in Humans. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 296, n. 01, p. 207–215, 2001.

PACIFICI, R., et al. Cell-Mediated Immune Response in MDMA Users After Repeated Dose Administration. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 265, p. 421–433, 2002.

PACIFICI, R., et al. Paroxetine Inhibits Acute Effects of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine on the Immune System in Humans. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 309, n. 01, p. 285–292, 2004.