

Artigo de Revisão

Relações entre o uso de anfetaminas e sintomas psicóticos: uma revisão sistemática*Relations between the use of amphetamines and psychotic symptoms: a systematic review***Vinicius Henrique Mesquita¹, Raquel Henriques Rambaldi², Raquel Lautenschlager Santana Proença³**

Mesquita VH, Rambaldi RH, Proença RLS. Relações entre o uso de anfetaminas e sintomas psicóticos: uma revisão sistemática / *Relations between the use of amphetamines and psychotic symptoms: a systematic review*. Rev Med (São Paulo). 2022 mar.-abr.;101(2):e-171974.

RESUMO: Anfetaminas são substâncias com ações no sistema nervoso central e periférico com potencial de causar dano intenso e de desencadear sintomas psicóticos (delírios, alucinações). Esta revisão procurou identificar trabalhos com informações essenciais para a compreensão das relações entre o uso dessas substâncias por indivíduos e o desenvolvimento de quadros psicóticos, tanto transitórios, ocorridos apenas durante o uso, quanto persistentes durante e após o período de abstinência, ou evoluindo para transtornos primários, como a esquizofrenia. Através de busca em dois bancos de dados foi possível selecionar as referências que supriram os objetivos. Diversas pesquisas buscaram desvendar os mecanismos de ação dessas drogas, e as bases neurológicas, bioquímicas, fisiológicas e moleculares dos transtornos psicóticos, procurando evidências das ligações entre as três situações citadas anteriormente, e similaridades significativas entre os quadros foram identificadas, incluindo em exames de neuroimagem e análises de quadros clínicos, além de comprovações estatísticas. Contudo, futuros estudos são necessários para esclarecer alguns aspectos desse tema e melhorar classificação etiológica, clínica e diagnóstica, além do manejo desses pacientes.

Palavras-chave: Metanfetamina; Transtornos psicóticos; Psiquiatria.

ABSTRACT: Amphetamines are substances which act in the central and peripheral nervous system, with potential to cause intense damage and initiate psychotic symptoms (delusions, hallucinations). This review had as its objective identifying works with essential informations in order to understand the relations between the use of these substances by individuals and the development of psychotic conditions, both transient, happening only during use, and persistent, during and after abstinence, or when evolving to primary disorders, like schizophrenia. Through research in two databases, it was possible to select references that fulfilled the goals. Different researches sought to unravel the action mechanisms of these drugs, and the neurological, biochemical, physiological and molecular bases of psychotic disorders, looking for evidence of connections between the three situations described previously, and significant similarities between the conditions were identified, including in neuroimaging exams and analysis of clinical presentations, besides statistical evidence. However, future studies are necessary to clarify some aspects of this topic and improve the etiological, clinical and diagnostic classification, plus the treatment of these patients.

Keywords: Methamphetamine; Psychotic disorders; Psychiatry.

1. Centro Universitário de Maringá – UniCesumar, Maringá-PR. <https://orcid.org/0000-0002-7458-5713>. E-mail: vini_henrique_@hotmail.com.

2. Centro Universitário de Maringá – UniCesumar, Maringá-PR. <https://orcid.org/0000-0002-9075-2841>. E-mail: raah.h.r@hotmail.com.

3. Centro Universitário de Maringá – UniCesumar, Maringá-PR. <https://orcid.org/0000-0003-2438-9869>. E-mail: santana-raquel@hotmail.com.

Endereço para correspondência: Raquel Henriques Rambaldi. Avenida Tiradentes, 844, Apt. 32 – Zona 1, Maringá, Paraná. CEP: 87013-260. E-mail: raah.h.r@hotmail.com.

INTRODUÇÃO

Anfetaminas são substâncias do tipo estimulantes, e consistem em uma classe de aminas simpatomiméticas sintéticas que agem no sistema nervoso central¹. A ação dessas drogas baseia-se na inibição da recaptação de dopamina, noradrenalina/adrenalina e serotonina, as chamadas monoaminas, outros mecanismos adicionais que levam à liberação aumentada desses neurotransmissores². Medicamentos pertencentes a esse grupo de substâncias são usadas clinicamente para tratamento de narcolepsia, obesidade e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), possuem diversas reações físicas e/ou comportamentais, incluindo taquicardia, taquipneia, aumento da pressão arterial, distúrbios do sono, euforia, supressão de apetite, entre outras^{3,4}. As vias para administração das anfetaminas, inclusive do análogo ilícito mais conhecido, a metanfetamina, incluem inalatória, intravenosa e oral^{2,5}.

Segundo o *United Nations World Drug Report 2019*⁶, no ano 2017 a estimativa do uso de anfetaminas e outros estimulantes relacionados foi de 29 milhões de pessoas mundialmente, entre 15 e 64 anos, sendo que 21,3 milhões delas fizeram uso do metilenedioximetanfetamina (MDMA), droga popularmente conhecida como “ecstasy”. O uso da metanfetamina, em particular, é extremamente preocupante para os especialistas de saúde pública global; justificado pelo aumento da popularidade da droga, principalmente em partes da Ásia e América⁶; pois além do risco de dependência, há a possibilidade que a utilização dessa substância desencadeie quadros psicóticos intensos^{7,8,9}.

De acordo com a 5.^a edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais¹⁰, o transtorno psicótico induzido por substância/medicamento é definido como a presença de delírios e/ou alucinações, concomitantemente com evidência do desenvolvimento dos sintomas durante o uso, após o uso, ou no período de abstinência. Além disso, há evidência que: (1) a substância usada é capaz de produzir o quadro, especificando-a; (2) os sintomas não podem ocorrer exclusivamente durante curso de *delirium*, e (3) deve ocorrer investigação a respeito de indícios de um transtorno psicótico independente¹⁰. O transtorno psicótico induzido por metanfetamina é tão significativo estatisticamente que é chamado de “psicose associada a metanfetamina”, e estudado afim de correlacionar não só a ação da substância induzindo os sintomas, mas também com intenção de entender as implicações e relações com os transtornos contidos dentro do espectro da esquizofrenia, considerados transtornos psicóticos primários^{11,12,13}.

Ainda há muitas lacunas a serem preenchidas no conhecimento da comunidade científica com relação a esses transtornos, principalmente na identificação de causalidade e etiologia, e na definição das classificações clínicas. A relevância do tema torna-se evidente se considerados todos

os impactos que surgem quando o uso de anfetaminas (com a possível dependência) ocorre simultaneamente com um quadro psicótico. Há prejuízos da funcionalidade cognitiva dos indivíduos usuários, e um sofrimento físico e psíquico imensurável, incluindo autolesões devido, por exemplo, as alucinações². Ademais, há danos aos sistemas de saúde e locais de atendimento, pelas altas taxas de idas aos departamentos de emergência dessa população, e uma carga de estresse adicional para os profissionais responsáveis pelo acolhimento e atendimento desses pacientes, devido ao aumento de agressividade, agitação e não cooperação apresentado pelos indivíduos nessa situação¹⁴.

Sendo assim, utilizando os trabalhos selecionados como as melhores fontes na literatura atual, esta revisão tem como objetivo identificar as informações essenciais, e principais problemas ainda a serem solucionados, com relação à epidemiologia, características fisiopatológicas, quadros clínicos, diagnóstico e manejo de indivíduos com histórico de uso de anfetaminas ou drogas relacionadas, juntamente com apresentação de sintomas psicóticos.

MÉTODO

O presente trabalho possui caráter retrospectivo, sendo desenvolvido a partir de uma revisão de literatura sistemática. Para construí-lo foram utilizados artigos extraídos das bases de dados *PubMed* e *Medline*, e seis trabalhos adicionais de outras fontes.

A partir de uma consulta realizada nos Descritores em Ciências da Saúde, o conhecido vocabulário trilingue estruturado para indexação de artigos em revistas científicas, foram escolhidos os descritores da pesquisa. Deste modo, nas duas bases de dados foram usadas, na língua inglesa, as seguintes palavras-chave: “*Amphetamines*” + “*Psychotic Disorders*”, não sendo encontrado nenhum cruzamento de dados desfavorável.

O intervalo de tempo delimitado para as publicações a serem analisadas foi estabelecido entre 01 de janeiro de 2010 até 31 de dezembro de 2019, constituindo um período de 10 anos. O segundo filtro aplicado foi “*full text*”, garantindo que apenas trabalhos disponíveis na íntegra seriam opções para a pesquisa, excluindo da busca citações ou patentes. O último filtro utilizado foi com relação aos idiomas dos trabalhos, sendo selecionados apenas aqueles em escritos em inglês ou em português. Os resultados foram contabilizados e registrados.

A partir da análise quantitativa elucidada acima e, considerando o número expressivo de artigos pré-selecionados, houve também a necessidade de uma análise qualitativa, sendo esta realizada por meio de leitura dos títulos e resumos de todas as publicações. Os trabalhos escolhidos depois desse processo foram lidos, interpretados e analisados. Finalmente, foram selecionados aqueles que serviriam como referências para a diretriz da escrita desta revisão, posteriormente averiguou se os objetivos foram alcançados por meio dessa metodologia.

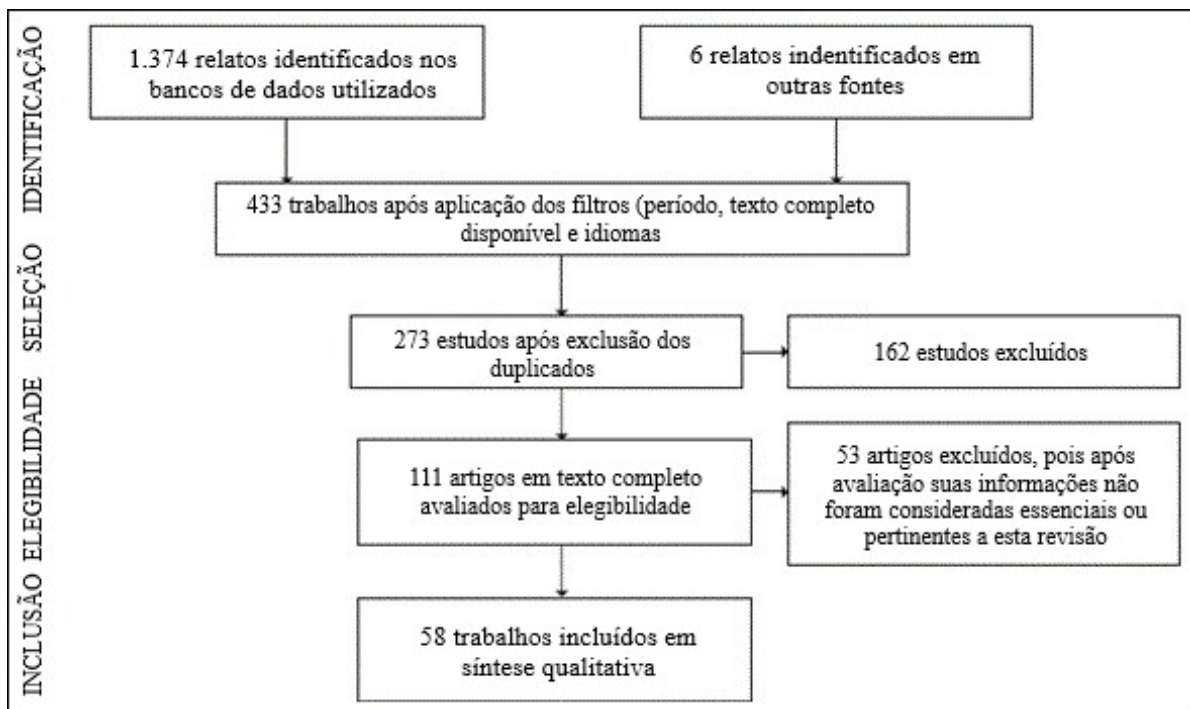


Figura 1. Fluxo da construção da revisão sistemática em suas diferentes fases

Como evidenciado no fluxograma da Figura 1, construído com base no modelo das recomendações PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises), inicialmente, somando os resultados das bases de dados utilizadas, a busca identificou 1.374 relatos. Após os filtros descritos anteriormente serem aplicados à pesquisa, o número de artigos diminuiu para 433.

A primeira análise qualitativa, constituída a partir da leitura e interpretação dos títulos e resumos das referências encontradas foi realizada após exclusão dos trabalhos duplicados, o que proporcionou a pré-seleção de 111 artigos em textos completos que, posteriormente, foram lidos, analisados e interpretados. Os critérios utilizados para a exclusão de artigos foram os de selecionar e eliminar da análise aqueles que não mostrassem relação com a diretriz proposta para o presente estudo. Finalmente, 58 trabalhos foram selecionados e usados para escrita desta revisão, constando como referências bibliográficas ao final.

RESULTADOS

Todas as substâncias que fazem parte da classe das anfetaminas têm capacidade de desencadear sintomas psiquiátricos, em algum nível, devido a seus mecanismos de ação gerais, sendo a associação mais descrita quadros psicóticos, não apenas agudamente durante o uso, mas também cronicamente^{15,16}. Os bancos de dados do EuroDEN (*The European Drug Emergencies Network*) – um sistema que reúne informações sobre pacientes que utilizam

os serviços de emergência devido a danos causados por uso recreativo de substâncias psicoativas em dez países – registram que quadros psicóticos causados pelo uso isolado de uma droga são mais frequentemente associados as anfetaminas, constituindo cerca de 32,4% dos casos⁹.

Há artigos que tratam da análise sobre derivados/análogos específicos e suas relações com a psicose. As substâncias utilizadas como supressores de apetite, para tratamento da obesidade, e aquelas usadas no tratamento para TDAH, são as mais exemplificadas daquelas que são lícitas, e nesta revisão representam 5,76% dos trabalhos encontrados. Um relato de caso sobre uso irregular de fentermina, derivada da anfetamina, expôs a ocorrência de sintomas psicóticos recorrentes, sempre após administração do medicamento em uma paciente de 25 anos, que tinha preocupações com sua imagem corporal e buscava perda de peso¹⁷. Em estudo de coorte, realizado nos Estados Unidos da América entre 2004 e 2015¹⁸, incluindo 221.846 jovens com diagnóstico de TDAH, entre 13 e 25 anos, foi registrado que um a cada aproximadamente seiscentos e sessenta pacientes, que estavam em uso de anfetamina ou metilfenidato (um derivado) para tratamento, tiveram registro de sintomas psicóticos. Ainda, com relação ao uso desse tipo de droga com finalidade terapêutica, há registro de quadros psicóticos com uso associado à lisdexanfetamina e dextroanfetamina, em doses exacerbadas⁴.

Cerca de 65,38% dos trabalhos, porém, apresentam como foco de investigação dessas relações o análogo metanfetamina – conseqüentemente, a maior parte das informações aqui elencadas serão relacionadas a essa

substância. É detectável que o uso dessa droga ilícita leva a níveis significativamente altos de prejuízos psicológicos, estresse, sintomas depressivos e psicóticos, que dificultam a vida dos usuários, mesmo nos períodos de abstinência¹⁹, sendo assim, é de extrema importância epidemiológica e clínica a compreensão das interações de todos os fatores envolvidos no gatilho de um quadro psicótico causado por uma substância capaz de promover tanto dano.

DISCUSSÃO

Os transtornos psicóticos descritos no capítulo da última edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM-V, podem ser divididos em 3 grupos principais: 1) espectro da esquizofrenia, composto por: transtorno delirante, transtorno psicótico breve, transtorno esquizofreniforme, transtorno esquizoafetivo e esquizofrenia; 2) transtornos psicóticos induzidos por substâncias/medicamentos; e 3) transtornos psicóticos devidos a outras condições médicas¹⁰. Historicamente, os transtornos psicóticos induzidos por substâncias foram identificados e descritos como distúrbios secundários a causas específicas e conhecidas sem maior caracterização a princípio, enquanto a esquizofrenia era considerada uma doença provavelmente genética, não havendo motivo aparente para investigação de conexões entre os dois grupos²⁰.

Porém, como relataram Castle e Buckley²¹, trabalhos neurobiológicos e anatômicos posteriores perceberam que a esquizofrenia era na realidade uma síndrome multifatorial, e pesquisadores, usando drogas que induzissem sintomas psicóticos e aparelhos de neuroimagem capazes de captar alterações encefálicas, deram origem ao estudo de diversas teorias, na tentativa de explicar a etiologia e patologia das afecções psicóticas – uma delas é a chamada “hipótese dopaminérgica”. Desenvolvida a partir de observações dos quadros desencadeados pelas anfetaminas, é baseada no conceito que sintomas positivos (p. ex. delírios, alucinações, agressividade) são resultado de funcionalidade dopaminérgica aumentada na via mesolímbica, enquanto sintomas negativos (embotamento afetivo, isolamento social, anedonia, apatia) são associados à ação estimulatória reduzida de dopamina em via mesocortical²². Um indício que tais relações são reais baseia-se no uso efetivo de antipsicóticos típicos no tratamento de transtornos psicóticos, que ao terem efeito bloqueando receptores D2 indiscriminadamente, podem levar a diminuição secundária da concentração de dopamina mesocortical, causando ou piorando sintomas negativos no indivíduo²³.

Segundo Peleg-Raibstein et al. (2009), citado por Murray et al.²⁰ (p.663), outra parte da explicação neuroquímica da esquizofrenia baseada na hipótese dopaminérgica é chamada de “hipótese de sensibilização”, que teoriza a origem dos sintomas psicóticos a partir da sensibilização do sistema dopaminérgico como um todo,

evidenciado com estudos demonstrando que a cada dose de anfetamina administrada aos sujeitos, a liberação de dopamina em seus corpos estriados era maior. Essas características parecem ser comuns entre a patologia da esquizofrenia e a psicose induzida por anfetaminas (metanfetamina em especial), fazendo da segunda um excelente modelo para estudo mais a fundo dos transtornos no espectro da esquizofrenia²⁴. Além disso, outra variável já elucidada são os mecanismos que as anfetaminas possuem que desencadeiam o aumento da concentração dopaminérgica extracelular: sendo substrato para transportadores de dopamina, anfetamina é competidora, e bloqueia a recaptação do neurotransmissor, entrando nos neurônios e deslocando a dopamina presente nas vesículas, causando liberação e efluxo dessa no citosol neural, isso por sua vez aumenta a estimulação dos receptores e da atividade para a locomoção da dopamina²⁵.

É perceptível que, de fato, há diversos trabalhos que podem ser citados ao relacionar o desenvolvimento de um quadro esquizofrênico ao histórico de uso de drogas de um indivíduo. Pesquisadores finlandeses, por exemplo, analisaram o histórico hospitalar de 18.478 finlandeses, a partir do ano de 1987, e a primeira hospitalização por transtorno psicótico induzido por substância dos indivíduos, até a primeira hospitalização com diagnóstico no espectro da esquizofrenia, morte ou fim de 2003; e obteve que para aqueles admitidos por transtorno psicótico induzido por anfetaminas, em um período de 8 anos, a porcentagem de pessoas diagnosticadas dentro do espectro foi de 30%²⁶. Outro estudo interessante, realizado na Noruega no mesmo ano, demonstrou que o uso de anfetaminas é fator de risco significativo para readmissão hospitalar de esquizofrênicos, que possuíam histórico de uso de drogas, e relata que, indivíduos com histórico de esquizofrenia, têm conhecida tendência em realizar maior uso de substâncias, exacerbando seus quadros e sendo readmitidos posteriormente em 78,7% dos casos²⁷.

Com relação a metanfetamina, um estudo de coorte realizado na Califórnia, U.S., teve acesso aos registros de altas hospitalares, entre 1990 e 2000, de indivíduos inicialmente sem histórico de sintomas psicóticos persistentes; de todos, selecionou-se 42.412 que apresentaram distúrbios e condições relacionadas a metanfetamina, e um grupo de controle de pacientes internados no mesmo período por apendicite; analisando qual grupo teve maior número de evoluções para esquizofrenia, obteve-se que o risco é 9,37 vezes maior para os usuários de drogas quando comparado com indivíduos não usuários²⁸.

Pesquisadores que identificaram relações significativas entre o uso de anfetaminas e desenvolvimento posterior para um quadro dentro do espectro da esquizofrenia, reportaram que seus trabalhos os fizeram perceber que se os profissionais da saúde entendessem as características dos indivíduos que passam por esse quadro clínico, e

prognóstico, esse conhecimento poderia ajudar a moldar a maneira de acolhimento desses pacientes, e a identificar aqueles que teriam benefícios em termos de qualidade de vida se uma intervenção precoce diferenciada fosse aplicada^{15,29}. Uma meta-análise de 17 estudos, originados de 3 continentes, com 4.095 indivíduos analisados no total, teve a prevalência de transtornos psicóticos induzidos por substância, em usuários de metanfetamina, de 36,5%, este quadro levou os autores a relatarem que considerando a prevalência exorbitante com a qual a metanfetamina parece induzir quadros psicóticos, seu uso deveria ser considerado fator de risco para a esquizofrenia, como já ocorre com o uso de cannabis⁸.

Um adentro importante é que o uso associado de outras drogas com anfetaminas/metanfetamina é mais comum do que o uso isolado²⁹. Voce et al.²³ registrou em sua pesquisa, com 154 usuários de metanfetamina que apresentavam sintomas psicóticos, índices altos de uso de outras drogas, assim como McKetin et al.³⁰, com 278 participantes de um estudo de coorte que possuíam diagnóstico de transtorno psicótico induzido por metanfetamina, e Bousman et al.³¹, que analisou 40 usuários de metanfetamina com quadro de transtorno psicótico induzido por substância. A Figura 2 contém quais drogas foram associadas no uso e suas porcentagens com relação ao número de usuários de cada estudo citado acima.

DROGAS ASSOCIADAS E PORCENTAGENS
Tabaco (98%); Cannabis (79%); Álcool (65%); Benzodiazepínicos (51%) e Heroína (48%) ²³
Tabaco (89%); Álcool (62%) e Cannabis (57%) ³⁰
Álcool (68%); Cannabis (47%); Nicotina (33%); Cocaína (25%); Alucinógenos (17%); Inalantes (11%) e Opioides (8%) ³¹

Figura 2. Registro do uso de anfetamina junto ao uso de outras substâncias

Sabendo que a interação com outras substâncias é tão comum, e pode alterar as apresentações clínicas clássicas, mascarar problemas e atrapalhar na hora de um diagnóstico certo (entre esquizofrenia e transtorno psicótico induzido por metanfetamina persistente, por exemplo), a avaliação do profissional perante esses pacientes deve ser cuidadosa, focada em cada indivíduo e seu histórico pessoal, incluindo o de uso de drogas e medicamentos, pois substâncias depressoras do sistema nervoso central como benzodiazepínicos são lícitas, e uso concomitante com um estimulante pode dificultar no manejo desse paciente se não houver ciência de seu uso²³.

O uso de metanfetamina isoladamente está associado com extensa neurodegeneração, prejuízo cognitivo e psicose – e vários estudos tentam encontrar *links* entre essas consequências³². Evidências sugerem que disfunção glutamatérgica, inflamação neuronal, apoptose induzida por neurotoxicidade, envolvimento de proteínas quinase como mediadoras, entre outros mecanismos estejam relacionados ao desenvolvimento dos quadros e que os mesmos fenômenos de aumento de funcionalidade da dopamina e sensibilização dopaminérgica, vistos na patologia da esquizofrenia, acontecem nos quadros psicóticos acionados por drogas³³.

Segundo Baig³⁴, o aumento da concentração dopaminérgica no corpo estriado da via mesolímbica leva ao aumento da liberação de glutamato, e de sua consequente concentração no córtex. Tais ações e reações envolvendo neurônios dopaminérgicos, glutamatérgicos e em sequência, gabaérgicos, comprovam que esses sistemas possuem relações entre si e circuitos neurais próprios complexos, envolvidos em diversas explicações patológicas de distúrbios mentais³⁵. Subsequentemente, o excesso de

glutamato cortical provoca danos aos interneurônios do sistema do ácido gama-aminobutírico, conhecido como neurotransmissor GABA²⁴. A perda de funcionalidade gabaérgica cortical causa desregulação na sinalização talâmica-cortical, podendo resultar no aparecimento dos sintomas psicóticos, não sendo elucidado se esse prejuízo ao sistema gabaérgico teria papel direto na psicose, ou apenas nas alterações de funções cognitivas associadas³⁵.

Shin et al.³² sugeriu a hipótese que predisposições genéticas ligadas aos sistemas dopaminérgicos e serotoninérgicos possam contribuir para o desenvolvimento dos quadros psicóticos após o uso de metanfetamina, e relacionado ao sistema da serotonina em específico, temos dois trabalhos^{36,37} demonstrando regiões cerebrais desse sistema aparentemente prejudicadas pela neurotoxicidade induzida devido ao abuso da droga, incluindo estruturas límbicas e gânglios da base, tanto em humanos dependentes de metanfetamina, quanto em modelos de adição em animais. Além disso, há evidências que a exposição a metanfetamina pode alterar a expressão de proteínas do corpo estriado, que são chave para várias funções regulatórias neurais (proteção neural, neuroplasticidade, manutenção do citoesqueleto celular, regulação energética e manutenção das vesículas sinápticas)³⁸.

O sistema glutamatérgico tem variações de genes GRIAs (codificadores de subunidades do receptor AMPA) associadas com dependência química e psicose comprovadas, porém, ainda há investigação se alguma dessas variações podem estar relacionadas a dependência específica por metanfetamina e ao quadro psicótico induzido por essa, sem resultados significativos até o momento³⁹. Outro exemplo é um estudo realizado com homens dependentes de metanfetamina com sintomas

psicóticos associados⁴⁰ – eles foram genotipados para 2 polimorfismos de nucleotídeo único do gene GRIN1 (responsável por codificar uma subunidade do receptor glutamatérgico NMDA), e variações parecidas foram antes identificadas como fatores de risco para esquizofrenia e dependência química, apoiando a hipótese que disfunção no sistema do glutamato tem papel no surgimento de psicose, porém, os resultados aqui não foram significativos, e mais estudos são necessários afim de aprofundar o entendimento dessas relações.

As associações entre transtornos aditivos (dependência química), transtorno psicótico induzido por metanfetamina e esquizofrenia aparecem em diversos momentos da literatura sobre tais temas. O mecanismo mais simples estabelecido refere-se à liberação de dopamina, no núcleo *accumbens*, na via mesolímbica, pelas anfetaminas, que leva a um quadro de euforia, e interage com o sistema de recompensa, gerando feedback in loop, e assim o vício². Um estudo, por exemplo, demonstrou que a metanfetamina possui ação sobre expressões de diversas proteínas sinápticas, em região cerebral conhecida por suas relações com o vício: corpo estriado dorsal, e identificou que essas alterações podem persistir mesmo após o período de abstinência³⁸. Em estudo de neuroimagem, Vuletic et al.⁴¹ afirmou, que ao investigar circuitos neurais associados a dependência por metanfetamina, fica explícito que há diferenças em perfusão cerebral e metabolismo de glicose cerebral entre usuários da substância sem sintomas psicóticos com relação àqueles que possuem tais quadros, principalmente em estruturas dos gânglios da base.

Na área molecular, há relato que exposições a metanfetamina geram a liberação tanto central quanto periférica de monoaminas, o que pode ter efeitos neurotóxicos (aumento de estresse oxidativo, disfunção de ubiquitina-protease, estresse reticular endoplasmático, inflamação, entre outros) nos sistemas dopaminérgico e de outros neurotransmissores⁴². Estudo realizado em Cape Town, África do Sul⁴³, obteve resultados similares com análises sanguíneas, clínicas e de neuroimagem em humanos, e experimental com encéfalos de ratos, demonstrando que: 1) genes envolvidos na desregulação do ciclo circadiano talvez sejam participantes importantes na psicose, e são detectáveis em sangue periférico e perfil de encéfalos *post-mortem*; 2) anormalidades no sistema ubiquitina-proteassoma tem aparecido como denominador comum em pesquisas que investigam psicose, esquizofrenia e transtorno de humor bipolar – na prática clínica há *overlap* e comorbidades entre transtornos afetivos, esquizofrenia e transtornos induzidos por substâncias; 3) um gene associado a *downregulation* de proteólise mediada por ubiquitina, mostrou relacionamento significativo com a psicose induzida por metanfetamina; e 4) houve alterações de volume incluindo no corpo caloso anterior e núcleo *accumbens*, e volume cerebral diminuído bilateralmente em hipocampo nos sujeitos com transtorno psicótico induzido

por metanfetamina. Os achados são as evidências que mecanismos neurais, cognitivos e moleculares similares podem ser responsáveis pela explicação para a patologia da esquizofrenia e a psicose como um todo, e deve-se usar o modelo do transtorno psicótico induzido por metanfetamina como exemplo de estudo.

Estudos de neuroimagem, principalmente com uso de Ressonância Magnética Funcional (fMRI), identificaram mudanças funcionais e morfológicas, corticais e subcorticais, relacionadas com disfunção cognitiva em usuários de metanfetamina, com ou sem quadros psicóticos; e estudos têm providenciado evidências demonstrando que tanto o uso agudo quanto o crônico de metanfetamina estão associados com a neurotoxicidade e prejuízo cognitivo⁴⁴. Pesquisadores salientaram questões importantes com relação a regiões corticais e subcortais possivelmente afetadas por uso de metanfetamina e psicose, sugerindo com seus resultados que tanto dependentes de anfetaminas sem sintomas psicóticos quanto aqueles que os apresentam, possuem prejuízo na regulação do afeto, com diferenças corticais entre si, havendo constatação de espessura cortico-fronto-temporal menor e volume hipocampal menor naqueles indivíduos com ambas variáveis, o que é consistente com achados de neuroimagem em outros transtornos psicóticos⁴⁵. Uhlmann et al.⁴⁶ indicaram em seu estudo, que assim como na esquizofrenia, no transtorno induzido por metanfetamina também há prejuízos a integridade da substância branca, e que uma patologia, especificamente na região frontal, é responsável em parte pela impulsividade associada ao uso da droga e psicose decorrente dela.

Está relatado que o uso crônico de metanfetamina, e a presença de transtorno psicótico induzido pela substância, estão associados com alterações disfuncionais em diversas *networks* neuronais, sendo que quando excluído possíveis efeitos agudos da metanfetamina, ainda há evidência significativa desses déficits naqueles indivíduos com psicose⁴⁷. Após avaliação de diversos exames de imagem fMRI de estruturas encefálicas e de conectividades funcionais, em pacientes com dependência de metanfetamina, com psicose por metanfetamina e esquizofrênicos, foram obtidos resultados evidentes de que anormalidades estruturais e de funcionalidade estão associadas ao desenvolvimento de transtornos psicóticos induzidos por metanfetamina, quando este grupo é comparado com os outros avaliados⁴⁸.

Os quadros clínicos envolvendo os transtornos psicóticos induzidos por anfetaminas/metanfetamina (TPIM) muitas vezes são difíceis de serem diferenciados de transtornos psicóticos primários, especialmente da esquizofrenia¹¹. O próprio TPIM contém diferenças e semelhanças palpáveis em seus cursos clínicos. Começando pelas diferenças em epidemiologia e prognósticos das categorias diagnósticas, colocadas como transitória e persistente, constituídas no fato de que os usuários inclusos

na primeira possuem sintomas psicóticos apenas quando realizando o uso de metanfetamina durante período de um mês, enquanto o segundo grupo de indivíduos apresentam quadros psicóticos durante o uso e na abstinência também, por pelo menos um mês em cada situação⁴⁹. Um exemplo dessas diferenças estatísticas pode ser evidenciado no fato que os delírios persecutórios já foram registrados isoladamente como o sintoma mais comum para TPIM transitório^{20,31}, enquanto outros achados sugerem que o TPIM transitório está associada com delírios persecutórios e alucinações táteis, enquanto o TPIM persistente é relacionada com várias outras alucinações e delírios, como aqueles de referência e alucinações auditivas, visuais, olfatórias e táteis complexas; não havendo diferenças significantes dos perfis clínicos de psicose primária e TPIM persistente⁴⁹. Segundo McKetin et al.⁴⁹, as falhas em diferenciar os quadros ocorrem possivelmente por sempre desenvolverem trabalhos focados nos sintomas comuns a ambos os transtornos (p. ex. delírios persecutórios) ou categorias gerais (p. ex. presença ou severidade de alucinações e/ou delírios), em vez de tipos específicos de delírios/alucinações. Há de se reconhecer, porém, que experiências psicóticas diferentes com fenótipos diferentes, podem ter etiologias e correlações clínicas diferentes²⁹.

Considerando a divisão elucidada acima, o TPIM persistente já foi associado significativamente com dependência mais severa, diagnóstico de depressão maior (comorbidade) e histórico familiar de psicose primária – sugerindo vulnerabilidade pré-existente para quadros psicóticos nesses indivíduos, levantando a questão sobre o TPIM persistente ser uma precipitação para esquizofrenia, agindo como fator de risco ou responsável por desmascarar (agir como gatilho) a esquizofrenia em indivíduos já vulneráveis³⁰.

Em pesquisa realizado com a tentativa de identificar se a concentração de metanfetamina em amostras de cabelo de seus participantes teriam associações significantes com a intensidade das experiências de sintomas psicóticos, foram identificados oito fatores de risco para a presença do TPIM: (1) sexo masculino; (2) diagnóstico de transtorno de personalidade antissocial; (3) uso de via intravenosa no último mês; (4) uso de MA por mais ou igual a 16 dias no último mês; (5) dependência química com metanfetamina; (6) histórico de hospitalização por doença mental; (7) histórico de hospitalização por abuso de substância; e (8) idade nova no primeiro uso da droga (quanto mais novo, maior o risco)⁷. Após comparação entre 120 usuários de metanfetamina sem sintomas psicóticos e 113 indivíduos com metanfetamina positiva nas amostras biológicas, ficou demonstrado não haver relação significativa entre concentração de metanfetamina e intensidade dos sintomas. Em processo similar, comparou-se sintomas entre um grupo de pacientes admitidos agudamente que testaram positivo para metanfetamina e foram diagnosticados com TPIM, e outro com pacientes admitidos agudamente que testaram

negativo para metanfetamina e foram diagnosticados com esquizofrenia – os resultados não mostraram nenhuma diferença significativa com relação a sintomas psicóticos positivos entre os dois grupos, sendo que as concentrações de metanfetamina nas amostras de urina e sangue não revelaram importância na severidade dos sintomas relatados⁵⁰. Em estudo com 528 chineses em uso crônico de metanfetamina, Ma et al.⁵¹, após cinco entrevistas (quatro delas de acompanhamento), no decorrer de dois anos, detectou-se que conforme aumenta a duração do período de uso da droga, as chances de ocorrer experiências com sintomas psicóticos nos usuários também se intensifica, classificando longos períodos de uso crônico como fator de risco para o TPIM.

Pesquisadores apontaram em seus estudos^{31,52} para a presença significativa de outros sintomas/transtornos psiquiátricos, concomitantemente com o quadro psicótico em usuários de metanfetamina, e como isso deve mudar a abordagem dos pacientes. Foi registrado, em uma amostra de 40 indivíduos com TPIM, prevalência de 60% de transtorno depressivo maior; 38% de transtorno de personalidade antissocial; 18% de TDAH e 13% de transtorno bipolar tipo I³¹. Em uma prisão feminina no Japão, analisando 80 indivíduos em abstinência de anfetamina, algo que fez a diferença, inclusive na intensidade dos quadros psicóticos, nesse panorama, foi a presença de comorbidade psiquiátrica prévia em 24% dos indivíduos, também sendo relatado que 20 delas (25%) apresentavam sintomas psicóticos persistentes, mesmo sem realizar o uso da droga há mais de um mês⁵².

O DSM-V coloca apenas delírios e alucinações (sintomas psicóticos positivos) como critérios para diagnóstico de transtorno psicótico induzido por substâncias/medicamentos (TPIS)¹⁰. A ausência de sintomas negativos nesses transtornos e a presença deles exclusivamente no espectro da esquizofrenia pode muito bem ser o ponto inicial correto para a diferenciação entre eles, porém, a literatura tem resultados mistos com relação a presença ou não de sintomas negativos nos TPIS. Em análise de 94 estudos⁵³, com número total de 7.387 pacientes, ficou estabelecido que menos de 20% dos estudos analisados apresentam perfil de sintomas negativos no TPIM, e os estudos que reportam tais características apresentam prevalências variando entre 20% a 26% dentro dos grupos de pacientes. Voce et al.²³ avaliou 154 indivíduos, afim de identificar presença de sintomas negativos, e ao contrário do que aconteceu com sintomas positivos e afetivos, aqueles foram notados, porém não foram associados ao uso atual de metanfetamina, ou com risco familiar para psicose - o que sugere que o aparecimento de sintomas negativos provavelmente não é devido ao efeito agudo da droga e sim explicados por uma das hipóteses a seguir: (1) sintomas negativos são consequências de danos neurotóxicos do uso a longo prazo; (2) uso prolongado e intenso alterando a estrutural encefálica precipitam os sintomas negativos; 3)

a automedicação com sedativos, para alívio de sintomas, constituindo um ciclo vicioso; ou 4) a presença de sintomas negativos são artefatos do uso de múltiplas drogas – que foi associado neste estudo com dias de uso de heroína e benzodiazepínicos (depressores do SNC) no último mês, e se revelaram significativos.

Wang et al.⁵⁴ afirmaram que há como identificar diferenças entre apresentações de transtornos psicóticos primários (esquizofrenia) e TPIM, mas afirmaram que é notório como as diferentes classificações diagnósticas e taxonomia algumas vezes não se equiparam em todos os estudos, e que além disso, com o passar do tempo, dependendo do manejo e prognóstico, os sintomas psicóticos, como muitos psiquiátricos, modificam-se em seu valor para indivíduos específicos. As diferenças entre os mecanismos desencadeadores e cursos clínicos desses transtornos necessitam de maiores avaliações, especialmente a longo prazo para que se possa identificar a causalidade com maior precisão.

Antipsicóticos têm sido usados há anos e efetivamente demonstrado redução nos sintomas agudos, a curto prazo³⁴. Estudos comparando classes e subclasses desses medicamentos têm sido realizados, por exemplo, com haloperidol, quetiapina, aripiprazol e risperidona, e demonstrado que não há diferenças significativas nos resultados, exceto para tratamento de sintomas positivos (sendo mais favorável o uso de risperidona) e de sintomas negativos (é mais favorável o uso de aripiprazol)^{55,56}. Quadros de TPIM tendem a se resolver dentro de uma semana, com período de abstinência apresentando uma fase complicada, com possíveis sintomas adicionais². Situações agudas de intoxicação por anfetaminas, por outro lado, podem ser fatais e necessitam de intervenção imediata, com diversas drogas a ser consideradas a fim de controlar o quadro, incluindo benzodiazepínicos (lorazepam e midazolam) como drogas de primeira escolha, e se uma segunda for necessária, as drogas antipsicóticas entram no atendimento de emergência⁵⁷. Beta bloqueadores como metoprolol, já foram usados para controle de sintomas hiperadrenérgicos com sucesso em alguns casos, sendo relevante considerar seu uso².

Participação dos autores: O conteúdo do artigo é resultado do trabalho de todos os autores, que participaram suficientemente do trabalho assumindo suas responsabilidades, sendo *Vinicius Henrique Mesquita* e *Raquel Henriques Rambaldi*, os principais responsáveis por sua escrita e *Raquel Lautenschlager Santana Proença*, encarregada da orientação, organização e revisão de tal revisão sistemática.

REFERÊNCIAS

1. Degenhardt L, Hall W. Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. *Lancet*. 2012;379(9810):55-70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61138-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61138-0).
2. Mullen JM, Richards JR, Crawford AT. Amphetamine related psychiatric disorders. StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 March 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482368/>.

CONCLUSÕES

Considerando os prejuízos individuais e para a saúde pública global que decorrem do uso de anfetaminas, principalmente aqueles envolvendo quadros psiquiátricos (em destaque aqui trouxemos a “psicose”), os trabalhos que buscam elucidar os efeitos neurológicos, bioquímicos, fisiológicos e moleculares dessas substâncias são extremamente importantes e atraem atenção da comunidade científica. Podemos observar que descobertas significativas foram realizadas nos últimos 10 anos, em especial nas áreas da neuroimagem e bioquímica, identificando o que ocorre no sistema nervoso central de usuários de anfetaminas quando há ou não presença de sintomas psicóticos associados. Além disso, fica óbvio que a existência de relações entre o uso de anfetaminas, o surgimento de transtornos psicóticos induzidos por elas e de uma possível evolução para um quadro dentro dos transtornos do espectro da esquizofrenia, foi comprovada por todos os trabalhos utilizados nessa revisão que possuíam esse achado como objetivo.

Entretanto, há lacunas no entendimento de certos aspectos de causa e efeito, etiologia, definição de apresentações clínicas específicas e tratamentos. Estudos futuros devem almejar estabelecer uma identificação mais precisa de fatores de risco para a persistência dos transtornos psicóticos após abstinência, pois naqueles em que esse prognóstico desfavorável está presente haveria benefícios em implantar ações de prevenção mais intensas precocemente. Um segundo foco interessante seria melhorar a padronização das classificações clínicas e diagnósticas, com melhor identificação dos padrões de sintomas dos pacientes. Além disso, deve haver maior esforço em estabelecer escolhas específicas de tratamento, não só da intoxicação aguda por anfetaminas levando a um quadro psicótico, mas também manejo mais completo para aqueles casos nos quais os sintomas persistem por longos períodos. Com isso, teremos como realizar um acolhimento mais eficaz para com esses indivíduos, e teremos mais conhecimento e ferramentas na tentativa de melhorar a qualidade de vida dessas pessoas em estado de extrema vulnerabilidade social.

3. Bramness JG, Gundersen ØH, Guterstam J, Rognli EB, Konstenius M, Løberg EM, Medhus S, Tanum L, Franck J. Amphetamine-induced psychosis: a separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable. *BMC Psychiatry*. 2012;12:221. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-221>.
4. Henning A, Kurtom M, Espiridion ED. A case study of acute stimulant-induced psychosis. *Cureus*. 2019;11(2):e4126. <https://doi.org/10.7759/cureus.4126>.
5. Chiang M, Lombardi D, Du J, Makrum U, Sittichai R, Harrington A, Shukair N, Zhao M, Fan X. Methamphetamine-

- associated psychosis: clinical presentation, biological basis, and treatment options. *Hum Psychopharmacol*. 2019;34(5):e2710. <https://doi.org/10.1002/hup.2710>.
6. United Nations. The United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2019. United Nations Publications; 2019. Available from: <https://wdr.unodc.org/wdr2019/>
 7. Lamyai W, Pono K, Indrakamhaeng D, et al. Risks of psychosis in methamphetamine users: cross-sectional study in Thailand. *BMJ Open*. 2019;9(10):e032711. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032711>.
 8. Lecomte T, Dumais A, Dugré JR, Potvin S. The prevalence of substance-induced psychotic disorder in methamphetamine misusers: a meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2018;268:189-92. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.05.033>.
 9. Vallersnes OM, Dines AM, Wood DM, Yates C, Heyerdahl F, Hovda KE, Giraudon I; Euro-DEN Research Group, Dargan PI. Psychosis associated with acute recreational drug toxicity: a European case series. *BMC Psychiatry*. 2016;16:293. doi: <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1002-7>. Erratum in: *BMC Psychiatry*. 2016;16(1):405.
 10. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). Washington, DC: American Psychiatric Pub; 2013.
 11. Hajebe A, Amini H, Kashani L, Sharifi V. Twelve-month course and outcome of methamphetamine-induced psychosis compared with first episode primary psychotic disorders. *Early Interv Psychiatry*. 2018;12(5):928-34. <https://doi.org/10.1111/eip.12404>.
 12. Hides L, Dawe S, McKetin R, Kavanagh DJ, Young RM, Teesson M, Saunders JB. Primary and substance-induced psychotic disorders in methamphetamine users. *Psychiatry Res*. 2015;226(1):91-6. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.11.077>.
 13. McKetin R, Voce A, Burns R, Ali R, Lubman DI, Baker AL, Castle DJ. Latent psychotic symptom profiles amongst people who use methamphetamine: what do they tell us about existing diagnostic categories. *Front Psychiatry*. 2018;9:article578. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00578>.
 14. Chivaurah BM, Lienert D, Coates D. Amphetamine-type-substance-related presentations to the emergency department mental health team of a local health district in Australia. *Australas Psychiatry*. 2019;27(4):369-73. <https://doi.org/10.1177/1039856219848836>.
 15. Medhus S, Rognli EB, Gossop M, Holm B, Mørland J, Bramness JG. Amphetamine-induced psychosis: transition to schizophrenia and mortality in a small prospective sample. *Am J Addict*. 2015;14(7):586-9. <https://doi.org/10.1111/ajad.12274>.
 16. Rognli EB, Bramness JG, Skurtveit S, Bukten A. Substance use and sociodemographic background as risk factors for lifetime psychotic experiences in a non-clinical sample. *J Subst Abuse Treat*. 2017;74:42-7. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2016.12.007>.
 17. Jo HS, Wang SM, Kim JJ. Recurrent psychosis after phentermine administration in a young female: a case report. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2019;17(1):130-3. <https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.1.130>.
 18. Moran LV, Ongur D, Hsu J, Castro VM, Perlis RH, Schneeweiss S. Psychosis with methylphenidate or amphetamine in patients with ADHD. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1128-38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813751>.
 19. Zorick T, Nestor L, Miotto K, Sugar C, Hellemann G, Scanlon G, Rawson R, London ED. Withdrawal symptoms in abstinent methamphetamine-dependent subjects. *Addiction*. 2010;105(10):1809-18. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03066.x>.
 20. Murray RM, Paparelli A, Morrison PD, Marconi A, Di Forti M. What can we learn about schizophrenia from studying the human model, drug-induced psychosis? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2013;162(7):661-70. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32177>.
 21. Castle DJ, Buckley P. Schizophrenia. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2015.
 22. Maia TV, Frank MJ. An integrative perspective on the role of dopamine in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2017;81(1):52-66. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.021>.
 23. Voce A, Burns R, Castle D, Calabria B, McKetin R. Is there a discrete negative symptom syndrome in people who use methamphetamine? *Compr Psychiatry*. 2019;93:27-32. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2019.06.002>.
 24. Hsieh JH, Stein DJ, Howells FM. The neurobiology of methamphetamine induced psychosis. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:537. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00537>.
 25. Goodman LS, Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
 26. Niemi-Pynttari JA, Sund R, Putkonen H, Vormaa H, Wahlbeck K, Pirkola SP. Substance-induced psychoses converting into schizophrenia: a register-based study of 18,478 Finnish inpatient cases. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(1):e94-99. <https://doi.org/10.4088/JCP.12m07822>.
 27. Thomsen KR, Thylstrup B, Pedersen MM, Pedersen MU, Simonsen E, Hesse M. Drug-related predictors of readmission for schizophrenia among patients admitted to treatment for drug use disorders. *Schizophr Res*. 2018;195:495-500. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.09.026>.
 28. Callaghan RC, Cunningham JK, Allebeck P, Arenovich T, Sajeev G, Remington G, Boileau I, Kish SJ. Methamphetamine use and schizophrenia: a population-based cohort study in California. *Am J Psychiatry*. 2012;169(4):389-96. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10070937>.
 29. McInnis P, Lee A. Methamphetamine use in an early psychosis service: a cross-sectional retrospective cohort study. *Australas Psychiatry*. 2019;27(4):383-7. <https://doi.org/10.1177/1039856219859811>.
 30. McKetin R, Gardner J, Baker AL, Dawe S, Ali R, Voce A, Leach LS, Lubman DI. Correlates of transient versus persistent psychotic symptoms among dependent methamphetamine users. *Psychiatry Res*. 2016;238:166-71. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.02.038>.
 31. Bousman CA, McKetin R, Burns R, Woods SP, Morgan EE, Atkinson JH, Everall IP, Grant I; Translational Methamphetamine AIDS Research Center (TMARC) Group. Typologies of positive psychotic symptoms in methamphetamine dependence. *Am J Addict*. 2015;24(2):94-7. <https://doi.org/10.1111/ajad.12160>.
 32. Shin EJ, Dang DK, Tran TV, Tran HQ, Jeong JH, Nah SY, Jang CG, Yamada K, Nabeshima T, Kim HC. Current understanding of methamphetamine-associated dopaminergic neurodegeneration and psychotoxic behaviors. *Arch Pharm Res*. 2017;40(4):403-28. <https://doi.org/10.1007/s12272-017-0897-y>.
 33. Sulzer D. How addictive drugs disrupt presynaptic dopamine neurotransmission. *Neuron*. 2011;69(4):628-49. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.010>.
 34. Baig AM. Dark side of amphetamine and analogues: pharmacology, syndromic manifestation, and management of amphetamine addiction. *ACS Chem*

- Neurosci. 2018;9(10):2299-303. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.8b00137>.
35. Jiao D, Liu Y, Li X, Liu J, Zhao M. The role of the GABA system in amphetamine-type stimulant use disorders. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:162. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00162>.
 36. Gross NB, Duncker PC, Marshall JF. Striatal dopamine D1 and D2 receptors: widespread influences on methamphetamine-induced dopamine and serotonin neurotoxicity. *Synapse.* 2011;65(11):1144-55. <https://doi.org/10.1002/syn.20952>.
 37. Reichel CM, Ramsey LA, Schwendt M, McGinty JF, See RE. Methamphetamine-induced changes in the object recognition memory circuit. *Neuropharmacology.* 2012;62(2):1119-26. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.11.033>.
 38. Bosch PJ, Peng L, Kivell BM. Proteomics analysis of dorsal striatum reveals changes in synaptosomal proteins following methamphetamine self-administration in rats. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139829. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139829>.
 39. Iamjan S, Thanoi S, Watiktinkorn P, Reynolds GP, Nudmamud-Thanoi S. Genetic variation of GRIA3 gene is associated with vulnerability to methamphetamine dependence and its associated psychosis. *J Psychopharmacol.* 2018;32(3):309-15. <https://doi.org/10.1177/0269881117750153>.
 40. Chanasong R, Thanoi S, Watiktinkorn P, Reynolds GP, Nudmamud-Thanoi S. Genetic variation of GRIN1 confers vulnerability to methamphetamine-dependent psychosis in a Thai population. *Neurosci Lett.* 2013;551:58-61. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.07.017>.
 41. Vuletic D, Dupont P, Robertson F, Warwick J, Zeevaert JR, Stein DJ. Methamphetamine dependence with and without psychotic symptoms: a multi-modal brain imaging study. *Neuroimage Clin.* 2018;20:1157-62. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.10.023>.
 42. Yu S, Zhu L, Shen Q, Bai X, Di X. Recent advances in methamphetamine neurotoxicity mechanisms and its molecular pathophysiology. *Behav Neurol.* 2015;2015:103969. <https://doi.org/10.1155/2015/103969>.
 43. Breen MS, Uhlmann A, Nday CM, Glatt SJ, Mitt M, Metsalpu A, Stein DJ, Illing N. Candidate gene networks and blood biomarkers of methamphetamine-associated psychosis: an integrative RNA-sequencing report. *Transl Psychiatry.* 2016;6(5):e802. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.67>.
 44. Panenka WJ, Procyshyn RM, Lecomte T, MacEwan GW, Flynn SW, Honer WG, Barr AM. Methamphetamine use: a comprehensive review of molecular, preclinical and clinical findings. *Drug Alcohol Depend.* 2013;129(3):167-79. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.11.016>.
 45. Uhlmann A, Fouche JP, Koen N, Meintjes EM, Wilson D, Stein DJ. Fronto-temporal alterations and affect regulation in methamphetamine dependence with and without a history of psychosis. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2016;248:30-38. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2016.01.010>.
 46. Uhlmann A, Fouche JP, Lederer K, Meintjes EM, Wilson D, Stein DJ. White matter microstructure and impulsivity in methamphetamine dependence with and without a history of psychosis. *Hum Brain Mapp.* 2016;37(6):2055-67. <https://doi.org/10.1002/hbm.23159>.
 47. Ipser JC, Uhlmann A, Taylor P, Harvey BH, Wilson D, Stein DJ. Distinct intrinsic functional brain network abnormalities in methamphetamine-dependent patients with and without a history of psychosis. *Addict Biol.* 2018;23(1):347-58. <https://doi.org/10.1111/adb.12478>.
 48. Zhang S, Hu Q, Tang T, Liu C, Li C, Zang YY, Cai WX. Changes in gray matter density, regional homogeneity, and functional connectivity in methamphetamine-associated psychosis: a resting-state functional resonance imaging (fMRI) study. *Med Sci Monit.* 2018;24:4020-30. <https://doi.org/10.12659/MSM.905354>.
 49. McKetin R, Baker AL, Dawe S, Voce A, Lubman DI. Differences in the symptom profile of methamphetamine-related psychosis and primary psychotic disorders. *Psychiatry Res.* 2017;251:349-54. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.02.028>.
 50. Medhus S, Mordal J, Holm B, Mørland J, Bramness JG. A comparison of symptoms and drug use between patients with methamphetamine associated psychoses and patients diagnosed with schizophrenia in two acute psychiatric wards. *Psychiatry Res.* 2013;206(1):17-21. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.09.023>.
 51. Ma J, Li XD, Wang TY, Li SX, Meng SQ, Blow FC, Ilgen M, Degenhardt L, Lappin J, Wu P, Shi J, Bao YP, Lu L. Relationship between the duration of methamphetamine use and psychotic symptoms: a two-year prospective cohort study. *Drug Alcohol Depend.* 2018;187:363-9. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.03.023>.
 52. Akiyama K, Saito A, Shimoda K. Chronic methamphetamine psychosis after long-term abstinence in Japanese incarcerated patients. *Am J Addict.* 2011;20(3):240-9. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2011.00124>.
 53. Voce A, Calabria B, Burns R, Castle D, McKetin R. A systematic review of the symptom profile and course of methamphetamine-associated psychosis. *Subst Use Misuse.* 2019;54(4):549-59. <https://doi.org/10.1080/10826084.2018.1521430>.
 54. Wang LJ, Lin SK, Chen YC, Huang MC, Chen TT, Ree SC, Chen CK. Differences in clinical features of methamphetamine users with persistent psychosis and patients with schizophrenia. *Psychopathology.* 2016;49(2):108-15. <https://doi.org/10.1159/000445065>.
 55. Farnia V, Shakeri J, Tatari F, Juibari TA, Yazdchi K, Bajoghli H, Brand S, Abdoli N, Aghaei A. Randomized controlled trial of aripiprazole versus risperidone for the treatment of amphetamine-induced psychosis. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2014;40(1):10-15. <https://doi.org/10.3109/00952990.2013.861843>.
 56. Verachai V, Rukngan W, Chawanakrasasin K, Nilaban S, Suwanmajao S, Thanateerabunjong R, Kaewkungwal J, Kalayasiri R. Treatment of methamphetamine-induced psychosis: a double-blind randomized controlled trial comparing haloperidol and quetiapine. *Psychopharmacology (Berl).* 2014;231(16):3099-3108. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3485-6>.
 57. Richards JR, Albertson TE, Derlet RW, Lange RA, Olson KR, Horowitz BZ. Treatment of toxicity from amphetamines, related derivatives and analogues: a systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 2015;150:1-13. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.01.040>.

Submetido: 03.07.2020

Aceito: 09.02.2022