

## Abuso e Dependência de Anfetamínicos

*Autoria: Associação Brasileira de Psiquiatria  
Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo  
Associação Brasileira de Nutrologia  
Sociedade Brasileira de Pediatria*

---

**Elaboração Final:** 30 de abril de 2012

**Participantes:** Bessa MA, Kessler F, Szobot C, Villar HCCE,  
Sgarbi JA, Ribas Filho D, Halpern R, Medeiros M,  
Marques ACPR, Ribeiro M, Laranjeira RR,  
Andrada NC

---

*O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

## **DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:**

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). Foram utilizados como descritores: *Amphetamines, Amphetamine, Methamphetamine, N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA), Methylphenidate, Dextroamphetamine, Amphetamine-Related Disorders, Substance-Abuse Disorders, Substance-Abuse, Intravenous; Street Drugs/poisoning; Central Nervous System Stimulants, Acute Disease, prevention & control, adverse effects, complications, Overdose, mortality, Drug Prescriptions/statistics & numerical data; Dose-Response Relationship, Drug; Substance Withdrawal Syndrome, Comorbidity, Age of Onset, Adolescent, Risk, Risk Factors, Age, Factors, Sex Factors, Sex Characteristics, Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/drug therapy\*; Central Nervous System Stimulants/therapeutic use\*; Cardiovascular Diseases/chemically induced\*; Coronary Diseases/chemically induced\*; Cardiomyopathies/chemically induced; Myocardium/pathology; Chest Pain/chemically induced, Stroke, Subarachnoid Hemorrhage/chemically induced\*; Psychotic Disorders, Psychoses, Substance-Induced; Paranoid Disorders/chemically induced; Behavior/drug effects; Brain/drug effects; Hallucinations/chemically induced; Hallucinogens/adverse effects; Neurotoxicity Syndromes, Cognitive Disorders, Developmental Disabilities, Memory Disorders/chemically induced; Depressive Disorders, Suicide, Weight Loss, Obesity/drug therapy, Anti-Obesity Agents/adverse effects; Appetite Depressants/therapeutic use; Sexually Transmitted Diseases, Liver Diseases, Genetics, Genetic Variation, Genetic Predisposition to Disease, Genetic Association Studies, Genetic Linkage, Genotype, Phenotype, DNA/genetics, Gene Frequency, Accidents, Accidents, Traffic; Automobile Driving, Pregnancy, Pregnancy complications, Prenatal Exposure Delayed Effects, Maternal-Fetal Exchange, Fetal development, Embryonic and Fetal Development, Growth, Child Development, therapeutic use, Antipsychotic Agents, Benzodiazepines, Olanzapine, Haloperidol, Combined Modality Therapy, Psychotherapy, Behavior Therapy, Cognitive Therapy, Reinforcement (Psychology), Health Promotion, Public Health Administration, Substance Abuse Treatment Centers.* Esses descritores foram usados para cruzamentos de acordo com o tema proposto, em cada tópico das perguntas P.I.C.O. Após análise desse material, foram selecionados os artigos relativos às perguntas que originaram as evidências que fundamentaram a presente diretriz.

## **GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:**

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## **OBJETIVO:**

Auxiliar o médico que faz atendimento a reconhecer, orientar e tratar o abuso e a dependência de anfetamínicos, assim como a sua síndrome de abstinência.

## **CONFLITO DE INTERESSE:**

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 15.

## INTRODUÇÃO

As anfetaminas são aminas simpaticomiméticas de ação indireta relacionada à efedrina e à adrenalina. Foram sintetizadas na década de 1930 para o tratamento do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (THDA), então denominado disfunção cerebral mínima. Mundialmente têm indicações médicas, com restrições para o tratamento da TDHA, da narcolepsia e na obesidade. Nos últimos 20 anos, anfetaminas modificadas têm sido sintetizadas em laboratórios clandestinos, para serem utilizadas com fins não-médicos (Quadro 1)<sup>1</sup>(D). A anfetamina mais conhecida e utilizada no Brasil de forma ilícita é a 3,4-metilenedioxi-metanfetamina (MDMA), o ecstasy, uma metanfetamina inicialmente identificada com os *clubbers* e suas festas, conhecidas por *raves*.

Quadro 1

Anfetaminas de uso médico e não-médico.	
Anfetaminas de uso médico	Anfetaminas de uso não-médico
Nome do princípio ativo	Nome do princípio ativo (nome corrente)
d-anfetamina	3,4-metilenedioxi-metanfetamina - MDMA
Metanfetamina HCl	(ecstasy)
Fenfluramina	4-metilaminorex
Metilfenidato	(ice)
Pemolide	Derivado metanfetamínico
Fenproporex	(crystal)
Mazindol	
Dietilpropiona	
Anfepramona	

FONTE: Ellenhorn's medical toxicology - diagnosis and treatment of human poisoning<sup>1</sup>(D)

## 1. COMO INCIDE O USO E QUAL É A PREVALÊNCIA DE DEPENDÊNCIA DE ANFETAMINAS?

As anfetaminas são aminas simpaticomiméticas de ação indireta relacionada à efedrina e à adrenalina. De acordo com o relatório do Escritório das Nações Unidas para Drogas e Crime (UNDOC), o uso dessas substâncias vem aumentando nos países em desenvolvimento, como o Brasil, e já ocupa o segundo posto das drogas ilícitas mais consumidas, perdendo apenas para a maconha<sup>2</sup>(D). Essa tendência aumentará, uma vez que medicações com uso terapêutico foram proibidas no Brasil desde outubro de 2011, após Resolução RDC 52/2011, deixando uma lacuna para pacientes que efetivamente precisam de medicação.

A estimativa é que em torno de 30 a 40 milhões de pessoas consumam anfetamínicos em todo o mundo. O mesmo relatório do UNDOC aponta que a prevalência de uso de anfetaminas no Brasil é de 0,7%, menor que nos EUA -1,3% e no Canadá -1.5%; excluindo-se a avaliação do uso de *ecstasy*<sup>2</sup>(D). Nesse grupo, as mulheres com alta renda e escolaridade são as principais consumidoras de anfetaminas anorexígenas, em especial os preparados, como fórmulas magistrais. Atualmente, esse consumo ocorre sem controle, na beira de estrada, usando de forma criminal as prescrições médicas. Em 2010, o Levantamento Nacional sobre o uso de álcool, tabaco e outras drogas demonstrou um total 5,9% das mulheres fazendo uso de risco de anfetamínicos<sup>3</sup>(A), lembrando-se que os dados do VIGITEL 2011 demonstram que o país tem 16% de mulheres obesas e 15,8% de homens obesos<sup>4</sup>(D).

O II Levantamento Domiciliar sobre Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil identifica

que essas drogas ocupam o quinto lugar entre as drogas mais experimentadas na vida, exceto álcool e tabaco<sup>5</sup>(A). Posição que se repete em pesquisa realizada entre estudantes<sup>6</sup>(A). Entre os estudantes universitários brasileiros, a prevalência do uso mensal de anfetamínicos é de 8,7%, sendo maior no gênero feminino e crescente de acordo com o aumento da faixa etária<sup>3</sup>(A).

### Recomendação

O Brasil é visto como um mercado promissor para os anfetamínicos, se não houver políticas adequadas<sup>2</sup>(D). Os levantamentos apontam para o aumento do consumo, essas drogas ocupam o quinto lugar entre as drogas mais experimentadas na vida, exceto álcool e tabaco e o segundo posto das drogas ilícitas mais consumidas, perdendo apenas para a maconha<sup>5,6</sup>(A). O número de consumidores nesse mercado proibido deve aumentar, visto que muitos pacientes ficaram sem alternativa de tratamento e não há controle sobre as vendas nas estradas e via internet.

## 2. QUAIS SÃO OS TIPOS DE USUÁRIOS MAIS CONHECIDOS?

Além dos obesos que tendem a usar essas substâncias (os anorexígenos) com o objetivo de emagrecimento, não obrigatoriamente relacionados com dependência<sup>3</sup>(A), outro grupo, os motoristas de caminhão, consome o denominado “rebite”, para controle do sono e para executar viagens de longas distâncias. A avaliação de motoristas profissionais de carga em estradas no Estado de São Paulo detectou 9,3% de urinas positivas para uso de drogas ilícitas, sendo os derivados anfetamínicos mais frequentes (61,9% dos casos), seguidos de cocaína (23,8%) e maconha (11,9%). Todos

os condutores eram do gênero masculino, com idade média de  $40 \pm 10,8$  anos e quase 30% já com comorbidades (presença de hipertensão arterial, diabetes mellitus ou estresse)<sup>7</sup>(B). Não há avaliação nos motoristas de outros estados, estes valores devem estar subvalorizados.

Adultos jovens podem usar os anfetamínicos para fins recreacionais, além de relatos de pessoas que usam com a intenção de aumentar a concentração no estudo, como já descrito o aumento do uso entre os estudantes universitários brasileiros (8,7%), sendo maior no gênero feminino e crescente de acordo com o aumento da faixa etária<sup>3</sup>(A).

## Recomendação

Devem-se investigar obesos<sup>3</sup>(A), caminhoneiros<sup>7</sup>(B) e adultos jovens para fins recreacionais ou para aumento da concentração no estudo<sup>3</sup>(A), pois são os principais grupos de risco para abuso e dependência de anfetamínicos.

### 3. EXISTEM GRUPOS DE USUÁRIOS DE ANFETAMINAS COM RITUAIS ESPECÍFICOS DE CONSUMO SEM DESENVOLVER A DEPENDÊNCIA?

Encontramos diferentes tipos de usuários de anfetaminas, com distintos objetivos de consumo: os usuários recreacionais, que consomem em busca de seus efeitos estimulantes; os usuários instrumentais, que consomem anfetamínicos com objetivos específicos, tais como melhorar o desempenho no trabalho e emagrecimento; e os usuários crônicos, que consomem com a finalidade de evitar o desconforto dos sintomas de abstinência<sup>8</sup>(D).

## Recomendação

Existem três tipos de usuários: recreacionais, instrumentais e crônicos<sup>8</sup>(D).

### 4. O TRATAMENTO DA OBESIDADE POR MEIO DO USO DE ANFETAMÍNICOS É EFETIVO?

No tratamento da obesidade, os anfetamínicos apresentam limitada utilidade terapêutica e o seu uso sempre necessitou de medidas complementares importantes, como restrição calórica, modificação dos hábitos alimentares e da forma de comer, além de atividades físicas<sup>9</sup>(B). Todo tratamento médico para obesidade exige medidas complementares de mudanças de estilo de vida, e todas alternativas terapêuticas têm alguns limites em sua utilidade terapêutica, portanto, cabe ao médico julgar a prescrição. Deve-se considerar que a retirada da medicação tem recuperação rápida do peso, acima do peso inicial, e que a perda de peso dura, no máximo, 6 meses<sup>10</sup>(D), assim como a retirada de anti-hipertensivos de uso crônico provocará hipertensão e retirada das medicações hipoglicemiantes orais levará a aumento da glicemia em pacientes diabéticos.

A efetividade dos anorexígenos foi padronizada como uma perda do peso corporal de 5% a 10% ou mais quando comparada ao placebo, respectivamente, pelo FDA (Food and Drugs Administration) e CPMP (Committee of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)<sup>11,12</sup>(D). Uma meta-análise da combinação de 13 estudos demonstrou que o uso de 75 mg de anfepramoma por, em média, 20 semanas (variando de 6 a 52 semanas) resultou em perda média de 3 kg (IC 95% 1,6 - 11,5), sendo maior que no grupo placebo<sup>13</sup>(A). Um ensaio clínico duplo-cego randomizado e controlado com placebo avaliou a efetividade de 100 mg/dia de anfepramoma no tratamento da obesidade. Após 6 meses de tratamento, o grupo ativo perdeu 6,9% do peso inicial e o grupo placebo, 3,2%. A porcentagem

de pacientes que perdeu 10% do peso corpóreo foi de 3,1%, no grupo controle, *versus* 51,3%, no grupo ativo<sup>14</sup>(A).

Há poucas evidências para demonstrar a efetividade do fenproporex na perda de peso em obesos. Em um estudo, o uso de 20 mg ao dia de fenproporex combinado ou não com 6 mg de diazepam, por período de 6 meses, resultou em perda de 8,8% a 12,2% do peso inicial, enquanto no grupo placebo a perda foi de 5,3%<sup>15</sup>(B).

## Recomendação

A anfepramona mostrou-se eficaz apenas no início do tratamento da obesidade<sup>13</sup>(A), em conjunto com medidas não-farmacológicas, como o aconselhamento nutricional e a atividade física<sup>9</sup>(B) e elevada taxa de recuperação do peso em 6 meses<sup>10</sup>(D). Os anfetamínicos eram usados no início do tratamento da obesidade com limitada eficácia, sendo retirados do mercado nacional no final do ano de 2011.

## 5. QUAIS SÃO OS SINAIS E SINTOMAS ENCONTRADOS EM SITUAÇÕES DE INTOXICAÇÃO AGUDA/ABUSO DE ANFETAMÍNICOS E COMO MANEJÁ-LOS?

Com o aumento do consumo dos anfetamínicos nos últimos anos, aumentou a procura pelos serviços de emergência por intoxicação, incluindo complicações clínicas e psiquiátricas, além de complicações indiretas, como acidentes de carro e agressões<sup>16</sup>(A)<sup>17,18</sup>(B)<sup>19</sup>(D). As intoxicações tanto podem ser leves, caracterizando-se pela exacerbação dos efeitos esperados para a substância, como mais graves, levando a overdose e, até mesmo, óbito.

Os quadros de intoxicação são semelhantes para as diferentes formas da substância e estão relacionados com a ação sobre os sistemas catecolaminérgico, dopaminérgico e serotoninérgico, com exceção feita para o MDMA (ecstasy), que também apresenta mecanismo de ação alucinógeno<sup>15,20</sup>(B). Na emergência, os sintomas são taquicardia, taquipneia, dor torácica, além de hipertermia, rabdomiólise e insuficiências renal e hepática<sup>20</sup>(B). O manejo das complicações clínicas deverá seguir as mesmas orientações feitas para cada quadro, independente do uso de anfetaminas<sup>19</sup>(D).

As complicações psiquiátricas agudas variam de ansiedade moderada a agitação psicomotora, alucinações, que podem ser auditivas, visuais (raios de luz) ou táteis (insetos caminhando sobre ou sob a pele), assim como delírio<sup>20</sup>(B). O tratamento deverá ser feito por meio de farmacoterapia, caso o manejo verbal e o ambiente tranquilizador não sejam suficientes<sup>21</sup>(D).

Não existe medicamento para reverter a intoxicação por anfetaminas<sup>21</sup>(D). Utilizam-se, principalmente, os benzodiazepínicos de curta ação (lorazepam 1-2 mg), via oral ou injetável, reservando-se o uso de antipsicóticos, com uma preferência para os atípicos, para os casos em que os sintomas psicóticos são mais evidentes e não melhoram com as medidas anteriores<sup>21</sup>(D). Em geral, evita-se o uso destes últimos em função do risco de efeitos colaterais, como distonia aguda, síndrome neuroléptica maligna e redução do limiar convulsivo, o que agravaria as complicações clínicas já apresentadas em função do uso das anfetaminas<sup>19,21</sup>(D). Caso necessário, a olanzapina demonstrou ser tão eficaz quanto o haloperidol, porém com melhor tolerabilidade e menos risco que o

primeiro<sup>22</sup>(A). Risperidona (1-2 mg via oral) também pode ser utilizada<sup>21</sup>(D).

Casos de complicações mais graves ocorrem sem correlação específica entre dose e efeito, podendo surgir mesmo após consumo de pequenas quantidades. Quanto à forma de administração, apesar de estarem relacionadas a qualquer uma delas, são mais comuns nas formas inalada e injetada<sup>16</sup>(A)<sup>17,18</sup>(B)<sup>19</sup>(D). O uso associado com outras substâncias, mais comumente álcool, cocaína, opioides e benzodiazepínicos, também contribui para o surgimento e a gravidade das complicações<sup>17,18</sup>(B).

## Recomendação

Os casos de intoxicação não têm correlação direta com a dose utilizada, sendo mais comuns nas formas de abuso de anfetamínicos injetáveis e/ou inalados<sup>17,18</sup>(B). Taquicardia, taquipneia, dor torácica, hipertermia, rabdomiólise, insuficiência renal e hepática podem ser observados nos casos mais graves, devendo receber suporte clínico adequado<sup>20</sup>(B). Os sintomas psiquiátricos incluem alucinações auditivas, visuais e táteis, agitação e até delírio e para eles o uso de benzodiazepínicos é útil, nos casos em que o manejo verbal tranquilizador não é suficiente<sup>20</sup>(B). Os antipsicóticos, preferencialmente os atípicos, devem ser utilizados em último caso<sup>21</sup>(D).

## 6. QUAIS SÃO OS SINAIS E SINTOMAS DA SÍNDROME DE DEPENDÊNCIA E DE ABSTINÊNCIA DE ANFETAMINAS E COMO INICIAR O TRATAMENTO?

O uso de anfetaminas pode ser iniciado pela intenção de perder peso, para aumentar a energia ou permanecer acordado por mais tempo (exemplo: caminhoneiros, estudantes).

Independente dos fatores que levam ao consumo inicial da droga, seu uso pode levar ao desenvolvimento de tolerância, fazendo o indivíduo usar dosagens cada vez maiores. O risco é maior para as anfetaminas que possam ser consumidas por via endovenosa ou inalatória e de meia-vida curta<sup>23,24</sup>(B). Indivíduos com outra morbidade psiquiátrica, sem acompanhamento regular e que recebem dosagens maiores e por períodos mais prolongados são mais vulneráveis à dependência<sup>24</sup>(B).

Os sintomas da síndrome de abstinência, em geral, envolvem aumento de apetite, insônia, diminuição de energia e libido, irritabilidade e humor deprimido, sendo mais intensos nos primeiros 15 dias de consumo dessas drogas. Sintomas psicóticos, apesar de não serem característicos da síndrome de abstinência, podem estar presentes na primeira semana<sup>25</sup>(C). Anedonia e falta de motivação, no entanto, podem persistir por mais de dois meses após o último consumo<sup>26</sup>(B). Os sintomas depressivos também são evidentes no início, com melhora significativa a partir da segunda semana<sup>25</sup>(C). O *craving*, ou fissura, melhora após 15 dias, mas pode persistir por até 5 semanas<sup>25</sup>(C). A associação de *craving* e depressão pode favorecer a recaída, em especial entre o 7º e 14º dia de abstinência<sup>27</sup>(B)<sup>25</sup>(C). Não foi encontrada nenhuma medicação eficaz em tratar a síndrome de abstinência<sup>22</sup>(A). Dessa forma, o tratamento deve ser sintomático com benzodiazepínicos e antipsicóticos, quando necessário<sup>21</sup>(D).

A frequente associação entre TDAH e dependência de drogas, chegando a 30% em alguns estudos, gera preocupações quanto ao risco de uso abusivo do metilfenidato empregado no tratamento desse transtorno<sup>28</sup>(D). No entanto,

observa-se que o tratamento do TDAH, na verdade, diminui em 50% o risco para abuso de substâncias e de álcool em relação aos portadores de TDAH não tratados, especialmente em adolescentes<sup>29</sup>(B).

Dentre as opções de tratamento para dependentes de anfetaminas, as abordagens psicoterápicas foram as que demonstraram maior eficácia até o momento<sup>30</sup>(A). Ainda há poucos estudos controlados com psicofármacos e a maioria deles apresenta resultados insatisfatórios<sup>22</sup>(A). Alguns fatores podem influenciar na boa resposta ao tratamento, dentre eles, a via de administração. Usuários de anfetaminas por via oral tiveram maior permanência no tratamento, maior chance de completá-lo e mais exames de urina negativos quando comparados a usuários por via inalatória e endovenosa<sup>31</sup>(B). Os usuários injetáveis também tiveram piores resultados num seguimento de 12 meses, visto que apresentaram consumo maior ao longo desse período<sup>31</sup>(B).

Dentre as terapias, as cognitivo-comportamentais (TCC) e o manejo de contingências (CM) foram as mais estudadas e com melhores resultados até então<sup>30</sup>(A). As primeiras englobam as terapias de prevenção de recaída e treinamento de habilidades, sendo eficazes em reduzir o consumo de metanfetaminas, quando comparadas ao placebo, e esse efeito persiste até mesmo após 6 meses de seguimento<sup>30</sup>(A).

Um modelo mais abrangente de terapia, conhecido como matrix model, inclui TCC de grupo, grupo de psicoeducação para familiares, grupo de apoio e aconselhamento individual, por um período de 16 semanas<sup>32</sup>(A). Os usuários nessa modalidade, quando comparados ao controle, tiveram maior adesão ao tratamento,

maior número de toxicológicos negativos e períodos mais prolongados sem o uso da metanfetamina<sup>32</sup>(A). Apesar desses resultados não terem se mantido no seguimento de 6 meses, observa-se que os benefícios adquiridos durante o tratamento foram expressivos. A comparação entre a TCC e o CM mostrou que este último é mais eficaz em manter o paciente no tratamento e a abstinência de estimulantes durante o tratamento<sup>33</sup>(B). Por outro lado, a TCC também é útil para se atingir a abstinência e seus efeitos se comparam aos da CM no seguimento de 6 meses e 1 ano<sup>33</sup>(B). Não há aumento dos benefícios na associação de ambas as técnicas<sup>33</sup>(B).

Entre as opções farmacológicas, bupropiona (150 mg duas vezes ao dia) associada à TCC pode ser útil em usuários leves ou moderados de metanfetamina (uso igual ou inferior a 18 dias no mês), independente de sintomas depressivos<sup>34,35</sup>(A). Já a dexanfetamina de liberação prolongada (dose média de 80mg/dia) foi eficaz em reduzir o consumo da droga<sup>36</sup>(A). Além disso, foi significativamente melhor que placebo na retenção no tratamento e na diminuição dos sintomas de dependência, podendo ser útil no tratamento de manutenção<sup>36</sup>(A).

Estudos clínicos duplo cegos randomizados falharam em demonstrar a eficácia de medicações como baclofeno, modafinil e gabapentina, no tratamento de usuários de metanfetamina<sup>35,37,38</sup>(A). O mesmo ocorreu para a sertralina, havendo até mesmo indícios de contra-indicação desse medicamento em virtude da maior frequência de efeitos adversos e menor retenção no tratamento nessa população<sup>39</sup>(A). Poucos estudos com topiramato conduzidos até



o momento também demonstraram efeitos indesejáveis com essa medicação, como aumento dos efeitos reforçadores da metanfetamina e piora da coordenação motora<sup>40</sup>(B). Um único relato de caso avaliando o ecstasy (MDMA) relatou que o topiramato pode auxiliar na redução do consumo e da euforia induzida por essa droga<sup>41</sup>(C).

## Recomendação

Os sintomas da síndrome de abstinência incluem aumento de apetite, insônia, diminuição de energia e libido, anedonia, irritabilidade e humor deprimido, são mais intensos nos primeiros 15 dias, mas podem persistir por até 2 meses<sup>25</sup>(C). É mais comum entre os usuários de formas injetáveis ou inaladas<sup>23,24</sup>(B). Não foi encontrada nenhuma medicação eficaz em tratar a síndrome de abstinência<sup>22</sup>(A) e, portanto, o tratamento deve ser sintomático com antipsicóticos e benzodiazepínicos, quando necessário<sup>21</sup>(D). O tratamento da dependência deve ser feito com psicoterapia, envolvendo TCC e CM<sup>30</sup>(A) ou associação de TCC de grupo, psicoeducação de familiares, grupo de apoio e aconselhamento individual<sup>32</sup>(A).

## 7. QUAIS SÃO AS MORBIDADES MAIS COMUNS, CLÍNICAS E PSIQUIÁTRICAS, RELACIONADAS AO USO AGUDO E CRÔNICO DE ANFETAMÍNICOS?

Em relação às complicações psiquiátricas, uma coorte com usuários de metanfetaminas demonstrou prevalência de 48% para comorbidades de eixo I ao longo da vida, excluindo outros transtornos por uso de substâncias<sup>42</sup>(B). Os transtornos de humor foram os mais frequentes, com 34,2%, seguidos de ansiedade (26,2%), psicose (12,9%) e transtornos alimentares (2,5%). Além disso, aproximadamente 30% dos

usuários já havia feito uma ou mais tentativas de suicídio ao longo da vida<sup>42</sup>(B). De um modo geral, o risco para comorbidades psiquiátricas é maior quando comparado a outras substâncias, como heroína e benzodiazepínicos<sup>43</sup>(B). A presença dessas comorbidades tende a dificultar a adesão ao tratamento, agravar o curso da dependência e aumentar a necessidade por serviços especializados<sup>42,44,45</sup>(B). Há maior prevalência de doenças sexualmente transmissíveis em indivíduos com comorbidade em depressão e transtornos ansiosos<sup>46</sup>(B).

O risco para psicose é maior entre usuários crônicos (31% entre dependentes *versus* 13% em não-dependentes)<sup>18,47</sup>(B) com início precoce e uso elevado da substância<sup>16</sup>(A)<sup>18,48</sup>(B). No entanto, entre usuários recreacionais, o risco é de duas a três vezes maior quando comparado a não-usuários<sup>49</sup>(B). Os sintomas são, em geral, delírios persecutórios e alucinações auditivas, táteis ou visuais. Eles tendem a remitir após cessada a intoxicação, podendo persistir em indivíduos com outros fatores de risco para psicose, como história familiar de esquizofrenia e presença de personalidade esquizoide ou esquizotípica<sup>16</sup>(A)<sup>50,51</sup>(B). Esses sintomas estão associados a maior risco de suicídio em mais de 20% dos usuários<sup>16</sup>(A)<sup>52</sup>(B). Também pode ocorrer deterioração cognitiva mais grave que a provocada pelo álcool<sup>53</sup>(B). Além disso, mesmo indivíduos sem fatores de risco para psicose podem permanecer com maior vulnerabilidade para recorrência dos sintomas diante de alguns estressores<sup>54</sup>(B)<sup>55,56</sup>(C)<sup>57,58</sup>(D). Isso pode ocorrer em mais de 50% dos usuários, sendo que entre os indivíduos sem abuso atual da substância esse risco também pode chegar a 38%<sup>52</sup>(B). É provável que alterações neurobiológicas causadas pelo uso da droga sejam responsáveis por esse fenômeno, conhecido como sensibilização<sup>56</sup>(C)<sup>57,58</sup>(D).

O antipsicótico aripiprazol consegue reduzir os sintomas psicóticos, mas não apresenta diferenças significativas em relação ao placebo ao avaliar a manutenção da abstinência em pacientes dependentes de metanfetamina<sup>59</sup>(B), Já o uso de haloperidol em doses baixas (3 mg ao dia) parece poder reduzir o risco de psicose na reutilização de metanfetamina, porém necessita ser avaliado em população mais expressiva (de 8 pacientes, 3 apresentaram essa melhora)<sup>55</sup>(C).

Depressão ao longo da vida pode ocorrer em cerca de 30% a 60% dos usuários de anfetamina<sup>60</sup>(A)<sup>42</sup>(B). Os sintomas ocorrem com mais frequência entre usuários injetáveis de metanfetamina, entre mulheres, com início na adolescência<sup>16,60,61</sup>(A). Ainda que alguns autores tenham encontrado que a depressão na maioria das vezes é não induzida<sup>42,46</sup>(B), como na psicose, o quadro tende a melhorar com a abstinência da droga<sup>16</sup>(A)<sup>42</sup>(B). No entanto, alguns fatores de risco apontam para a necessidade de tratamento do transtorno mais precocemente: sexo feminino, história de depressão, comorbidade com abuso ou dependência de álcool, uso injetável e, principalmente, maior gravidade dos sintomas e história de tentativas de suicídio<sup>44</sup>(B). Existem menos estudos sobre a comorbidade com transtornos ansiosos. Sabe-se que sua prevalência pode variar entre 22% a 76% e inclui transtorno de pânico, agorafobia, fobia social, ansiedade generalizada e estresse pós-traumático (TEPT)<sup>62</sup>(A)<sup>42,46</sup>(B). Destes, apenas o TEPT parece não influenciar no prognóstico da dependência de anfetaminas, sendo que os demais agravam o curso da doença<sup>42</sup>(B).

Déficit cognitivo também pode ocorrer, podendo persistir por meses após a abstinência ou

até ser permanente<sup>63</sup>(B)<sup>64,65</sup>(C). Em alguns casos, podem ser reversíveis<sup>64,65</sup>(C). As alterações, em geral, afetam a memória de curta duração ou de trabalho, memória verbal, atenção e a função executiva<sup>63</sup>(B)<sup>65</sup>(C). Decorrem do efeito tóxico sobre neurônios serotoninérgicos e dopaminérgicos, sendo que usuários pesados e mulheres são mais susceptíveis a esses danos<sup>64,65</sup>(C). O uso de metilfenidato não modifica a memória, diferente do que ocorre com o uso de 3,4-metilenedioxi-metanfetamina – MDMA<sup>66</sup>(B).

Dentre as comorbidades clínicas, alterações cardiovasculares crônicas podem se desenvolver, como hipertensão arterial sistêmica, aterosclerose e miocardiopatia<sup>17,18,67</sup>(B). Infecção por hepatite B e C e HIV pode ocorrer em decorrência do compartilhamento de seringas contaminadas, mas também por meio de conduta sexual de risco, aumentada nesses usuários<sup>46,68</sup>(B). Mais especificamente, cerca de metade se envolve em atividade sexual de risco, seja heterossexual ou homossexual, número mais elevado que o de usuários de heroína<sup>18,68</sup>(B). Por outro lado, uma meta-análise de estudos em populações jovens (10-24 anos) não conseguiu identificar essa associação<sup>16</sup>(A).

Alguns estudos vêm apontando para o risco de complicações odontológicas provocadas pelo consumo de anfetaminas, como bruxismo, dor mandibular e perda dentária, mas os resultados ainda são inconclusivos<sup>16</sup>(A).

## Recomendações

As comorbidades são mais comuns com o uso crônico de anfetamínicos, mas também podem ocorrer com o uso ocasional<sup>43</sup>(B). As comorbidades psiquiátricas mais comuns são os

transtornos de humor, ansiosos, alimentares, psicóticos<sup>42</sup>(B) e o déficit cognitivo, que podem melhorar com a abstinência, como podem se tornar persistentes<sup>63</sup>(B) (tanto no caso do déficit cognitivo como para os sintomas psicóticos). Dentre as morbidades clínicas, as doenças cardiovasculares, infecções por hepatites B e C e HIV, são as mais comuns<sup>17,18,46,67,68</sup>(B).

## 8. QUAIS SÃO AS COMPLICAÇÕES CLÍNICAS MAIS GRAVES RELACIONADAS AO ABUSO DE ANFETAMÍNICOS?

As complicações clínicas mais graves são as cardiovasculares, como dor torácica, arritmias e hipertensão arterial, chegando a síndrome coronariana aguda, dissecação aguda de aorta e morte súbita<sup>16</sup>(A)<sup>18,69</sup>(B)<sup>70,71</sup>(C). Tais complicações podem ser agravadas pelo uso concomitante de cocaína, algo não incomum, em virtude do efeito cardiotoxico sinérgico entre essas substâncias<sup>17,18,72</sup>(B)<sup>73</sup>(D). Há chances de 3 a 7 vezes maiores de complicações cerebrovasculares hemorrágicas em jovens de 18 a 44 anos usuários de anfetaminas, independentes do uso da cocaína (OR=4,95, com IC 95% 3,24-7,55), com aumento de chance de morte decorrente desse sangramento em até 6 vezes (OR=2,63, com IC 95% 1,07-6,50), principalmente entre mulheres<sup>18,74</sup>(B).

A hipertermia merece atenção por sua gravidade, ocorrendo em geral após o uso de MDMA associado à atividade física excessiva e em locais lotados e quentes, como clubes noturnos e *raves*<sup>19,75</sup>(D). O manejo deverá ser semelhante ao de outras causas de hipertermia, incluindo infusão de líquidos e resfriamento do corpo<sup>19</sup>(D). Caso não seja adequadamente tratada, pode levar a rabdomiólise, coagulação

intravascular disseminada, insuficiência hepática e renal e morte<sup>19,75</sup>(D).

A hiponatremia acentuada é outra complicação associada ao MDMA, podendo ser causada tanto pela liberação aumentada de hormônio antidiurético como pelo consumo excessivo de líquidos<sup>76</sup>(B)<sup>19,75</sup>(D). Esse quadro deve ser suspeitado em todos aqueles com uso recente da substância associado a sintomas neuropsiquiátricos, como náusea, tontura, câibras, convulsões e alteração do nível de consciência<sup>19</sup>(D). O tratamento inclui restrição hídrica e reposição salina.

A rabdomiólise pode ocorrer em até 14% dos usuários, estando relacionada a convulsões, hipertermia ou atividade física excessiva, como dançar por várias horas seguidas<sup>20</sup>(B)<sup>19</sup>(D). Manifesta-se por meio de colúria, dor muscular e elevação acentuada de CPK (> 25 000 U/L), podendo levar a hipercalemia e arritmias<sup>19</sup>(D). O tratamento inclui infusão de líquidos para aumentar a diurese, mas se deve restringir a alcalinização da urina, visto que isso desacelera a excreção do MDMA, reservando-a apenas para os casos mais graves<sup>77</sup>(C)<sup>19</sup>(D). Hepatotxicidade e convulsões também podem ocorrer<sup>20</sup>(B)<sup>19</sup>(D).

Dados de países desenvolvidos apontam para alguns fatores de risco para intoxicação seguida de óbito, dentre eles o gênero masculino, idade média de 32 anos, estar empregado e uso concomitante de outras substâncias, em especial benzodiazepínicos<sup>18</sup>(B). Um estudo identificou que a toxicidade direta foi a principal causa de morte, correspondendo a 68% dos casos contra 9% de causas externas<sup>18</sup>(B). Dentre as primeiras, as cardiovasculares, em especial a aterosclerose coronariana, lideram as causas de morte.

Ocorre principalmente em usuários mais velhos e com maior índice de massa corporal (IMC), o que deve ser motivo de preocupação, visto que a anfetamina é utilizada com frequência nesses indivíduos, com o intuito de levar a perda de peso<sup>18</sup>(B). Em seguida, vêm as causas cerebrovasculares, principalmente acidente vascular cerebral hemorrágico não-traumático, sendo esta a principal causa de morte em mulheres e pessoas mais velhas<sup>18,74</sup>(B).

Quanto às causas externas, acidentes de trânsito e suicídio são comuns em abuso e dependência de anfetamínicos. Há aumento progressivo da possibilidade de acidentes de trânsito fatal com o abuso de uma única substância (lícita ou ilícita), múltiplas drogas, somente álcool e associação de álcool com outras substâncias. Ao avaliar o abuso de uma única substância, as mais frequentes são as medicações de prescrição médica (como benzodiazepínicos e antidepressivos), abuso de maconha, anfetaminas/metanfetamina e álcool<sup>78</sup>(C). Não se demonstrou piora do desempenho na condução de carros 2,5 horas após o uso recreativo de metanfetamina; entretanto, essa situação de utilização somente do anfetamínico é muito raro<sup>79</sup>(A). Ao avaliar a associação de álcool com a mesma metanfetamina, observa-se que alguns usuários apresentam diminuição tanto das percepções subjetivas como dos desempenhos objetivos, tão importantes para o tráfego seguro<sup>80</sup>(B).

Sobre suicídio é mais comum entre mulheres em uso de metanfetamina na forma injetável, já com maior gravidade de sintomas depressivos no início da avaliação, além de história de depressão grave e hospitalização psiquiátrica ao longo da vida<sup>44,81</sup>(B). Sintomas

psicóticos também parecem aumentar o risco de suicídio<sup>16</sup>(A)<sup>52</sup>(B). Infelizmente, há poucos dados no Brasil sobre o perfil desses usuários.

O uso de metanfetamina não aumenta o risco de morte súbita em crianças, adolescentes e adultos jovens<sup>81,82</sup>(B).

## Recomendação

A toxicidade direta é a principal responsável pelos óbitos por anfetamina: síndrome coronariana aguda, dissecação aguda de aorta e morte súbita, além de acidente vascular cerebral hemorrágico estão entre as causas mais comuns<sup>17,18,67,69,74</sup>(B). Rabdomiólise<sup>20</sup>(B), hiponatremia acentuada<sup>76</sup>(B) e hipertermia<sup>19,75</sup>(D) também podem ocorrer. Dentre as causas externas, encontram-se os acidentes de trânsito<sup>80</sup>(B) e, diante de sintomas psicóticos, há aumento de suicídio<sup>16</sup>(A)<sup>52</sup>(B).

## 9. QUAIS SÃO AS REPERCUSSÕES DO USO DE ANFETAMÍNICOS NA GRAVIDEZ E NO RECÉM-NASCIDO?

Um estudo foi realizado para se determinar o efeito da administração de metanfetamina no desenvolvimento de neurônios monaminérgicos usando cultura de tecidos de células mesencefálicas e estriatais de fetos de ratos do tipo C57Bl/6J por meio de reagregação celular tridimensional, reconstruindo as projeções dopaminérgicas e serotoninérgicas mesencefálica-estriatais e desenvolvido em um tempo similar ao observado *in vivo*. Os tecidos reagregados preparados pelos embriões expostos à metanfetamina demonstraram elevação significativa de níveis de serotonina comparado aos agregados preparados de embriões não-expostos à metanfetamina e esses níveis se mantiveram elevados no dia 14 e 29 da cultura. O desenvolvimento de projeções

dopaminérgicas nigroestriatais foi resistente à injeção continuada de anfetamina<sup>83</sup>(D).

Os efeitos pré-natais em recém-nascidos expostos a metanfetaminas parece estar associado a aumento na frequência de nascimento de crianças pequenas para idade gestacional (PIG), que são crianças com diminuição do peso e altura para a idade gestacional quando comparado aos recém-nascidos não-expostos<sup>84</sup>(A)<sup>85</sup>(B). Estudo prospectivo identificou que crianças expostas a anfetaminas durante a gravidez teve a medida da circunferência da cabeça, peso médio e altura média menores do que quando comparadas a crianças não expostas ao nascer, com 1 ano e 4 anos de idade, sendo que as crianças do sexo feminino e não do sexo masculino eram significativamente menores e mais leves que as crianças não expostas e essa diferença se manteve até a idade de 10 anos. Esse estudo tem como limitador o fato das crianças não expostas não terem sido selecionadas de amostra da mesma comunidade e também pela prevalência elevada de usuárias de opioides no grupo de usuárias de metanfetamina. Além disso, o estudo se baseou apenas no relato das mães sobre uso de substâncias psicoativas, inclusive os derivados de anfetaminas, não tendo sido realizada nenhuma testagem toxicológica para avaliação das gestantes<sup>86</sup>(B). Um possível mecanismo de ação para essa diminuição do tamanho do feto pode ser secundário às ações diretas e indiretas da metanfetamina<sup>87</sup>(D).

Em modelos ovinos, os efeitos vasconstritivos da metanfetamina induziram ao aumento da pressão arterial na gestante. Além disso, metanfetamina aumenta a pressão arterial dos fetos e diminui a saturação de oxihemoglobina fetal e diminui o pH sanguíneo. Esses efeitos em

conjunto podem ser responsáveis pela alteração do crescimento e desenvolvimento fetal em velhas. Em consequência ao retardo no crescimento e desenvolvimento fetal, há aumento do risco de morbi-mortalidade<sup>88</sup>(D). Há, também, risco aumentado para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 e síndrome metabólica mais tardiamente, em crianças com quadro de PIG. Crianças com diminuição da circunferência craniana apresentam problemas de desenvolvimento neurológico e cognitivo, tais como problemas com leitura e resolução de problemas<sup>87</sup>(D).

## Recomendação

O American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Health Care for Underserved Women orienta que todas as gestantes sejam inquiridas sobre uso de quaisquer tipos de substâncias psicoativas e psicotrópicas bem como testadas, se necessário<sup>89</sup>(D). Nas gestantes em que o uso de derivados de anfetaminas seja detectado durante a gestação, encaminhamentos a tratamento específicos devem ser feitos, o uso dos derivados de anfetaminas deve ser descontinuado e ultrassonografia obstétrica devem ser realizadas com vista à detecção precoce de quadros de desenvolvimento alterado do feto.

## 10. EXISTEM PREJUÍZOS NO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR E COGNITIVO NOS FILHOS DE USUÁRIAS CRÔNICAS DE DERIVADOS DE ANFETAMINA?

Estudos demonstraram que a memória de reconhecimento visual, que tem sido correlacionada com QI, parece ser menor em crianças expostas a derivados anfetamínicos durante a gestação, além de pior ajustamento social e aumento do comportamento agressivo. Essa

avaliação foi feita de forma prospectiva em crianças com 8 anos de idade<sup>90</sup>(A) e reavaliadas aos 14-15 anos de idade<sup>91</sup>(A). Aos 8 anos de idade, o desempenho escolar ainda estava dentro do esperado, apesar da presença de comportamento agressivo, com desajuste social<sup>90</sup>(A). Aos 14-15 anos de idade havia atraso de pelo menos um ano na escolaridade, discreta diminuição no escore de QI, dificuldades nas áreas da linguagem e matemática, com retardo no desenvolvimento escolar e subsequente diminuição da evolução educacional. Essas crianças foram criadas tanto com as mães usuárias crônicas de derivados de anfetamina (30%) como com pais adotivos durante boa parte da duração do estudo (70%)<sup>84,90,91</sup>(A)<sup>86</sup>(B). Portanto, até o momento, as evidências sugerem que os efeitos neuropsicológicos em crianças nascidas de gestantes usuárias de anfetaminas estão presentes entre os recém-nascidos e se mantêm ao longo dos anos.

## Recomendação

Há prejuízos no desenvolvimento neuropsicomotor e cognitivo em crianças nascidas de gestantes usuárias de anfetaminas, presentes entre os recém-nascidos e mantendo-se ao longo dos anos<sup>84,90,91</sup>(A)<sup>86</sup>(B).

## 11. HÁ EVIDÊNCIAS DE QUE OS FATORES GENÉTICOS TENHAM PAPEL NO USO CRÔNICO DE DERIVADOS ANFETAMÍNICOS?

Ainda não há estudos clínicos que demonstrem a relação entre fatores genéticos e desenvolvimento de quadros crônicos de uso de derivados de anfetaminas. Estudos epigenéticos têm sido desenvolvidos na área da dependência, nos últimos anos, entretanto, os mecanismos moleculares que influenciam a transição entre usuários recreativos para dependentes crônicos

permanecem pouco compreendidos até o momento. O uso crônico de anfetaminas atenua a indução de c-fos mRNA ou os níveis iniciais no estriato por aproximadamente 5 dias de abstinência de anfetaminas em ratos, um tempo que é consistente com a estabilidade de  $\Delta$ FosB e a ocupação do promotor c-fos. Apesar de  $\Delta$ FosB ser detectada após longos períodos de abstinência de anfetaminas deve ser insuficiente para manter a repressão do gen c-fos muito abaixo a partir do 5º dia. No entanto, o tempo de dessensibilização e supressão da indução pela anfetamina ocorre no ponto máximo no 1º dia após a abstinência, chegando ao nível basal em até 5 dias de abstinência<sup>92</sup>(D).

## Recomendação

Infelizmente, essa questão ainda se encontra longe de ser plenamente esclarecida e há necessidade de maiores investigações nessa área, para melhor elucidação da possível associação de fatores genéticos no papel do uso crônico e abuso de derivados anfetamínicos.

## 12. QUAIS SÃO AS IMPLICAÇÕES DA PRESCRIÇÃO DE UM ANFETAMÍNICO COMO O METILFENIDATO PARA QUEM NÃO TEM O DIAGNÓSTICO DE TDAH E DESEJA MELHORAR O DESEMPENHO ACADÊMICO?

Nenhum estudo, até o momento, pode afirmar que o uso de derivados anfetamínicos melhore a capacidade cognitiva de pessoas saudáveis<sup>93-97</sup>(B). Estudos sugerem que a influência de dextroanfetamina no tempo de retenção de informações não está relacionado à capacidade de lembrar o conteúdo, não há nenhuma substância capaz de aumentar a consolidação por meio da avaliação de teste de repetição.

Para avaliar se a criatividade estaria prejudicada em indivíduos sadios em uso de dextroanfetamina, foi realizado estudo duplo cego, com 16 indivíduos jovens normais avaliando a capacidade criativa em 4 testes – 2 testes que requerem pensamento divergente e 2 com pensamento convergente e o estudo não foi conclusivo quanto ao possível prejuízo do uso de dextroanfetamina em usuários sadios com resultados nulos ou ambíguos nesses testes<sup>93</sup>(B).

Foi avaliado o modelo de processo de informação e inibição de controle de 22 adultos sadios com nenhuma história prévia de uso de estimulante ou dependência de drogas. O processo de informação foi medido pelo teste RIP – *rapid information processing* (processo rápido de informação) e a inibição de controle foi avaliada pelo teste de sinalização de parar (*stop signal task*). O desempenho foi avaliado em resposta a doses de d-anfetamina 15 mg/70k, 7,5 mg/70k e 0 mg/70k (placebo), administrada de forma randomizada. Os resultados demonstraram que o processo de informação melhora de maneira dose-dependente, com aumento da capacidade de processar informações. Entretanto, nenhum efeito positivo foi encontrado no processo de resposta inibitória, o que salienta os efeitos complexos dos estimulantes no comportamento humano<sup>94</sup>(B).

Ao avaliar a capacidade de retenção de dados em voluntários sadios<sup>95-97</sup>(B), sem uso prévio de substâncias psicoativas, observou-se um efeito agudo após a administração de D-anfetamina na retenção tardia de memória verbal em voluntários do sexo masculino após período de abstinência<sup>97</sup>(B). Em dois experimentos demonstrou-se que o efeito da D-anfetamina na capacidade de retenção de memória verbal independe da repetição dos testes<sup>96,97</sup>(B).

## Recomendação

Até o momento, os efeitos cognitivos atribuídos às anfetaminas são relacionados aos efeitos dos psicoestimulantes no sistema nervoso central, como aumento da atenção. Entretanto, a capacidade de manter as informações fornecidas aos voluntários sadios não é bem estabelecida e não há nenhuma evidência científica na mudança na capacidade de formulação de novos conceitos ou melhora na capacidade de soluções de problemas até o momento<sup>93-97</sup>(B). Mais estudos nessa área são necessários para elucidar a ligação entre uso de anfetaminas com o aumento do desempenho acadêmico.

## CONFLITO DE INTERESSE

Szobot C: Recebeu honorários por apresentação em palestras e conferências patrocinadas pelas empresas Novartis e Janssen-Cilag.



## REFERÊNCIAS

1. Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J. Amphetamines and designer drugs. In: Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J, eds. *Ellenhorn's medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning*. Maryland: William & Wilkins; 1997. p.340-55.
2. United Nation Office on Drugs and Crime. *UNODC Annual report 2010: cutting the threads of drugs, crime and terrorism*. New York: United Nation Office on Drugs and Crime; 2010. Disponível: [http://www.unodc.org/documents/frontpage/UNODC\\_Report\\_2010\\_LowRes.pdf](http://www.unodc.org/documents/frontpage/UNODC_Report_2010_LowRes.pdf).
3. Andrade AG, Duarte PCAV, Oliveira LG. I Levantamento nacional sobre o uso de álcool, tabaco e outras drogas entre universitários das 27 capitais. Brasília: Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas; 2010.
4. Ministério da Saúde. *Vigitel 2011. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Disponível em: [http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Abr/10/vigitel\\_100412.pdf](http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Abr/10/vigitel_100412.pdf). Acesso em: 5/7/2012
5. Carlini EA, Galduroz JCE, Noto AR, Nappo SA. II Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país. São Paulo: Páginas & Letras; 2005.
6. Galduroz JCE, Noto AR, Fonseca AM, Carlini EA. V Levantamento nacional sobre o consumo de drogas psicotrópicas entre estudantes do ensino médio e fundamental da rede pública de ensino nas 27 capitais brasileiras. São Paulo: Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas – CEBRID; 2004.
7. Leyton V, Sinagawa DM, Oliveira KC, Schmitz W, Andreuccetti G, De Martinis BS, et al. Amphetamine, cocaine and cannabinoids use among truck drivers on the roads in the State of Sao Paulo, Brazil. *Forensic Sci Int* 2012;215:25-7.
8. World Health Organization. *Amphetamine-type stimulants*. Geneve: OMS; 1997.
9. Horie NC, Cercato C, Mancini MC, Halpern A. Long-term pharmacotherapy for obesity in elderly patients: a retrospective evaluation of medical records from a specialized obesity outpatient clinic. *Drugs Aging* 2010;27:497-506.
10. Pedroso ERP, Oliveira RG. *Obesidade*. In: *Blackbook clínica médica*. Belo Horizonte; 2007. p.536-49.
11. Food and Drug Administration. *Guidance for the clinical evaluation of weight control drugs*. Rockville: FDA; 1996.
12. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). *Clinical investigation of drugs used in weight control*. London: European



- Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 1997.
13. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005;142:532-46.
  14. Cercato C, Roizenblatt VA, Leanca CC, Segal A, Lopes Filho AP, Mancini MC, et al. A randomized double-blind placebo controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes* 2009;33:857-65.
  15. Zaragoza RM, Lopez ML, Villaneuva SL, Ortiz RA, Villanueva GL. Efficacy and safety of slow-release fenproporex for the treatment of obesity. *Rev Mex Cardiol* 2005;16:146-54.
  16. Marshall BD, Werb D. Health outcomes associated with methamphetamine use among young people: a systematic review. *Addiction* 2010;105:991-1002.
  17. Kaye S, McKetin R, Dufflou J, Darke S. Methamphetamine and cardiovascular pathology: a review of the evidence. *Addiction* 2007;102:1204-11.
  18. Kaye S, Darke S, Dufflou J, McKetin R. Methamphetamine-related fatalities in Australia: demographics, circumstances, toxicology and major organ pathology. *Addiction* 2008;103:1353-60.
  19. Ricaurte GA, McCann UD. Recognition and management of complications of new recreational drug use. *Lancet* 2005;365:2137-45.
  20. Cruickshank CC, Dyer KR. A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. *Addiction* 2009;104:1085-99.
  21. Rawson RA, Wang L. Clinical management: methamphetamine. *Textbook of substance abuse treatment*. Washington: American Psychiatric Publishing; 2008. p.169-79.
  22. Shoptaw SJ, Kao U, Ling W. Treatment for amphetamine psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD003026.
  23. Matsumoto T, Kamijo A, Miyakawa T, Endo K, Yabana T, Kishimoto H, et al. Methamphetamine in Japan: the consequences of methamphetamine abuse as a function of route of administration. *Addiction* 2002;97:809-17.
  24. Berman SM, Kuczenski R, McCracken JT, London ED. Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and behavior: a review. *Mol Psychiatry* 2009;14:123-42.
  25. Zorick T, Nestor L, Miotto K, Sugar C, Hellemann G, Scanlon G, et al. Withdrawal symptoms in abstinent methamphetamine-dependent subjects. *Addiction* 2010;105:1809-18.
  26. Leventhal AM, Kahler CW, Ray LA, Stone K, Young D, Chelminski I, et al. Anhedonia and amotivation in psychiatric outpatients with fully remitted

- stimulant use disorder. *Am J Addict* 2008;17:218-23.
27. Hartz DT, Frederick-Osborne SL, Galloway GP. Craving predicts use during treatment for methamphetamine dependence: a prospective, repeated-measures, within-subject analysis. *Drug Alcohol Depend* 2001;63:269-76.
  28. Wilson J. ADHD and substance use disorders: developmental aspects and the impact of stimulant treatment. *Am J Addict* 2007;16(Suppl 1):5-11.
  29. Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics* 2003;111:179-85.
  30. Lee NK, Rawson RA. A systematic review of cognitive and behavioral therapies for methamphetamine dependence. *Drug Alcohol Rev* 2008;27:309-17.
  31. Rawson RA, Gonzales R, Marinelli-Casey P, Ang A. Methamphetamine dependence: a closer look at treatment response and clinical characteristics associated with route of administration in outpatient treatment. *Am J Addict* 2007;16:291-9.
  32. Rawson RA, Marinelli-Casey P, Anglin MD, Dickow A, Frazier Y, Gallagher C, et al. A multi-site comparison of psychosocial approaches for the treatment of methamphetamine dependence. *Addiction* 2004;99:708-17.
  33. Rawson RA, McCann MJ, Flammio F, Shoptaw S, Miotto K, Reiber C, et al. A comparison of contingency management and cognitive-behavioral approaches for stimulant-dependent individuals. *Addiction* 2006;101:267-74.
  34. Elkashef AM, Rawson RA, Anderson AL, Li SH, Holmes T, Smith EV, et al. Bupropion for the treatment of methamphetamine dependence. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1162-70.
  35. Shoptaw S, Heinzerling KG, Rotheram-Fuller E, Steward T, Wang J, Swanson AN, et al. Randomized, placebo-controlled trial of bupropion for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2008;96:222-32.
  36. Longo M, Wickes W, Smout M, Harrison S, Cahill S, White JM. Randomized controlled trial of dexamphetamine maintenance for the treatment of methamphetamine dependence. *Addiction* 2010;105:146-54.
  37. Shoptaw S, Klausner JD, Reback CJ, Tierney S, Stansell J, Hare CB, et al. A public health response to the methamphetamine epidemic: the implementation of contingency management to treat methamphetamine dependence. *BMC Public Health* 2006;6:214.
  38. Heinzerling KG, Swanson AN, Kim S, Cederblom L, Moe A, Ling W, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for the treatment

- of methamphetamine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2011;109:20-9.
39. Shoptaw S, Huber A, Peck J, Yang X, Liu J, Dang J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of sertraline and contingency management for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2006;85:12-8.
  40. Johnson BA, Roache JD. Effects of topiramate on methamphetamine-induced changes in attentional and perceptual-motor skills of cognition in recently abstinent methamphetamine-dependent individuals. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:123-30.
  41. Akhondzadeh S, Hampa AD. Topiramate prevents ecstasy consumption: a case report. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:601-2.
  42. Glasner-Edwards S, Mooney LJ, Marinelli-Casey P, Hillhouse M, Ang A, Rawson RA, et al. Psychopathology in methamphetamine-dependent adults 3 years after treatment. *Drug Alcohol Rev* 2010;29:12-20.
  43. Curran C, Byrappa N, McBride A. Stimulant psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry* 2004;185:196-204.
  44. Glasner-Edwards S, Mooney LJ, Marinelli-Casey P, Hillhouse M, Ang A, Rawson R, et al. Identifying methamphetamine users at risk for major depressive disorder: findings from the methamphetamine treatment project at three-year follow-up. *Am J Addict* 2008;17:99-102.
  45. Glasner-Edwards S, Marinelli-Casey P, Hillhouse M, Ang A, Mooney LJ, Rawson R, et al. Depression among methamphetamine users: association with outcomes from the Methamphetamine Treatment Project at 3-year follow-up. *J Nerv Ment Dis* 2009;197:225-31.
  46. Shoptaw S, Peck J, Reback CJ, Rothenram-Fuller E. Psychiatric and substance dependence comorbidities, sexually transmitted diseases, and risk behaviors among methamphetamine-dependent gay and bisexual men seeking outpatient drug abuse treatment. *J Psychoactive Drugs* 2003;35:161-8.
  47. McKetin R, McLaren J, Lubman DI, Hides L. The prevalence of psychotic symptoms among methamphetamine users. *Addiction* 2006;101:1473-8.
  48. Lichlyter B, Purdon S, Tibbo P. Predictors of psychosis severity in individuals with primary stimulant addictions. *Addict Behav* 2011;36:137-9.
  49. McKetin R, Hickey K, Devlin K, Lawrence K. The risk of psychotic symptoms associated with recreational methamphetamine use. *Drug Alcohol Rev* 2010;29:358-63.
  50. Chen CK, Lin SK, Sham PC, Ball D, Loh EW, Hsiao CC, et al. Pre-morbid characteristics and co-morbidity of methamphetamine users with

- and without psychosis. *Psychol Med* 2003;33:1407-14.
51. Chen CK, Lin SK, Sham PC, Ball D, Loh el-W, Murray RM. Morbid risk for psychiatric disorder among the relatives of methamphetamine users with and without psychosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;136B:87-91.
  52. Kittirattanapaiboon P, Mahatnirunkul S, Booncharoen H, Thummawong P, Dumrongchai U, Chutha W. Long-term outcomes in methamphetamine psychosis patients after first hospitalization. *Drug Alcohol Rev* 2010;29:456-61.
  53. Lin SK, Huang MC, Lin HC, Pan CH. Deterioration of intelligence in methamphetamine-induced psychosis: comparison with alcohol dependence on WAIS-III. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010;64:4-9.
  54. Yui K, Ikemoto S, Goto K, Nishijima K, Kato S. Susceptibility to episode recurrence in spontaneous recurrence of methamphetamine psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:525-8.
  55. Sato M, Chen CC, Akiyama K, Otsubuki S. Acute exacerbation of paranoid psychotic state after long-term abstinence in patients with previous methamphetamine psychosis. *Biol Psychiatry* 1983;18:429-40.
  56. Yui K, Ishiguro T, Goto K, Ikemoto S. Susceptibility to subsequent episodes in spontaneous recurrence of methamphetamine psychosis. *Ann N Y Acad Sci* 2000;914:292-302.
  57. Sato M. A lasting vulnerability to psychosis in patients with previous methamphetamine psychosis. *Ann N Y Acad Sci* 1992;654:160-70.
  58. Ujike H, Sato M. Clinical features of sensitization to methamphetamine observed in patients with methamphetamine dependence and psychosis. *Ann NY Acad Sci* 2004;1025:279-87.
  59. Sulaiman AH, Gill JS, Said MA, Zainal NZ, Hussein HM, Guan NC. A randomized, placebo-controlled trial of aripiprazole for the treatment of methamphetamine dependence and associated psychosis. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2013;17:131-8.
  60. Conway KP, Compton W, Stinson FS, Grant BF. Lifetime comorbidity of DSM-IV mood and anxiety disorders and specific drug use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2006;67:247-57.
  61. Salo R, Flower K, Kielstein A, Leamon MH, Nordahl TE, Galloway GP. Psychiatric comorbidity in methamphetamine dependence. *Psychiatry Res* 2011;186:356-61.
  62. Hall W, Hando J, Darke S, Ross J. Psychological morbidity and route of administration among amphetamine

- users in Sydney, Australia. *Addiction* 1996;91:81-7.
63. Verbaten MN. Specific memory deficits in ecstasy users? The results of a meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 2003;18:281-90.
64. Reneman L, Booij J, de Bruin K, Reitsma JB, de Wolff FA, Gunning WB, et al. Effects of dose, sex, and long-term abstinence from use on toxic effects of MDMA (ecstasy) on brain serotonin neurons. *Lancet* 2001;358:1864-9.
65. McCann UD, Kuwabara H, Kumar A, Palermo M, Abbey R, Brasic J, et al. Persistent cognitive and dopamine transporter deficits in abstinent methamphetamine users. *Synapse* 2008;62:91-100.
66. Kuypers KP, Ramaekers JG. Transient memory impairment after acute dose of 75 mg 3,4-methylene-dioxymethamphetamine. *J Psychopharmacol* 2005;19:633-9.
67. Webb L, Oyefeso A, Schifano F, Cheeta S, Pollard M, Ghodse AH. Cause and manner of death in drug-related fatality: an analysis of drug-related deaths recorded by coroners in England and Wales in 2000. *Drug Alcohol Depend* 2003;72:67-74.
68. Rawson RA, Washton A, Domier CP, Reiber C. Drugs and sexual effects: role of drug type and gender. *J Subst Abuse Treat* 2002;22:103-8.
69. Turnipseed SD, Richards JR, Kirk JD, Diercks DB, Amsterdam EA. Frequency of acute coronary syndrome in patients presenting to the emergency department with chest pain after methamphetamine use. *J Emerg Med* 2003;24:369-73.
70. Hong R, Matsuyama E, Nur K. Cardiomyopathy associated with the smoking of crystal methamphetamine. *JAMA* 1991;265:1152-4.
71. Watts DJ, McColleston L. Methamphetamine-induced myocardial infarction with elevated troponin I. *Am J Emerg Med* 2006;24:132-4.
72. Bailey D N, Shaw RF. Cocaine- and methamphetamine-related deaths in San Diego County (1987): homicides and accidental overdoses. *J Forensic Sci* 1989;34:407-22.
73. Lam D, Goldschlager N. Myocardial injury associated with polysubstance abuse. *Am Heart J* 1988;115:675-80.
74. Westover AN, McBride S, Haley RW. Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine: a population-based study of hospitalized patients. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:495-502.
75. Henry JA, Jeffreys KJ, Dawling S. Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). *Lancet* 1992;40:384-7.
76. Hartung TK, Schofield E, Short AI, Parr MJ, Henry JA. Hyponatraemic states

- following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') ingestion. *QJM* 2002;95:431-7.
77. Williams A, Unwin R. Prolonged elevation of serum creatine kinase (CK) without renal failure after ingestion of ecstasy. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:361-2.
78. Gjerde H, Normann PT, Christophersen AS, Samuelsen SO, Mørland J. Alcohol, psychoactive drugs and fatal road traffic accidents in Norway: a case-control study. *Accid Anal Prev* 2011;43:1197-203.
79. Silber BY, Croft RJ, Downey LA, Camfield DA, Papafotiou K, Swann P, et al. The effect of d,l-methamphetamine on simulated driving performance. *Psychopharmacology* 2012;219:1081-7.
80. Veldstra JL, Brookhuis KA, de Waard D, Molmans BH, Verstraete AG, Skopp G, et al. Effects of alcohol (BAC 0.5‰) and ecstasy (MDMA 100 mg) on simulated driving performance and traffic safety. *Psychopharmacology* 2012;222:377-90.
81. McCarthy S, Cranswick N, Potts L, Taylor E, Wong IC. Mortality associated with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) drug treatment: a retrospective cohort study of children, adolescents and young adults using the general practice research database. *Drug Saf* 2009;32:1089-96.
82. Gould MS, Walsh BT, Munfakh JL, Kleinman M, Duan N, Olfson M, et al. Sudden death and use of stimulant medications in youths. *Am J Psychiatry* 2009;166:992-1001.
83. Granado N, Ares-Santos S, O'Shea E, Vicario-Abejón C, Colado MI, Moratalla R. Selective vulnerability in striosomes and in the nigrostriatal dopaminergic pathway after methamphetamine administration: early loss of TH in striosomes after methamphetamine. *Neurotox Res* 2010;18:48-58.
84. Eriksson M, Zetterstrom R. Amphetamine addiction during pregnancy: 10-year follow-up. *Acta Paediatr Suppl* 1994;404:27-31.
85. Smith L, Yonekura ML, Wallace T, Berman N, Kuo J, Berkowitz C. Effects of prenatal methamphetamine exposure on fetal growth and drug withdrawal symptoms in infants born at term. *J Dev Behav Pediatr* 2003;24:17-23.
86. Eriksson M, Jonsson B, Steneroth G, Zetterstrom R. Cross-sectional growth of children whose mothers abused amphetamines during pregnancy. *Acta Paediatr* 1994;83:612-7.
87. Vaag AA, Grunnet LG, Arora GP, Brøns C. The thrifty phenotype hypothesis revisited. *Diabetologia* 2012;55:2085-8.
88. Stek AM, Fisher BK, Baker RS, Lang U, Tseng CY, Clark KE. Maternal and fetal cardiovascular responses to methamphetamine in the pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:888-97.

89. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Health Care for Underserved Women. Committee Opinion No. 479: Methamphetamine abuse in women of reproductive age. *Obstet Gynecol* 2011;117:751-5.
90. Eriksson M, Billing L, Steneroth G, Zetterstrom R. Health and development of 8-year-old children whose mothers abused amphetamine during pregnancy. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:944-9.
91. Eriksson M, Jonsson B, Steneroth G, Zetterstrom R. Amphetamine abuse during pregnancy: environmental factors and outcome after 14-15 years. *Scand J Public Health* 2000;28:154-7.
92. Renthall W, Carle TL, Maze I, Covington HE 3rd, Truong HT, Alibhai I, et al. Delta FosB mediates epigenetic desensitization of the c-fos gene after chronic amphetamine exposure. *J Neurosci* 2008;28:7344-9.
93. Farah MJ, Haimm C, Sankoorikal G, Smith ME, Chatterjee A. When we enhance cognition with Adderall, do we sacrifice creativity? A preliminary study. *Psychopharmacology* 2009;202:541-7.
94. Fillmore MT, Kelly TH, Martin CA. Effects of d-amphetamine in human models of information processing and inhibitory control. *Drug Alcohol Depend* 2005;77:151-9.
95. Mattay VS, Berman KF, Ostrem JL, Esposito G, Van Horn JD, Bigelow LB, et al. Dextroamphetamine enhances "neural network-specific" physiological signals: a positron-emission tomography rCBF study. *J Neurosci* 1996;16:4816-22.
96. Zeeuws I, Deroost N, Soetens E. Verbal memory improved by D-amphetamine: influence of the testing effect. *Hum Psychopharmacol* 2010;25:377-87.
97. Zeeuws I, Soetens E. Verbal memory performance improved via an acute administration of D-amphetamine. *Hum Psychopharmacol* 2007;22:279-87.

