



João Luís Gomes de Oliveira

DROGAS SINTÉTICAS: PERSPETIVA BASEADA NO PANORAMA ATUAL

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Saul Campos Pereira Costa e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

João Luís Gomes de Oliveira

DROGAS SINTÉTICAS: PERSPETIVA BASEADA NO PANORAMA ATUAL

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Saul Campos Pereira Costa e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

O Tutor da Monografia,

(Professor Doutor Saul Campos Pereira Costa)

O Orientando,

(João Luís Gomes de Oliveira)

Eu, João Luís Gomes de Oliveira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010146048, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 9 de setembro de 2016.

(João Luís Gomes de Oliveira)

Agradecimentos

Chegada esta etapa, torna-se imprescindível demonstrar a minha gratidão a todos aqueles que me apoiaram e acompanharam ao longo destes anos.

Primeiramente, agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra por me ter recebido e por ter sido a minha casa durante estes anos. Orgulho-me de ter pertencido a uma instituição de prestígio como esta.

Um agradecimento especial ao Professor Doutor Saul Campos Pereira Costa por me ter recebido como seu orientando e me por me ter auxiliado na realização desta monografia.

Agradeço também a todos os meus amigos pelo companheirismo, pelos momentos vividos e pelo apoio que me deram. Foram, sem dúvida, essenciais para que hoje, ao olhar para trás, possa afirmar que estes foram momentos únicos na minha vida.

Não posso também deixar de agradecer à minha namorada, Diana, o apoio incondicional que me deu e, apesar da distância, ter sido sempre o meu braço direito em todos os momentos.

Por fim mas não menos importante, um agradecimento especial à minha família, principalmente aos meus pais e ao meu irmão, pelo esforço, dedicação, educação e apoio que sempre me deram, e que certamente foram fatores cruciais para ter chegado até aqui.

Índice

1. Introdução.....	1
2. Drogas sintéticas	2
2.1. Enquadramento.....	2
2.2. Descrição	3
3. Canabinóides sintéticos (CS).....	3
3.1. Farmacologia	4
3.2. Estrutura	5
3.3. Toxicologia e efeitos adversos.....	7
3.4. Exemplos.....	8
4. Catinonas sintéticas	9
4.1. Farmacologia	10
4.2. Estrutura	11
4.3. Toxicologia e efeitos adversos.....	13
4.4. Exemplos.....	14
5. Alucinogénios sintéticos.....	14
5.1. NBOMes/compostos 2C.....	14
5.1.1. Estrutura	14
5.1.2. Farmacologia	15
5.1.3. Exemplo	16
5.2. Metoxetamina (MXE).....	18
5.3. Difenidina (MXP).....	19
5.4. Toxicologia e efeitos adversos.....	20
6. Outras moléculas emergentes.....	20
6.1. Benzofuranos análogos das anfetaminas	20
6.2. 4,4'-DMAR.....	21
6.3. Opiáceos sintéticos.....	22
6.3.1. AH-7921	22
6.3.2. MT-45	23
7. Detecção	23
8. Tratamento	24
9. Conclusão.....	25
10. Referências Bibliográficas.....	26

Abreviaturas

5-HT:	Serotonina
5-HT₂:	Recetor da serotonina 2
5-HT_{2A}:	Recetor da serotonina 2A
BHE:	Barreira Hematoencefálica
CB:	<i>Cannabinoid Receptor</i>
CS:	Canabinóides Sintéticos
DAT:	Transportador da dopamina
DS:	Droga Sintética
EMCDDA:	<i>European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction</i>
GABA:	Ácido gama-aminobutírico
GC/MS:	Cromatografia gasosa/Espetrometria de massa
LC/MS:	Cromatografia líquida/Espetrometria de massa
LSD:	Dietilamida do ácido lisérgico
MAO:	Monoamina Oxidase
MDMA:	Metilendioximetanfetamina (<i>ecstasy</i>)
MDPV:	3,4-metilenodioxipirovalerona
MXE:	Metoxetamina
NA:	Noradrenalina
NET:	Transportador de noradrenalina
NMDA:	N-metil-D-aspartato
NSP:	Nova Substância Psicoativa
SERT:	Transportador da serotonina
THC:	Δ^9 -tetra-hidro-canabinol

Resumo

As drogas sintéticas/novas substâncias psicoativas representam uma forma cada vez mais popular e preocupante de uso recreativo de drogas, principalmente na população jovem.

São criadas por manipulação da estrutura de moléculas já existentes, resultando num produto estruturalmente semelhante mas pouco idêntico à molécula que lhe deu origem. Estas substâncias são vendidas na *internet*, *raves* e *head shops* como incensos, herbicidas, ambientadores ou drogas legais e cujas formas de acondicionamento exibem avisos alertando que não são para consumo humano ou que são apenas para fins de pesquisa. Desta forma, os produtores conseguem contornar as leis de defesa do consumidor surgindo assim novas alternativas legais às substâncias banidas.

É preocupante a frequência com que novas moléculas surgem, a facilidade de acesso às mesmas e os efeitos adversos que estas podem provocar. A falta de informação inerente aos sinais de intoxicação variados, os tratamentos a adotar e a incapacidade dos métodos de deteção para detetar estas substâncias, criam desafios constantes aos serviços de saúde, quando deparados com intoxicações por este tipo de substâncias.

Portanto, um conhecimento profundo destas substâncias, dos seus sinais e sintomas de toxicidade e o conseqüente tratamento adequado, são cruciais para tratar apropriadamente estes pacientes.

Palavras-chave: Drogas sintéticas, Novas substâncias psicoativas, canabinóides, catinonas, alucinogénios, opióides, benzofuranos.

Abstract

Designer drugs or New Psychoactive Substances represent an increasingly popular and disturbing form of recreational drug abuse, particularly among young adults.

They are created by manipulating the molecular structure of existing illegal molecules, resulting in a structurally similar but not identical compound. These substances are misleadingly sold in the internet, raves and head shops as incense, air fresheners or legal highs with the disclaimer “not for human consumption” or “only for research purposes”. Thus, it is possible to elicit laboratories avoid legal risks, providing legal alternatives to already notified substances.

The relative ease production, the worryingly arrise, the easy access and the adverse effects they may cause, constantly create new challenges to health care services and providers. The lack of information about these drugs and the unable screening routine tests to detect them, difficult the manage of patients with signs of intoxication. Therefore, a thorough knowledge of the available designer drug, the common signs and symptoms of toxicity and consequent adequate treatment, are crucial to appropriately heal these patients.

Key-words: Designer drugs, Novel psychoactive substances, cannabinoids, cathinones, hallucinogens, opioids, benzofurans.

I. Introdução

O consumo de drogas é cada vez mais uma preocupação global. A resiliência do mercado da droga e o aumento do consumo de substâncias ilícitas gera constantemente novos desafios às autoridades competentes. A complexidade deste mercado também cresceu visto que existe um aumento da disponibilização de novas substâncias aos consumidores, para além das já existentes, agravando-se ainda com padrões de policonsumo. Vive-se um grave e velho problema de saúde pública, longe de estar controlado ou resolvido. As proibições são difíceis de implementar dada a proximidade da droga com os consumidores (EMCDDA, 2015b).

Além das já conhecidas drogas de abuso que circulam pelo mundo, uma nova classe de drogas têm ganho cada vez mais popularidade. Trata-se das drogas sintéticas ou novas substâncias psicoativas (NSP) e são, neste momento, motivo de grande preocupação a nível internacional (King e Kicman, 2011).

São substâncias com efeitos psicotrópicos, produzidas e distribuídas propositadamente para uso recreativo e à margem das leis. Estas substâncias mimetizam os efeitos de drogas ilegais, criando assim alternativas legais aos consumidores (Weaver, Hopper e Gunderson, 2015).

Durante a última década estas substâncias têm surgido de forma exponencial. Tal acontece devido à facilidade de aquisição (festas, lojas de conveniência, *internet*) e também à facilidade de síntese. Vários são os tipos de drogas sintéticas existentes no mercado, disponíveis sob diversas formas e apresentações (Musselman e Hampton, 2014; Weaver, Hopper e Gunderson, 2015; Zawilska e Andrzejczak, 2015).

Em contexto mundial, a Europa torna-se um importante mercado para as drogas tanto produzidas a nível interno, como provenientes de outros países do mundo. A América do Sul, Ásia Ocidental e Norte de África são a origem da grande maioria das drogas ilícitas que entram na Europa sendo que, no caso das NSP, a sua proveniência resume-se principalmente a países como a China e a Índia. No caso da Europa, as drogas mais consumidas são a *Cannabis*, cocaína, MDMA, anfetaminas, os opiáceos e, por fim, as Novas Substâncias Psicoativas (EMCDDA, 2015b).

Segundo o Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência, em 2015 foram detetadas 98 novas substâncias psicoativas, elevando para mais de 560 o número de novas substâncias monitorizadas. Destas, 380 foram detetadas nos últimos 5 anos. É imprescindível

que as entidades legais e os serviços de saúde consigam acompanhar este crescimento exponencial, de forma a controlar e proteger a humanidade desta ameaça (EMCDDA, 2015b).

A presente monografia abordará alguns exemplos mais relevantes de drogas sintéticas/novas substâncias psicoativas numa perspetiva geral e atual visando determinados aspetos farmacológicos relevantes para o conhecimento destas substâncias.

2. Drogas sintéticas

2.1. Enquadramento

Numa tentativa de realizar novos estudos envolvendo moléculas naturais ou sintéticas já existentes e com o objetivo de promover avanços ao nível da ciência, mais particularmente no campo da saúde, cientistas e laboratórios conceituados realizaram ensaios ao longo do tempo que consistiam na alteração da estrutura dessas mesmas moléculas, surgindo assim novos compostos com atividades e características diferentes das que lhe deram origem. Nasceu assim o conceito de Droga Sintética ou Nova Substância Psicoativa (Madras, 2012; Musselman e Hampton, 2014).

Mas o que são Drogas Sintéticas no contexto atual? Tratam-se de compostos análogos de substâncias ilegais, sintetizados e distribuídos à margem da lei, com o objetivo mimetizar ou até melhorar os efeitos dessas substâncias, criando assim novas alternativas legais às drogas notificadas (Liechti, 2015; Musselman e Hampton, 2014; Weaver *et al*, 2015; Zawilska e Andrzejczak, 2015).

Inicialmente desenvolvidas nos anos 60 (Musselman e Hampton, 2014), as NSP são um conjunto de substâncias com efeitos psicotrópicos que são intencionalmente comercializadas e distribuídas para uso recreativo. São vendidas na *internet*, em *smart shops*, *raves*, bares, discotecas ou através de *drug dealers*. São-lhes atribuídos nomes como “*legal/herbal highs*”, “*bath salts*”, “*plant food*”, “repelente de insetos” ou até “ambientadores”. Exibem avisos de que não são para consumo humano ou até servem apenas para fins de pesquisa, permitindo assim aos produtores e distribuidores contornar as leis de defesa do consumidor (Weaver *et al*, 2015).

A fácil acessibilidade e a rápida emergência de novas substâncias, cada vez mais se traduz num grave problema. Estas substâncias provocam no consumidor efeitos adversos graves que podem mesmo levar à morte, sendo os principais consumidores os adultos jovens (Musselman e Hampton, 2014).

2.2. Descrição

As NSP ou DS representam uma larga família de compostos heterogéneos que incluem, além de outros, canabinóides sintéticos (CS), cationas sintéticas/"bath salts", feniletilaminas/alucinogénios sintéticos, opiáceos, triptaminas, benzodiazepinas, piperazinas, substâncias do tipo cetamina, fenilciclidinas e benzofuranos (Zawilska e Andrzejczak, 2015).

De todas as substâncias supracitadas, os canabinóides sintéticos e as cationas sintéticas representam a grande maioria deste grupo. Só no ano de 2014, os CS juntamente com as cationas sintéticas representaram mais de 2/3 dos compostos apreendidos na Europa (EMCDDA, 2015b).

3. Canabinóides sintéticos (CS)

Os canabinóides sintéticos são análogos sintéticos do Δ^9 -THC (Δ^9 -tetra-hidro-canabinol), principal composto encontrado em plantas do género *Cannabis*. Foram inicialmente sintetizados em 1960 por John W. Huffman, com o objetivo de estudar os recetores canabinóides endógenos, particularmente o recetor canabinóide CB2 (Musselman e Hampton, 2014).

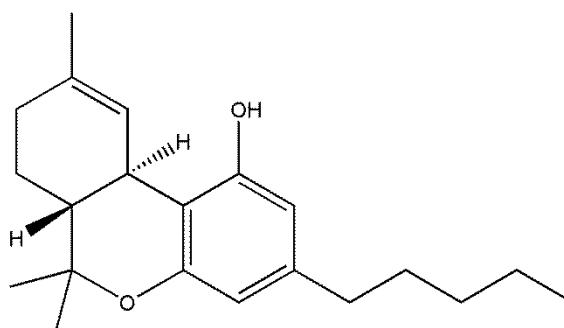


Fig.1 – Estrutura do THC (Δ^9 -tetra-hidrocanabinol).

A finalidade desses estudos era maximizar o efeito analgésico e anti-inflamatório do THC, contornando simultaneamente os efeitos psicotrópicos que o mesmo exibe (Andrabi et al., 2015; Musselman e Hampton, 2014). Os resultados não foram os esperados e, logicamente, com o avançar dos anos e com os avanços científicos, o conhecimento dos recetores canabinóides foi sendo cada vez mais consolidado, passando assim esta classe de compostos a ser utilizada recreativamente. Por volta dos anos 2000, devido ao seu consumo excessivo, esta classe de compostos passou a ser considerada droga de abuso e consecutivamente a ser proibida (Musselman e Hampton, 2014).

Estas moléculas são encontradas em produtos denominados de “Spice” e “K2”, vulgarmente constituídos por misturas de ervas, matérias vegetais e os CS diluídos e pulverizados sobre as mesmas. São vendidos vulgarmente como incensos ou até ambientadores, com o aviso de que não são para consumo humano (Musselman e Hampton, 2014; Zawilska e Andrzejczak, 2015).

Os métodos de *screening* existentes nos serviços de saúde e, portanto, métodos de rotina, são incapazes de detetar a presença destas substâncias em amostras biológicas, pelo que se torna bastante difícil o seu controlo clínico e legal (Rosenbaum *et al.*, 2012).

Atualmente, os análogos do THC são as drogas sintéticas mais populares e são utilizados como alternativa legal à *Cannabis sativa* (Paulke *et al.*, 2016). Desde 2008, mais de 160 canabinóides sintéticos foram detetados numa série de diferentes produtos, incluindo 24 novos canabinóides reportados em 2015. Os CS são o maior grupo de novas drogas monitorizado pelo EMCDDA, refletindo tanto a grande procura de *Cannabis* na Europa, como a grande capacidade de inserção de novos canabinóides no mercado por parte dos produtores (EMCDDA, 2015b).

Curiosamente, existem canabinóides sintéticos utilizados com fins terapêuticos. A **nabilona** (Cesamet[®]), um derivado utilizado para tratamento de náuseas em doentes sujeitos a quimioterapia (Davis, 2016), o **dronabinol** (Marinol[®]) como estimulante do apetite e o Δ^9 -THC/**canabidiol** (Sativex[®]), indicado no tratamento da dor neuropática, espasticidade associada a esclerose múltipla e analgésico em doentes oncológicos (Huang *et al.*, 2016; Seely *et al.*, 2011).

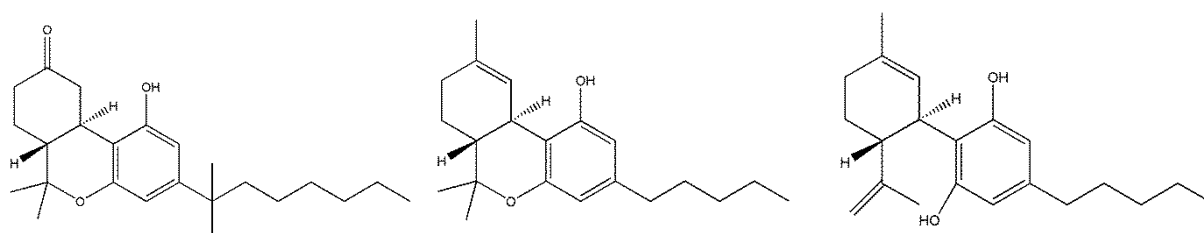


Fig.2 – Estrutura da **Nabilona** (esquerda), **Dronabinol** (centro) e **Canabidiol** (direita).

3.1. Farmacologia

Apesar de terem estruturas diferentes do THC, todos são agonistas dos recetores canabinóides CB₁ e CB₂ (Pertwee *et al.*, 2010). Os recetores CB₁ estão localizados nos terminais pré-sinápticos do sistema nervoso central, mais especificamente no córtex, hipocampo e cerebelo, sendo os responsáveis pelos efeitos psicotrópicos. Os recetores CB₂ estão

localizados nas células do sistema imunitário, células do sangue e do fígado, sendo assim os responsáveis pelos efeitos imunomoduladores (Andrabi *et al.*, 2015; Huang *et al.*, 2016).

Ambos são recetores associados à proteína G que controlam a inibição da transmissão nervosa, por inibição da adenilato ciclase. No caso dos recetores CB₁, esta inibição induz o bloqueio dos canais de Ca²⁺, por abertura dos canais de K⁺. Os recetores CB₁ são intervenientes no sistema canabinoide endógeno e respondem a ligandos endógenos (canabinóides endógenos) como a anandamida (AEA) e o 2-AG (2-araquidonilglicerol) (Huang *et al.*, 2016; Kersten e McLaughlin, 2015).

Como o THC exhibe tanto efeitos estimulantes como inibitórios no processo de neurotransmissão, acredita-se que a interação dos CS com os recetores CB₁ iniba, tanto a libertação de neurotransmissores excitatórios como a de neurotransmissores inibitórios, incluindo assim a acetilcolina, dopamina, glutamato e o GABA (Ácido gama-aminobutírico (Huang *et al.*, 2016).

Todos os compostos são apolares, lipossolúveis e, estruturalmente, são constituídos por 20 a 26 átomos de carbono, o que explica a sua volatilização quando fumados. Uma característica estrutural que partilham é a presença de uma cadeia lateral saturada que confere ótima atividade quando tem entre 4 a 9 átomos de carbono (Zawilska e Andrzejczak, 2015).

3.2. Estrutura

Os CS podem ser classificados em 7 grupos principais, baseados na sua estrutura: *naphthylmethyloindoles*, *naphthoylpyrroles*, *cannabinols* (HU-210), *naphthylmethyloindenes*, *phenylacetyloindoles* (JWH- 250), *cyclohexylphenols* (CP 47-497), *naphthoyloindoles* (JWH-018 e JWH-073) (Musselman e Hampton, 2014) e *benzylindols* (Paulke *et al.*, 2016).

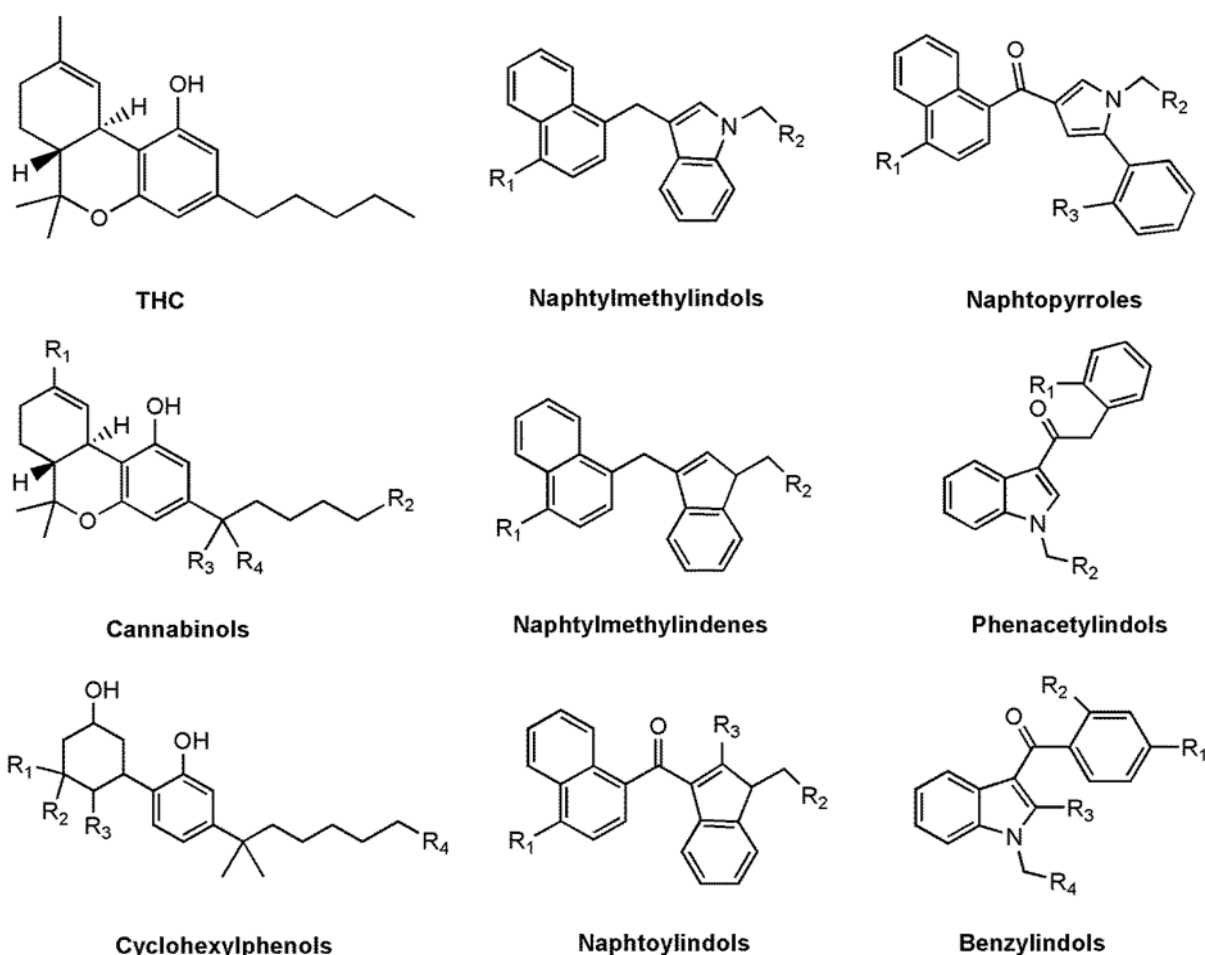


Fig.3 – Estruturas de alguns tipos de canabinóides sintéticos (Paulke et al., 2016).

Existe um método de identificação dos CS que tem origem na sua nomenclatura química. Por exemplo, o composto “APICA” de N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indole-3-carboxamide e “APINACA” de N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide. Este método foi adotado pela EMCDDA para, de uma forma facilitada, conseguir identificar novas moléculas que surjam no mercado. Além disso, existe também outra forma de, dividindo a molécula em 4 partes (cauda, núcleo, *linker* e grupo ligante), identificar algumas moléculas apenas verificando a sua estrutura química. Pela ordem: grupo ligante-cauda-núcleo-*linker*, surge o nome do composto a identificar. Tomando novamente como exemplo o composto APICA (N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indole-3-carboxamide), verifica-se que o grupo ligante é o grupo adamantano, a cauda é o grupo pentilo, o núcleo o grupo indole e o *linker* a carboxamida. No entanto, este método não é aplicável a todos os tipos de canabinóides sintéticos, sendo possível apenas identificar as moléculas que obedecem ao padrão anteriormente referido (EMCDDA, 2015a; Zawilska e Andrzejczak, 2015).

Deverá ser referido que no caso dos derivados indólicos, a presença de um átomo de flúor no carbono 5 da cadeia saturada, ligada ao azoto indólico, aumenta a sua potência, estabilidade e o seu tempo de meia-vida, razão pela qual esta tem sido uma alteração estrutural bastante verificada nesta classe de compostos (Anexo I). Tomando um exemplo concreto, o 5F-UR-144 é um análogo do UR-144 (Fig.4) e representam desta forma a alteração estrutural anteriormente referida. (Zawilska e Andrzejczak, 2015).

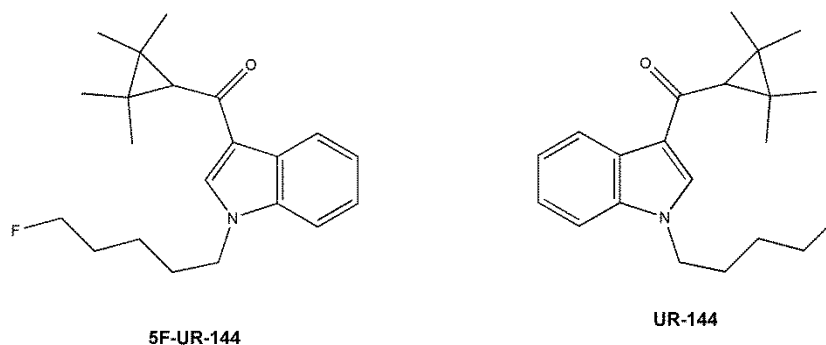


Fig.4 – Comparação estrutural entre UR-144 e o seu análogo 5F-UR-144 (Zawilska e Andrzejczak, 2015).

3.3. Toxicologia e efeitos adversos

O consumo destas substâncias provocam uma panóplia de efeitos desejáveis (do ponto de vista do consumidor) mas também efeitos indesejáveis. Os efeitos psicotrópicos (desejáveis) incluem aumento da energia, atenção, criatividade, euforia, relaxamento, alterações de perceção e alterações motoras, estimulação do apetite e vontade incontável de rir (Vandrey *et al.*, 2012). Por outro lado, podem ocorrer simultaneamente efeitos não desejáveis como ansiedade, agitação, convulsões, cefaleias, depressão, psicose e paranoia (Kersten e McLaughlin, 2015).

Visto que não existem ensaios clínicos que comparem o THC e os CS em humanos, a maioria dos efeitos adversos registados são retirados dos centros clínicos e de estudos de caso. Estes registos fornecem tanto informação sobre epidemiologia como também ajudam a identificar os nomes que identificam estas substâncias no mercado negro (Kersten e McLaughlin, 2015).

Os efeitos adversos são vários e podem ocorrer a nível cardiovascular, renal, neurológico, psiquiátrico, pulmonar, muscular (Kersten e McLaughlin, 2015).

Resta referir que os CS, contrariamente à *Cannabis sativa*, não possuem o canabidiol, um flavonoide que, apesar de se ligar com pouca afinidade aos recetores canabinóides CBI e

CB2, exibe propriedades ansiolíticas, antipsicóticas, antiepiléticas e anti-inflamatórias. Tal facto poderá explicar os efeitos psicóticos severos que estas substâncias provocam nos seus consumidores (ElSohly e Slade, 2005; Huang *et al.*, 2016; Zuardi *et al.*, 1982).

3.4. Exemplos

Na figura abaixo, são perceptíveis as diferenças estruturais entre alguns tipos de canabinóides sintéticos identificados nos produtos vendidos como K2 e *Spice* (Andrabi *et al.*, 2015).

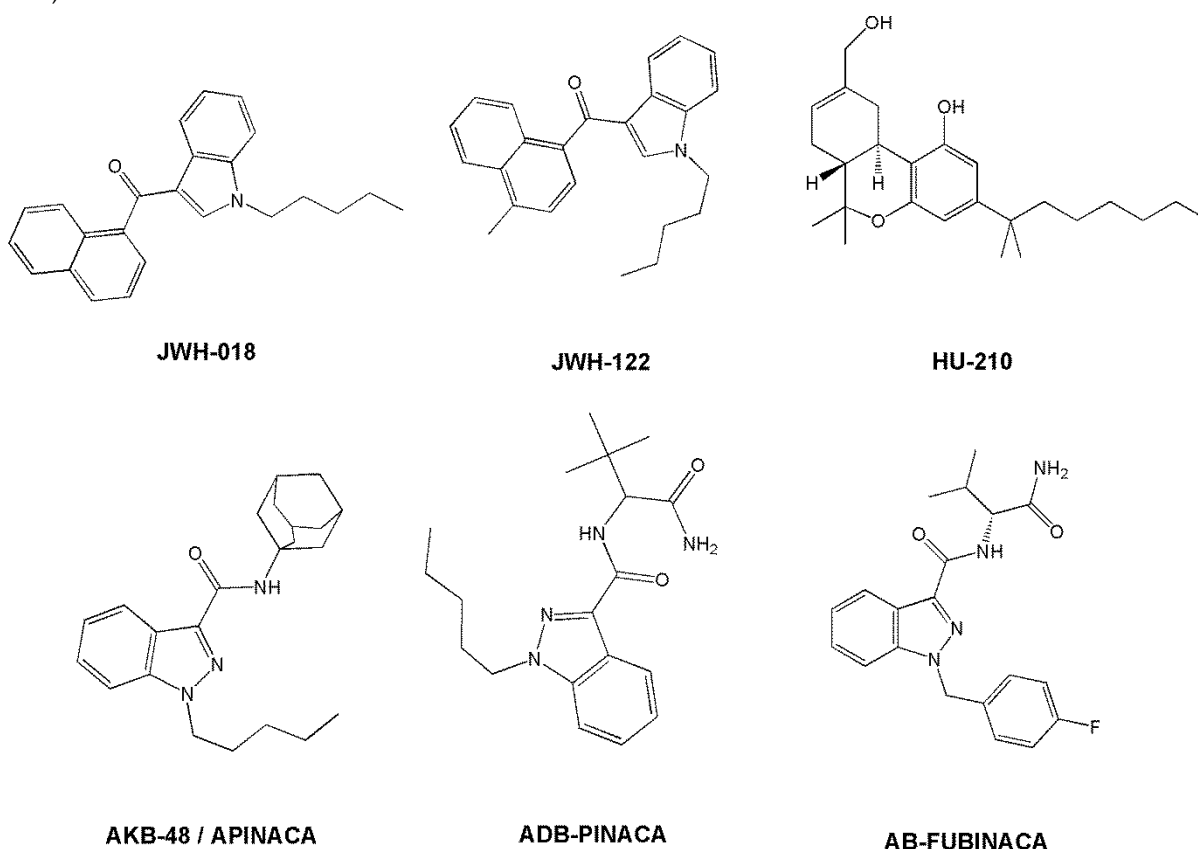


Fig.5 – Estruturas de alguns canabinóides sintéticos (Andrabi *et al.*, 2015)

A primeira geração de CS que surgiu eram maioritariamente compostos do tipo JWH, originalmente sintetizados por John W. Huffman, cujas letras iniciais do seu nome deram origem aos nomes dos mesmos (Zawilska e Wojcieszak, 2014). Da mesma forma, os compostos HU (*Hebrew University*) são assim identificados por terem sido inicialmente sintetizados na Universidade de *Hebrew*, em Jerusalém. Os canabinóides sintéticos do grupo *cyclohexylphenols* são da classe CP (*Carl Pfizer*), pois foram sintetizados pela Pfizer, na tentativa de descobrir novos compostos analgésicos. Curiosamente, e sendo um exemplo bastante diferente dos

anteriores, a molécula AKB-48 (APINACA), é assim denominada pois a sigla “AKB-48” dá nome a uma banda japonesa. Posto isto, esta identificação em particular é notoriamente uma tentativa de divulgação do produto, com o objetivo de aumentar o interesse dos consumidores (EMCDDA, 2015a).

Com o passar dos tempos foram surgindo novos compostos canabimiméticos que incluem algumas das moléculas ilustradas acima. São também exemplos o UR-144, PB-22 (análogo do JWH-18 com um grupo 8-hidroxiquinolina a substituir o grupo naftaleno), 5F-PB-22, AB-PINACA, 5F-AB-PINACA, AKB-48 (APINACA) (Anexo I) (EMCDDA, 2015a).

4. Catinonas sintéticas

As catinonas sintéticas são uma classe de drogas que recentemente têm emergido no mundo das drogas, sendo consideradas das NSP mais preocupantes (Prosser e Nelson, 2012). São o segundo maior grupo de substâncias monitorizadas pelo EMCDDA e a sua primeira deteção na Europa remete ao ano de 2004 (EMCDDA, 2015b). São consideradas drogas legais, sendo vendidas como “*bath salts*” ou “*plant food*”, rotuladas com o aviso de que não são para consumo humano, contornado assim a legislação relativa ao uso recreativo de drogas (Prosser e Nelson, 2012).

A catinona ((S)-2-amino-1-fenil-1-propanona), é o principal composto presente nas folhas da planta Khat (*Catha edulis*). Este alcaloide, metabolizado a norefedrina e (-)-norpseudoefedrina, apresenta um efeito estimulante semelhante à anfetamina após mastigação das folhas, provocando excitação e euforia (Prosser e Nelson, 2012; Rosenbaum et al, 2012).

Assim sendo e como o próprio nome sugere, as catinonas sintéticas são então substâncias psicostimulantes derivadas deste composto (Prosser e Nelson, 2012).

A similaridade estrutural das catinonas sintéticas com a anfetamina e seus análogos, suscitou interesse em sintetizar estes compostos para fins terapêuticos (Kelly, 2011).

A primeira catinona sintética a ser sintetizada foi a efedrona (*methcatinona*). Sintetizada em 1928 para estudar o seu efeito como inibidor do apetite, mais tarde, nos anos 1930 e 1940 passou a ser utilizada como antidepressivo na União Soviética. Chegou até a ser desenvolvida pela farmacêutica Parke Davis como um potencial estimulante do Sistema Nervoso Central (Kelly, 2011; Musselman e Hampton, 2014).

Devido aos efeitos adversos indesejáveis que estes compostos provocam, estes estudos foram rapidamente abandonados (Musselman e Hampton, 2014) sendo que, atualmente, as únicas catinonas sintéticas utilizadas em atividade terapêutica são a bupropiona - no tratamento da depressão e como adjuvante no tratamento da cessação tabágica (Prosser e Nelson, 2012) - a dietilpropiona (anfepramona) - no tratamento da obesidade - e a pirovalerona - indicada no tratamento da fadiga crónica e letargia (Karch, 2015).

4.1. Farmacologia

As catinonas sintéticas atuam aumentando os níveis das catecolaminas (noradrenalina, dopamina e serotonina (5-HT) na fenda sináptica através de dois mecanismos. Primeiro, inibindo o *reuptake* destes neurotransmissores por interação com as proteínas dos transportadores das monoaminas, diminuindo a *clearance* destas da sinapse. Este é um processo de inibição competitiva que leva à diminuição da sua recaptção e consequentemente ao seu aumento na fenda sináptica. É um mecanismo de ação semelhante ao desencadeado pela cocaína.

Por outro lado, promovem a libertação pré-sináptica das mesmas por alteração do pH vesicular mas também por inibição do recetor de transporte das monoaminas, VMAT2. Localizado na membrana vesicular, este recetor é responsável pelo *uptake* das catecolaminas para o interior das vesículas. Desta feita, as catinonas são “recaptadas” para o interior das células, destabilizam as vesículas responsáveis pelo armazenamento destes neurotransmissores, levando à sua libertação prematura. Este mecanismo é idêntico ao desencadeado pelas anfetaminas (Musselman e Hampton, 2014; Prosser e Nelson, 2012; Weaver *et al*, 2015; Zawilska e Andrzejczak, 2015).

É importante referir que estas substâncias têm afinidades diferentes para cada transportador, pelo que, naturalmente, diferentes compostos poderão apresentar diferentes efeitos fisiológicos (Valente *et al.*, 2014).

Além disso, estas moléculas também são inibidores parciais da Monoamina Oxidase (MAO), enzima responsável pela metabolização de monoaminas que poderão estar em excesso na fenda sináptica. Esta inibição ocorre devido à presença do grupo metilo na cadeia feniletilamina das catinonas sintéticas pelo que, a sua inativação é impedida. A inibição desta enzima leva à diminuição da degradação da dopamina, tendo como consequência a sua acumulação na fenda sináptica (McGraw e McGraw, 2012; Valente *et al.*, 2014).

Comparativamente à catinona, os seus análogos são mais hidrofílicos devido à presença do grupo carbonilo. Esta característica estrutural diminui a capacidade destas moléculas atravessarem a barreira hematoencefálica (BHE), tornando-os menos potentes. Por outro lado, a presença do grupo carbonilo também torna a molécula mais planar o que, segundo alguns autores, poderá levar a toxicidade por inserção da mesma no ADN (Rosenbaum *et al*, 2012).

As catinonas sintéticas são vendidas com os nomes de *Bliss*, *Blizzard*, *Blue Silk*, *Charge+*, *Hurricane Charlie*, *Ivory Snow*, *Ivory Wave*, *Ocean Burst*, *Pure Ivory*, *Purple Wave*, *Red Dove*, *Snow Leopard*, *Star Dust*, *Vannila Sky*, *White Dove*, *White Knight*, *White Rush*, *White Lightning*, *Cloud 9*, *Scarface*, *Explosion*, *Energy-I*, *Bubbles*, *Meow Meow* e *MCAT*. (Cottencin *et al*, 2013; Karch, 2015).

Estão disponíveis sob a forma de pó, cápsula ou comprimido. A maioria dos utilizadores recorre à inalação ou ingestão mas também utilizam outras vias de administração como a via retal, gengival, intramuscular ou intravenosa. Utilizam-se os termos “*Bombing*” e “*Keying*” ou “*Snorting*” para identificar a ingestão e inalação (Musselman e Hampton, 2014) e “*Eyeballing*” para a administração ocular respetivamente (Kersten e McLaughlin, 2015).

Os efeitos reportados e desejados pelos consumidores são semelhantes aos provocados pela cocaína, anfetamina e MDMA. Incluem o aumento de energia, libido, estado de alerta, concentração, desejo sexual, euforia, empatia e diminuição do apetite (Weaver, Hopper e Gunderson, 2015). Efeitos indesejados também são reportados: ataques de pânico, tremores, agitação, insónia, náuseas, cefaleias, vertigens, confusão, alterações de visão, depressão e pensamentos suicidas (Coppola e Mondola, 2012).

4.2. Estrutura

As catinonas sintéticas são β -cetofeniletilaminas, com estrutura semelhante à dopamina, metanfetamina, MDMA e pirovalerona (German, Fleckenstein e Hanson, 2015; Rosenbaum *et al*, 2012). Farmacologicamente são comparáveis à metanfetamina, MDMA e cocaína (Musselman e Hampton, 2014). Denominam-se desta forma por possuírem na sua estrutura uma cetona na posição beta da cadeia aminada, ligada ao anel aromático (German *et al*, 2015; Prosser e Nelson, 2012).

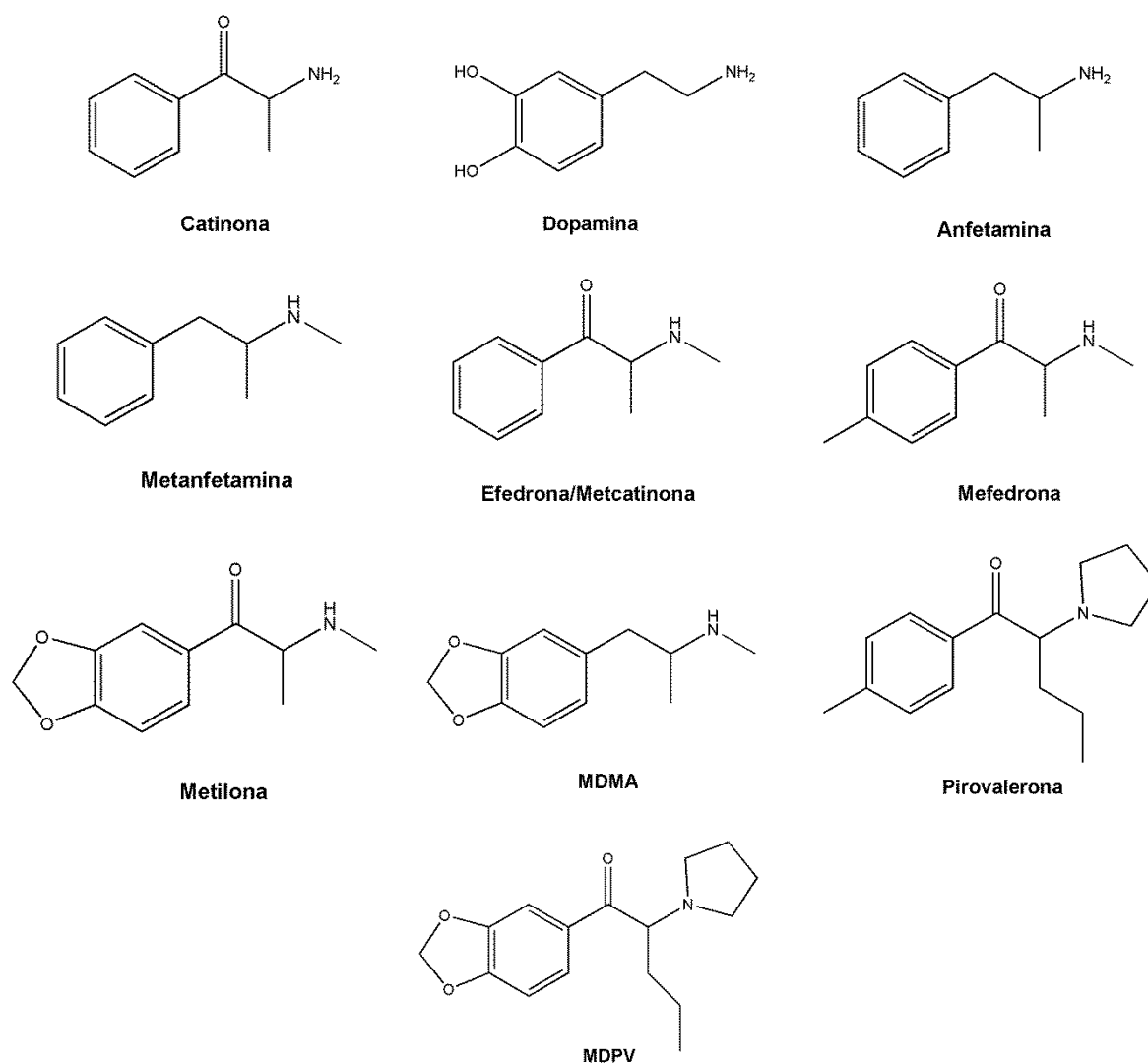


Fig.6 – Similaridade estrutural entre várias classes de catinonas sintéticas, algumas drogas de abuso e a dopamina (Kelly, 2011).

Como se pode verificar na figura 6, a única diferença entre catinonas sintéticas e a anfetamina é a presença de um grupo carbonilo (Rosenbaum *et al*, 2012).

Relativamente à mefedrona, um exemplo emblemático das catinonas sintéticas, analisando os seus grupos substituintes, verifica-se que esta é metilada no grupo amina, no carbono α adjacente ao grupo carbonilo e também no anel aromático, formando uma estrutura semelhante à metanfetamina e metcatinona/efedrona.

A metilona apresenta igualmente um substituinte metilo no grupo amina e no carbono α da cadeia carbonada. Contudo, a presença do anel metilenodioxo acoplado ao anel aromático, faz desta substância um análogo da MDMA (Kelly, 2011).

A MDPV, molécula com maior divergência estrutural de todas as outras catinonas sintéticas, é das substâncias mais consumidas. Apresenta um anel metilenodioxi ligado ao anel aromático e uma pirrolidina e um propano ligados ao carbono adjacente ao grupo carbonilo, formando uma estrutura semelhante à pirovalerona (German *et al*, 2015; Kelly, 2011). Dada a semelhança estrutural entre as catinonas sintéticas e outros estimulantes como a MDMA e as anfetaminas, é previsível que ambos partilhem atividades farmacológicas idênticas (German *et al*, 2015).

4.3. Toxicologia e efeitos adversos

Estas substâncias podem provocar sintomas neurológicos, cardiovasculares e psicológicos (Coppola e Mondola, 2012). Os efeitos adversos mais reportados são agitação, taquicardia e alucinações (Musselman e Hampton, 2014), mas também se identificam parkinsonismo, tremores, depressão, psicose, dor no peito, hipertensão, hipertermia, rabdomiólise, vômitos, lesões renais, hiponatremia, cefaleias, edema cerebral, desidratação e bruxismo (Coppola e Mondola, 2012; Cottencin *et al*, 2013; Musselman e Hampton, 2014; Prosser e Nelson, 2012; Rosenbaum *et al*, 2012).

A hiponatremia, associada principalmente ao consumo de mefedrona, é resultado da combinação da sudorese excessiva, perda de eletrólitos e da estimulação de secreção da hormona antidiurética (Weaver *et al*, 2015).

Poderão também ocorrer episódios de síndrome do delírio agitado (período de delírio, agitação, hipertermia, taquipneia seguido de ataque cardíaco). Este tipo de efeito adverso está mais associado ao consumo de MDPV, possivelmente devido ao facto de haver diferentes afinidades para os recetores dopaminérgicos, comparativamente às outras substâncias (Karch, 2015; Kersten e McLaughlin, 2015). O MDPV é um forte inibidor do DAT (transportador da dopamina) – proteína intermembranar que transporta a dopamina da sinapse para o terminal pré-sináptico (*reuptake*), onde é armazenada – tendo uma potência superior à cocaína (Baumann *et al*, 2013).

Como o abuso deste tipo de substâncias ainda é relativamente recente, pouco se sabe acerca dos efeitos provocados a longo prazo. No entanto, estudos demonstram que as catinonas sintéticas podem provocar efeitos neurológicos (Rosenbaum *et al* 2012).

4.4. Exemplos

Várias são as moléculas identificadas e disponíveis no mercado ilícito. Muitas já foram banidas mas, a relativa facilidade de síntese laboratorial, permite aos laboratórios clandestinos estar sempre um passo à frente da legislação, disponibilizando rapidamente novas substâncias alternativas às anteriormente banidas (Karch, 2015).

As mais reportadas são mefedrona (4-metilmethcatinona), metilona (β -ceto-MDMA), 4-metiletilcatinona (4-MEC) e o MDPV. Além destas, existem também a etilona, metedrona, nafirona, 3-fluorometcatinona (3-FMC), pentilona, bufedrona, α -PVP e outras (German *et al*, 2015; Liechti, 2015).

Apesar de existirem inúmeras outras moléculas que merecem também especial atenção, apenas estão referidos alguns exemplos. No entanto, há 3 compostos que aparentam estar mais difundidos e podem ser mais problemáticos. São eles a mefedrona, metilona e MDPV, os principais compostos ativos encontrados nos chamados “*bath salts*” (Karch, 2015).

5. Alucinogénios sintéticos

Este tipo de drogas começou a ganhar popularidade em 1991, quando Alexander Shulgin publicou o livro “PIHKAL, *A Chemical Love Story*”. PIHKAL, um acrónimo de “*Phenethylamines I Have Known and Loved*”, é um livro que descreve 179 compostos com atividade psicadélica, a sua síntese, dosagens e onde o autor faz alguns comentários relativos aos seus efeitos. Esta publicação levou ao aumento exponencial da popularidade destas substâncias o que, por sua vez, forçou as autoridades a banir o seu consumo (Musselman e Hampton, 2014; Weaver *et al*, 2015).

5.1. NBOMes/compostos 2C

5.1.1. Estrutura

Com uma estrutura molecular baseada na feniletilamina, estes compostos partilham o seu esqueleto molecular com as catecolaminas, anfetaminas e catinonas (Zawilska e Andrzejczak, 2015).

Analisando a sua estrutura, pode-se constatar que existem 2 átomos de carbono a separar um grupo amina do anel aromático, dando assim origem ao nome de “2C”. As feniletilaminas substituídas (2C-X), possuem um substituinte metoxi nas posições 2 e 5 do anel aromático mas também podem ter uma variedade considerável de substituintes na posição 4 do mesmo (Zawilska e Andrzejczak, 2015).

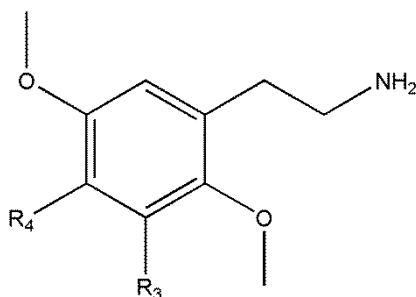


Fig. 7 - Estrutura geral dos alucinogénios sintéticos (2C) (Dean *et al.*, 2013).

5.1.2. Farmacologia

Apesar da pouca informação existente acerca da sua farmacologia, já foi demonstrado que esta classe de substâncias têm afinidade para os recetores 5-HT₂, recetores alfa adrenérgicos α_{1A} , α_{2A} e para os recetores histamínicos H₁ (Zawilska e Andrzejczak, 2015), podendo atuar como agonistas ou antagonistas, dependendo do subtipo de recetor (Dean *et al.*, 2013; Villalobos *et al.*, 2004).

Considerando a relação estrutura-atividade, os substituintes metoxi – nas posições 2 e 5 do anel aromático – são os responsáveis pelas suas propriedades alucinogénias (Musselman e Hampton, 2014). No entanto, é possível sintetizar novas moléculas 2C colocando diferentes substituintes nas posições 2, 4 ou 5 do anel aromático (Dean *et al.*, 2013).

Os compostos 2C estão disponíveis na forma de cápsula, pó e líquida, sendo o tipo de formulação influenciado pela molécula e pela via de administração (Musselman e Hampton, 2014).

São normalmente administrados por ingestão oral ou inalação sendo que, relativamente a esta última, os efeitos são muito mais rápidos e intensos (Dean *et al.*, 2013; Musselman e Hampton, 2014).

Quanto ao seu metabolismo, estes compostos sofrem O-desmetilação nas posições 2 e 5 do anel aromático, seguida de desaminação e subsequente oxidação ao respetivo ácido ou base. A MAO-A e MAO-B são as enzimas envolvidas na desaminação, tendo estes compostos maior afinidade para a MAO-A, visto que esta tem um centro ativo maior, o que

permite a ligação de substituintes igualmente maiores, na posição 4 do anel aromático (Carmo *et al.*, 2005; R. Meyer e H. Maurer, 2010).

É importante realçar as potenciais interações fármaco-fármaco com as MAOs que, devido ao envolvimento destas enzimas no metabolismo dos alucinogénios sintéticos, poderá levar ao aumento da concentração destes compostos no organismo, aumentando também o risco de toxicidade (Dean *et al.*, 2013).

5.1.3. Exemplo

O primeiro composto deste grupo a ser sintetizado, foi a feniletilamina substituída 2C-B (2-(4-Bromo-2,5-dimethoxyphenyl) ethanamine), utilizada nos anos 80 e 90 como substituinte do MDMA. “Nexus”, “Toonies”, “Bromo” e “Venus” são alguns nomes que identificam os produtos que abrangiam esta molécula. Assim que as autoridades baniram a utilização desta substância em 1995, novos compostos 2C foram sintetizados e introduzidos no mercado.

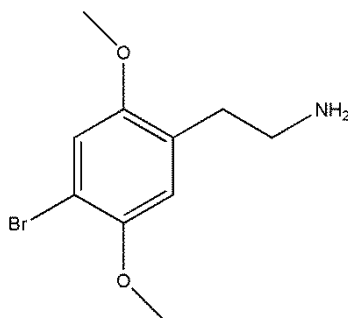


Fig. 8 - Estrutura da feniletilamina substituída 2C-B (Zawilska e Andrzejczak, 2015).

Novos compostos 2C foram sintetizados e introduzidos no mercado, nomeadamente feniletilaminas substituídas no anel aromático (NBOMes). Esta modificação estrutural é responsável pelo aumento drástico da afinidade para os recetores 5-HT_{2A} (Zawilska e Andrzejczak, 2015).

Segue-se um exemplo de uma molécula do tipo 2C que recentemente emergiu no mundo da droga e tem gerado alguma preocupação.

5.1.3.1. 25I-NBOMe

O 25I-NBOMe (2-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine) é um derivado 2C relativamente recente, sendo um potente agonista do recetor 5-HT_{2A} (Nichols *et al.*, 2008). É a molécula mais potente deste grupo, tendo sido sintetizada por Ralf Heim na Universidade de Berlim na sequência de um estudo direcionado para os recetores 5-HT_{2A} (Zawilska e Andrzejczak, 2015). Tem emergido no mercado como um substituinte para o LSD e é vendida com os nomes de “BOM-Cl”, “INBMeO”, “Holland Film”, “Legal Acid”, “N-bomb”, “N-boom”, “NE-BOME”, “Smiles”, “Solaris” e “25-I” (Andrabi *et al.*, 2015).

Esta é a molécula mais comum dos derivados sintéticos 2C-I (figura 9). O seu nome tem origem no substituinte N-benzilmetoxi (Andrabi *et al.*, 2015).

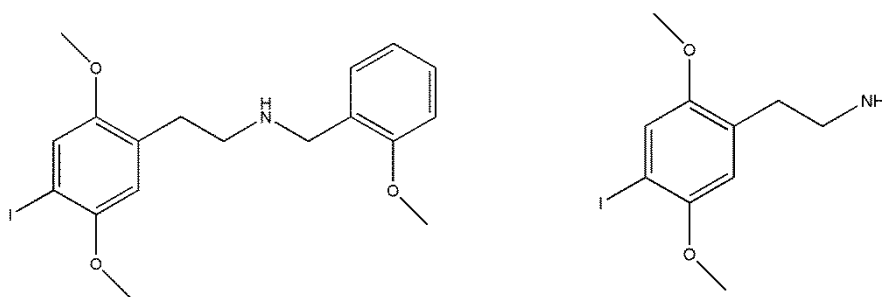


Fig. 9 - Estrutura molecular do 25I-NBOMe (esquerda) e 2C-I (direita) (Andrabi *et al.*, 2015).

Estudos sugerem que o 25I-NBOMe é um agonista total do recetor 5-HT_{2A}, sendo farmacologicamente em doses inferiores a miligrama. Comparativamente ao 2C-I, o grupo N-2-metoxibenzil aumenta a afinidade desta molécula para o mesmo, sendo este o mecanismo de ação responsável pelos efeitos alucinogénios desta substância (Egan *et al.*, 1998).

Várias são as vias de administração para este composto (sublingual, nasal, oral, retal, parentérica) e várias também são as doses usadas, dependendo da via de administração. A forma mais comum é por via sublingual, recorrendo a *blotters* como no caso do consumo de LSD (Suzuki *et al.*, 2014).

5.2. Metoxetamina (MXE)

A metoxetamina - *2-(3-Methoxyphenyl)-2-(ethylamino)cyclohexanone* - é um análogo estrutural da cetamina, um composto com efeito analgésico e anestésico com propriedades alucinogénias. Verificando a sua estrutura na figura seguinte, observa-se a substituição de um cloro na posição 2 do anel aromático por um grupo 3-metoxi e a substituição de um grupo N-metilamina por um grupo N-etilamina (EMCDDA, 2014e; Zanda *et al.*, 2016; Zawilska e Andrzejczak, 2015).

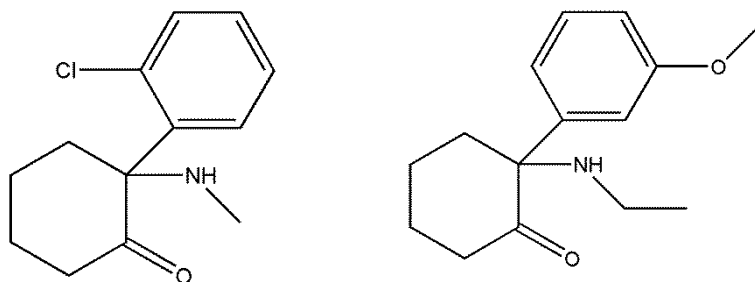


Fig. 10 - Estrutura molecular da cetamina (esquerda) e MXE (direita) (Zanda *et al.*, 2016).

Tornou-se uma alternativa legal à cetamina e presume-se que é muito menos tóxica do que esta. Em 2013, a MXE foi uma das 4 NSP mais detetadas na Holanda (Hondebrink *et al.*, 2015).

É vendida na forma de pó com os nomes “MXE”, “Mexxy”, “M-ket”, “MEX”, “Kmax”, “*Special M*” ou “*legal cetamine*”. Normalmente estes produtos não são vendidos isoladamente e contêm outros compostos misturados, incluindo catinonas sintéticas, canabinóides sintéticos, benzodiazepinas, cetamina, anfetaminas, morfina e heroína (EMCDDA, 2014e).

Com uma estrutura molecular muito semelhante à cetamina, a MXE tem afinidade para o recetor NMDA, recetor ionotrópico envolvido na transmissão glutamatérgica, ativado pelo glutamato (neurotransmissor excitatório mais importante no cérebro) e pelo seu agonista NMDA (N-metil-D-aspartato). Exibe também alguma afinidade para o SERT (transportador da serotonina) (Roth *et al.*, 2013).

As vias de administração mais comuns são a nasal e oral e, nalguns casos menos frequentes, a via sublingual, retal e parentérica (intravenosa ou intramuscular) (Zawilska e Andrzejczak, 2015).

Em termos de efeitos fisiológicos, tendo por base os registos dos utilizadores, a MXE pode provocar uma gama enorme de efeitos desejáveis e indesejáveis. Os efeitos desejáveis

incluem euforia, aumento de empatia, alucinações visuais, intensificação dos sentidos (principalmente da audição, com música), introspeção, sensação de dissociação do corpo, entre outros. Dos efeitos indesejáveis, associados a consumo de doses mais elevadas, numeram-se fala arrastada, deficiente compreensão oral, dificuldade na percepção temporal, dificuldade de concentração, incapacidade de coordenação motora, ansiedade, medo, paranoia, alterações na percepção de distância e agitação psicomotora (Zawilska e Andrzejczak, 2015).

5.3. Difenidina (MXP)

A difenidina (*1-(1,2-Diphenylethyl)piperidine*) é um derivado piperazínico, antagonista dos recetores NDMA que recentemente surgiu no mercado ilícito das drogas (Zawilska e Andrzejczak, 2015), tendo sido inicialmente desenvolvido como anti-helmíntico (Musselman e Hampton, 2014).

Segundo Van Hout e Hearne (2015), a MXP surgiu em 2013 como forma de substituir a MXE, recentemente proibida pelas autoridades (Hout *et al*, 2015).

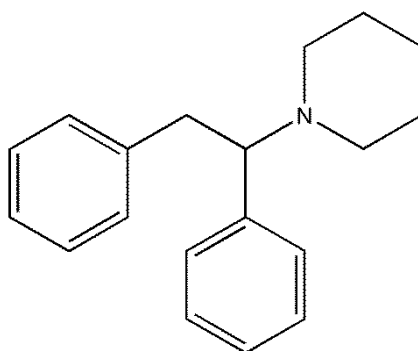


Fig. 11 - Estrutura molecular da difenidina (MXP).

Provoca perda sensitiva, analgesia e amnésia. Comparativamente à cetamina, os seus efeitos são muito mais intensos e duradouros (Hout, Van e Hearne, 2015). É vendida na forma de pó e as principais vias de administração são a oral, nasal e sublingual (Zawilska e Andrzejczak, 2015).

Dor no peito, palpitações, hipertermia, depressão respiratória e convulsões são alguns dos efeitos secundários provocados por este composto (Zawilska e Andrzejczak, 2015).

5.4. Toxicologia e efeitos adversos

Os efeitos adversos provocados pelos alucinogénios sintéticos são variados. Os doentes podem apresentar síndrome simpaticomimética, síndrome serotoninérgico, alucinações ou até uma combinação destes sintomas, dependendo da dose consumida (R. Meyer e H. Maurer, 2010).

Normalmente, o consumo de doses baixas provoca efeitos estimulantes e aumenta as sensações táteis, visuais e auditórias. Doses moderadas podem provocar alucinações e doses mais elevadas, provocam alucinações desagradáveis assim como taquicardia, hipertensão e hipertermia (Dean *et al.*, 2013).

As manifestações clínicas de intoxicação incluem alucinações, euforia, apatia, náuseas, vômitos, agitação, taquicardia, hipertensão, depressão respiratória e convulsões. Também poderá ocorrer síndrome do delírio agitado devido à elevada libertação de dopamina, ocorrendo uma estimulação exagerada dos terminais pós sinápticos (Haroz e Greenberg, 2006).

6. Outras moléculas emergentes

6.1. Benzofuranos análogos das anfetaminas

Entre o ano 2010 e 2011, dois compostos novos surgiram na Europa com os nomes de “Benzo Fury”, “Fury X” e “Fury Extreme”. Trata-se das moléculas 5-APB (5-(2-aminopropyl)benzofuran) e 6-APB (6-(2-aminopropyl)benzofuran) (Chan *et al.*, 2013). São dois isómeros estruturais, estruturalmente relacionados com a MDMA ou *ecstasy* (González-Maeso *et al.*, 2007).

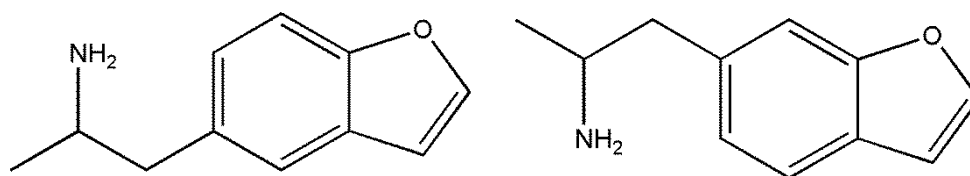


Fig. 12 - Estrutura molecular do 5-APB (esquerda) e 6-APB (direita).

Apresentam tanto propriedades alucinogénias como estimulantes e, assim como as catinonas sintéticas, são potentes inibidores do DAT, NET e SERT. Em concentrações elevadas, promovem a libertação de dopamina, 5-HT e NA. Também se ligam aos recetores

5-HT_{2A} - conhecidos por mediar os efeitos alucinogênicos de drogas como o LSD - 5-HT_{2B} e 5-HT_{2C} (Zawilska e Andrzejczak, 2015).

Podem provocar cardiotoxicidade, visto que ambos são agonistas dos recetores 5-HT_{2B}, implicados na fibrose da válvula cardíaca fármaco-dependente (Bhattacharyya *et al.*, 2009).

Segundo alguns utilizadores e dada a similaridade estrutural com o MDMA, os efeitos destas substâncias são idênticos a este, no entanto mais intensos. Estimulação simpaticomimética é um deles e reflete-se em taquicardia, hipertensão, palpitações, insónia, febre e tremores. Por outro lado também provocam alucinações, ansiedade, agressividade, confusão, psicose (Zawilska e Andrzejczak, 2015).

6.2. 4,4'-DMAR

O 4,4'-DMAR (*4-Methyl-5-(methylphenyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-amine*) é um composto análogo do *aminorex*, um fármaco com propriedades anoréticas registado na Europa em 1965 como supressor do apetite, exibindo também propriedades estimulantes. Foi sintetizado pelos laboratórios McNeil em 1960, tendo sido mais tarde retirado do mercado devido aos efeitos secundários que provocava, nomeadamente hipertensão pulmonar (Zawilska e Andrzejczak, 2015).

A presença do 4,4'-DMAR na Europa é bastante recente, mais concretamente por volta de 2012 (EMCDDA, 2014a). Encontra-se disponível nas formas de pó e comprimidos e é administrado por via nasal e oral (Zawilska e Andrzejczak, 2015).

É uma molécula que estimula eficazmente a libertação de serotonina, dopamina e noradrenalina, o que justifica as suas propriedades farmacológicas (Zawilska e Andrzejczak, 2015).

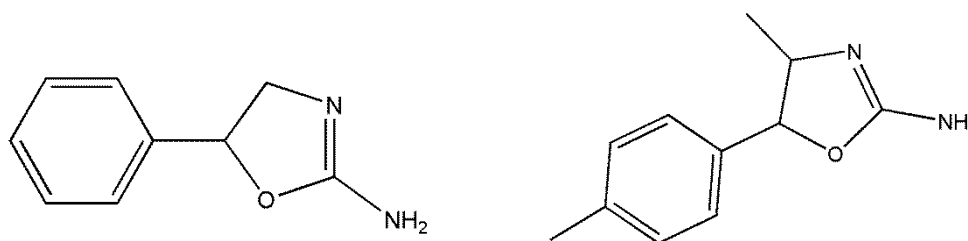


Fig. 13 - Estrutura molecular do *Aminorex* (esquerda) e do 4,4'-DMAR (direita) (EMCDDA, 2014a).

Quanto aos efeitos adversos, foram reportadas náuseas, agitação, sudorese, taquicardia, psicose, boca seca, alucinações e hipertermia, sintomas estes que também sugerem intoxicação (Glanville *et al.*, 2015).

6.3. Opiáceos sintéticos

Também constituem o mundo das NSP. São substâncias que mimetizam os efeitos dos opiáceos naturais e as quais estão associadas a diversos casos de intoxicações e morte pelo mundo inteiro.

A heroína continua a ser o opiáceo mais consumido na Europa mas o consumo indevido de opiáceos sintéticos tem aumentado de ano para ano (EMCDDA, 2015b).

Existem várias moléculas a circular pelo mercado mas, mais recentemente surgiram duas que estão a gerar algum alarmismo. São elas o AH-7921 e MT-45 (Zawilska e Andrzejczak, 2015).

6.3.1. AH-7921

Originalmente sintetizado pela Allen and Handburys Ltd., a AH-7921 (*3,4-dichloro-N-[[1-(dimethylamino)cyclohexyl]methyl]benzamide*) foi patenteada em 1976 como analgésico opiáceo. Por volta de 2012, começaram a surgir notificações nas autoridades europeias sobre a presença desta substância. Também conhecida como “*Doxylam*” esta molécula é um agonista do recetores μ e k opióides (EMCDDA, 2014b; Zawilska e Andrzejczak, 2015).

Trata-se de um composto com capacidade de indução de analgesia, hipotermia, sedação, depressão respiratória, assim como a morfina. Além disso, esta é uma molécula com uma margem terapêutica estreita visto que as doses que provocam analgesia são próximas das doses que provocam efeitos secundários e induzem toxicidade (EMCDDA, 2014b).

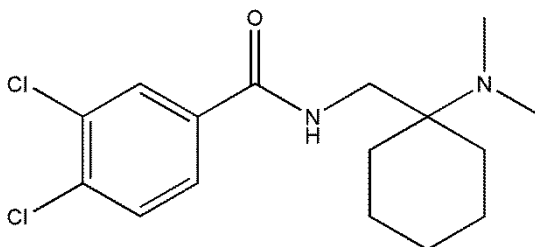


Fig. 14 - Estrutura molecular do AH-7921 (EMCDDA, 2014b).

6.3.2. MT-45

Desenvolvido em 1970 pela farmacêutica japonesa Dainippon como analgésico opióide, o MT-45 (*1-Cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)piperazine*), é um agonista de todos os 3 subtipos de recetores opióides. Segundo a EMCDDA, este composto é consumido normalmente por via oral ou nasal. Menos comuns, também são as vias: intravenosa, intramuscular e retal (EMCDDA, 2014c).

O seu consumo induz euforia, relaxamento, bem-estar, assim como, por outro lado, pode provocar sedação, náuseas, ansiedade, desorientação e depressão respiratória. Não existem estudos realizados em humanos que indiquem os efeitos farmacológicos desta substância, sendo todos os efeitos descritos baseados nas informações transmitidas pelos consumidores (EMCDDA, 2014d; Siddiqi *et al.*, 2015).

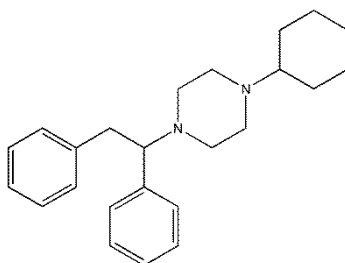


Fig. 15 - Estrutura molecular do MT-45 (EMCDDA, 2014a).

7. Deteção

Os métodos de rotina são incapazes de detetar as drogas sintéticas. Estas são substâncias que sofrem extensa metabolização, restando apenas quantidades insignificantes e indetetáveis da droga e dos seus metabolitos. Cria-se assim um grande desafio para a prática clínica no sentido do diagnóstico e da monitorização de intoxicações por NSP. A fácil e constante alteração das estruturas moleculares destas substâncias constitui também um verdadeiro contratempo para a deteção de NSP (Weaver *et al.*, 2015).

A deteção apenas é possível recorrendo a métodos como a GC-MS e LC-MS mas, por não estarem disponíveis nos serviços de saúde, não trazem qualquer utilidade adicional numa situação de urgência por intoxicação aguda, não influenciando qualquer decisão clínica (Kelly, 2011; Liechti, 2015; Musselman e Hampton, 2014; R. Meyer e H. Maurer, 2010; Zawilska e Wojcieszak, 2014).

Uma das razões que leva ao consumo destas substâncias é, precisamente, o facto de não serem detetadas pelos testes de *screening* de rotina (Gunderson *et al.*, 2013). É, por exemplo, o

caso de indivíduos que estão sob supervisão da justiça que usam estas substâncias para conseguir escapar à sua deteção. Curiosamente, também no exército americano existe consumo de canabinóides sintéticos. Os militares procuram alternativas à *Cannabis sativa* (facilmente detetada nos testes de *screening*), recorrendo a canabinóides sintéticos que dificilmente são detetados nestes testes de rotina (Walker *et al.*, 2014).

8. Tratamento

Não existe nenhum antídoto específico para tratamento de intoxicações por qualquer droga sintética. Eventualmente poderia ser utilizado carvão ativado mas este só teria alguma ação no caso de ingestão oral significativa (Weaver *et al.*, 2015).

Normalmente, o tratamento é de suporte e dirigido aos sinais e sintomas e, dependendo dos mesmos medidas diferentes devem ser adotadas. No caso de intoxicações leves (sem sintomas psiquiátricos), apenas será necessário tratamento de suporte, com uma resolução de dois dias. Nos casos em que o doente apresente ansiedade, agitação ou convulsões, pode ser necessária sedação e, como tal, deverão ser administradas benzodiazepinas, utilizadas em primeira linha de tratamento devido ao seu rápido início de ação e à sua curta duração. Poderão ser utilizados sedativos e anti psicóticos no tratamento de segunda linha para sintomas de agitação moderada a severa (Rosenbaum *et al.* 2012; Weaver *et al.* 2015; Zawilska e Andrzejczak, 2015).

Nos casos de hipertensão persistente, devem usar-se vasodilatadores como a nitroglicerina ou nitroprussiato de sódio, evitando-se o uso de antagonistas β -adrenérgicos que possam complicar a hipertensão, devido à estimulação α -adrenérgica. Os agentes bloqueadores β -adrenérgicos, como por exemplo o propranolol devem ser usados com precaução pois como a grande maioria das NSP geralmente provocam respostas adrenérgicas exageradas, a inibição dos recetores adrenérgico poderia desencadear uma estimulação exacerbada dos outros recetores (Rosenbaum, *et al.*, 2012).

Os pacientes devem realizar eletrocardiogramas e deve ser medida a sua temperatura corporal, podendo ser necessária sedação no caso de hipertermia. Devem ser também avaliados parâmetros bioquímicos como a proteína C reativa, eletrólitos, função renal e hepática assim como as enzimas cardíacas. A monitorização deverá ocorrer até à resolução total dos sintomas e das alterações dos sinais vitais (McGraw e McGraw, 2012; Rosenbaum *et al.*, 2012; Zawilska e Andrzejczak, 2015).

9. Conclusão

A produção, distribuição e o consumo de drogas tem sido uma constante preocupação mundial ao longo dos anos. É um grave problema de saúde pública que se resume a um mercado resiliente e cada vez mais flexível.

Durante as últimas décadas, as NSP têm ganho cada vez mais popularidade entre os consumidores. Vários são os fatores que têm contribuído para tal e nos quais se incluem o fácil acesso às mesmas (*internet*, festas, *drug dealers*, lojas de conveniência), as fortes estratégias de *marketing* que atraem os consumidores (nomes atrativos, embalagens coloridas, preços baixos), a errada percepção de que são seguras e também a incapacidade dos métodos de rotina para detetar estas substâncias. Muitas delas, sintetizadas e patenteadas há algumas décadas, surgem recentemente com alterações estruturais criando assim novos compostos com efeitos psicoativos semelhantes às drogas ilegais, ou seja, alternativas legais às substâncias já banidas. No que toca às alterações estruturais, até a mais pequena alteração pode gerar grandes diferenças ao nível do perfil farmacocinético, farmacodinâmico, de atividade e até de identificação.

Os riscos do uso de drogas, mais concretamente de NSP, são muito elevados. Estas substâncias provocam efeitos adversos muito graves que podem mesmo levar à morte. Fatores como a variabilidade de concentrações entre produtos com o mesmo nome, a existência de vários tipos de NSP num mesmo produto e a falta de informação científica sobre os compostos ativos de um determinado produto, agravam os riscos associados ao uso de drogas sintéticas. Também a falta de métodos de rotina rápidos e capazes de detetar estas substâncias em amostras biológicas, dificulta o tratamento a adotar em situações de intoxicação.

É urgente desenvolver métodos altamente sensíveis, precisos e rápidos para a deteção destas substâncias ou dos seus metabolitos. É também urgente adotar medidas que consigam impedir a emergência de novos compostos, visto que os laboratórios clandestinos facilmente alteram as moléculas banidas permitindo aos produtores estar sempre um passo à frente das leis.

Este é um grave problema de saúde pública que precisa de ser rapidamente controlado. É necessário um sólido e minucioso conhecimento destas substâncias, de forma a criar uma forte harmonização entre autoridades competentes, serviços de saúde e a própria população para prevenir e resolver todas as adversidades relacionadas com o mercado da droga.

10. Referências Bibliográficas

- ANDRABI, Sara; GREENE, Spencer; MOUKKADAM, Nidal; LI, Benjamin - New Drugs of Abuse and Withdrawal Syndromes. **Emergency Medicine Clinics of North America**. 33:4 (2015) 779–795.
- BAUMANN, M. H.; PARTILLA, J. S.; LEHNER, K. R.; THORNDIKE, E. B.; HOFFMAN, A. F.; HOLY, M.; ROTHMAN, R. B.; GOLDBERG, S. R.; LUPICA, C. R.; SITTE, H. H.; BRANDT, S. D.; TELLA, S. R.; COZZI, N. V.; SCHINDLER, C. W. - Powerful cocaine-like actions of 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV), a principal constituent of psychoactive «bath salts» products. *Neuropsychopharmacology*. 38:4 (2013) 552–562.
- BHATTACHARYYA, Sanjeev; SCHAPIRA, Anthony H.; MIKHAILIDIS, Dimitri P.; DAVAR, Joseph - Drug-induced fibrotic valvular heart disease. **The Lancet**. 374:9689 (2009) 577–585.
- CARMO, Helena; HENGSTLER, Jan G.; BOER, Douwe De; RINGER, Michael; REMIÃO, Fernando; CARVALHO, Félix; FERNANDES, Eduarda; REYS, Lesseps A Dos; OESCH, Franz; BASTOS, Maria de Lourdes - Metabolic pathways of 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B): Analysis of phase I metabolism with hepatocytes of six species including human. **Toxicology**. 206:1 (2005) 75–89.
- CHAN, Wui Ling; WOOD, David M.; HUDSON, Simon; DARGAN, Paul I. - Acute Psychosis Associated with Recreational Use of Benzofuran 6-(2-Aminopropyl)Benzofuran (6-APB) and Cannabis. **Journal of Medical Toxicology**. 9:3 (2013) 278–281.
- COPPOLA, M.; MONDOLA, R. - Synthetic cathinones: Chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as « bath salts» or « plant food». **Toxicology Letters**. 211:2 (2012) 144–149.
- COTTENCIN, Olivier; ROLLAND, Benjamin; KARILA, Laurent - New designer drugs (synthetic cannabinoids and synthetic cathinones): review of literature. **Current pharmaceutical design**. February 2016 (2013) 1–6.
- DAVIS, Mellar P. - Cannabinoids for Symptom Management and Cancer Therapy: The Evidence. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN**. 14:7 (2016) 915–22.
- DEAN, Be Vang; STELLPFLUG, Samuel J.; BURNETT, Aaron M.; ENGBRETSEN, Kristin M. - 2C or Not 2C: Phenethylamine Designer Drug Review. **Journal of Medical Toxicology**. 9:2 (2013) 172–178.
- EGAN, Christina T.; HERRICK-DAVIS, Katharine; MILLER, Keith; GLENNON, Richard A.; TEITLER, Milt - Agonist activity of LSD and lisuride at cloned 5HT(2A) and 5HT(2C) receptors. **Psychopharmacology**. 136:4 (1998) 409–414.
- ELSOHLY, Mahmoud A.; SLADE, Desmond - Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. **Life Sciences**. 78:5 (2005) 539–548.
- EMCDDA, 2014a. **Europol Joint Report on a new psychoactive substance: 4,4'-DMAR (4-methyl-5-(4-methylphenyl)-4,5-dihydrooxazol-2-amine)**. [Acedido a 16 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_229825_EN_TDAS14006ENN.pdf
- EMCDDA, 2014b. **Europol Joint Report on a new psychoactive substance: AH-7921 3,4-dichloro-N-((1-(dimethylamiono)cyclohexyl)methyl)menzamide**. [Acedido a 14 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_222584_EN_AH-7921.pdf
- EMCDDA, 2014c. **Europol Joint Report on a new psychoactive substance: 1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)piperazine ('MT-45')**. [Acedido a 21 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_230615_EN_TDAS14007ENN.pdf
- EMCDDA, 2014d. **Report on the risk assessment of MT-45 in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances**. [Acedido a 5 de agosto de 2016]. Disponível na Internet:

<http://emcdda.europa.eu/system/files/publications/1865/TDAK14006ENN.pdf>

EMCDDA, 2014e. **Europol Joint Report on a new psychoactive substance: methoxetamine (2-(3-methoxyphenyl)-2-(ethylamino)cyclohexanone)**. [Acedido a 1 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/joint-report/methoxetamine>

EMCDDA, 2015a - **Synthetic cannabinoids in Europe** [Acedido a 5 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cannabinoids>

EMCDDA, 2015b - **Relatório Europeu sobre Drogas**. [Acedido a 2 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2637/TDAT16001PTN.pdf>

GERMAN, Christopher L.; FLECKENSTEIN, Annette E.; HANSON, Glen R. - Phenomenon. 97:1 (2015) 2–8. doi: 10.1016/j.lfs.2013.07.023.Bath.

GONZÁLEZ-MAESO, Javier; WEISSTAUB, Noelia V.; ZHOU, Mingming; CHAN, Pokman; IVIC, Lidija; ANG, Rosalind; LIRA, Alena; BRADLEY-MOORE, Maria; GE, Yongchao; ZHOU, Qiang; SEALFON, Stuart C.; GINGRICH, Jay A.; - Hallucinogens Recruit Specific Cortical 5-HT_{2A} Receptor-Mediated Signaling Pathways to Affect Behavior. **Neuron**. 53:3 (2007) 439–452.

GUNDERSON, Erik W.; KIRKPATRICK, Matthew G.; WILLING, Laura M.; CHRISTOPHER, P. - Substituted Cathinone Products. **Journal of Addiction Medicine**. 7:3 (2013) 153–162.

HAROZ, Rachel; GREENBERG, Michael I. - New drugs of abuse in North America. **Clinics in Laboratory Medicine**. 26:1 (2006) 147–164.

HONDEBRINK, Laura; NUGTEREN-VAN LONKHUYZEN, Johanna J.; VAN DER GOUWE, Daan; BRUNT, Tibor M. - Monitoring new psychoactive substances (NPS) in The Netherlands: Data from the drug market and the Poisons Information Centre. **Drug and Alcohol Dependence**. 147:2015) 109–115.

HOUT, M. C. VAN; HEARNE, E. - «Word of Mouse»: Indigenous Harm Reduction and Online Consumerism of the Synthetic Compound Methoxphenidine. **Journal of Psychoactive Drugs**. 47:1 (2015) 30–41.

HUANG, Wen-Juan; CHEN, Wei-Wei; ZHANG, Xia - Endocannabinoid system: Role in depression, reward and pain control (Review). **Molecular medicine reports**. (2016). KARCH, Steven B. - Cathinone Neurotoxicity («The »3Ms»). **Current neuropharmacology**. 13:1 (2015) 21–5.

KARILA, Laurent; MEGARBANE, Bruno; COTTENCIN, Oliver; LEJOYEUX, Michel - Synthetic cathinones: a new public health problem. **Current neuropharmacology**. 13:1 (2015) 12–20.

KELLY, John P. - Cathinone derivatives: A review of their chemistry, pharmacology and toxicology. **Drug Testing and Analysis**. 3:7-8 (2011) 439–453

KERSTEN, B. P.; MCLAUGHLIN, M. E. - Toxicology and Management of Novel Psychoactive Drugs. **Journal of Pharmacy Practice**. 28:1 (2015) 50–65.

KING, L. A.; KICMAN, A. T. - A brief history of «new psychoactive substances». **Drug Testing and Analysis**. 3:7-8 (2011) 401–403.

LIECHTI, Matthias E. - Novel psychoactive substances (designer drugs): Overview and pharmacology of modulators of monoamine signalling. **Swiss Medical Weekly**. (2015) 1–12.

MADRAS, BK. - **Designer Drugs: An Escalating Public Health Challenge** (2012.). [Acedido a 23 de julho de 2016]. Disponível em: http://dfaf.org/webinar/files/designer_drugs.pdf

MCGRAW, Mark; MCGRAW, Lindsey - Bath Salts: Not as Harmless as They Sound. **Journal of Emergency Nursing**. 38:6 (2012) 582–588.

MUSSELMAN, Megan E.; HAMPTON, Jeremy P. - «not for human consumption»: A review of emerging designer drugs. **Pharmacotherapy**. 34:7 (2014) 745–757.

- NICHOLS, David E.; FRESCAS, Stewart P.; CHEMEL, Benjamin R.; REHDER, Kenneth S.; ZHONG, Desong; LEWIN, Anita H. - High specific activity tritium-labeled N-(2-methoxybenzyl)-2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (INBMeO): A high-affinity 5-HT_{2A} receptor-selective agonist radioligand. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**. 16:11 (2008) 6116–6123.
- PAULKE, Alexander; PROSCHAK, Ewgenij; SOMMER, Kai; ACHENBACH, Janosch; WUNDER, Cora; TOENNES, Stefan W. - Synthetic cannabinoids: In silico prediction of the cannabinoid receptor 1 affinity by a quantitative structure-activity relationship model. **Toxicology Letters**. 245 (2016) 1–6.
- PERTWEE, R. G.; HOWLETT, A. C.; ABOOD, M. E.; ALEXANDER, S. P. H.; MARZO, V. Di; ELPHICK, M. R.; GREASLEY, P. J.; HANSEN, H.S.; KUNOS, G. - International Union of Basic and Clinical Pharmacology . LXXIX . Cannabinoid Receptors and Their Ligands : Beyond CB 1 and CB 2. **Pharmacological reviews**. 62:4 (2010) 588–631.
- PROSSER, Jane M.; NELSON, Lewis S. - The Toxicology of Bath Salts: A Review of Synthetic Cathinones. **Journal of Medical Toxicology**. 8:1 (2012) 33–42.
- R. MEYER, Markus; H. MAURER, Hans - Metabolism of Designer Drugs of Abuse: An Updated Review. **Current Drug Metabolism**. 11:5 (2010) 468–482.
- ROSENBAUM, Christopher D.; CARREIRO, Stephanie P.; BABU, Kavita M. - Here Today, Gone Tomorrow, and Back Again? A Review of Herbal Marijuana Alternatives (K2, Spice), Synthetic Cathinones (Bath Salts), Kratom, Salvia divinorum, Methoxetamine, and Piperazines. **Journal of Medical Toxicology**. 8:1 (2012) 15–32.
- ROTH, Bryan L.; GIBBONS, Simon; ARUNOTAYANUN, Warunya; HUANG, Xi Ping; SETOLA, Vincent; TREBLE, Ric; IVERSEN, Les - The Ketamine Analogue Methoxetamine and 3- and 4-Methoxy Analogues of Phencyclidine Are High Affinity and Selective Ligands for the Glutamate NMDA Receptor. **PLoS ONE**. 8:3 (2013) 2–6.
- SACHS, G. S.; LAFER, B.; STOLL, A. L.; BANOV, M.; THIBAUT, A. B.; TOHEN, M.; ROSENBAUM, J. F. - A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. **Journal of Clinical Psychiatry**. 55:9 (1994) 391–393.
- SEELY, Kathryn A.; PRATHER, Paul L.; JAMES, Laura P.; MORAN, Jeffrey H. - Marijuana-based drugs: innovative therapeutics or designer drugs of abuse? **Molecular interventions**. 11:1 (2011) 36–51.
- SIDDIQI, S.; VERNEY, C.; DARGAN, P.; WOOD, D. M. - Understanding the availability, prevalence of use, desired effects, acute toxicity and dependence potential of the novel opioid MT-45. **Clin Toxicol (Phila)**. 53:1 (2015) 54–59.
- SUZUKI, Joji; POKLIS, Justin L.; POKLIS, Alphonse - «My friend said it was good LSD»: a suicide attempt following analytically confirmed 25I-NBOMe ingestion. **Journal of psychoactive drugs**. 46:5 (2014) 379–82.
- VALENTE, Maria João; GUEDES, P Paula; BASTOS, L Maria; CARVALHO, Félix; CARVALHO, Márcia- Khat and synthetic cathinones: A review. **Archives of Toxicology**. . ISSN 03405761. 88:1 (2014) 15–45. doi: 10.1007/s00204-013-1163-9.
- VANDREY, Ryan; DUNN, Kelly E.; FRY, Jeannie A., GIRLING, Elizabeth, R. - A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). **Drug and Alcohol Dependence**. 120:1-3 (2012) 238–241.
- VILLALOBOS, Claudio A.; BULL, Paulina; SÁEZ, Patricio; CASSELS, Bruce; HUIDOBRO-TORO, J Pablo - 4-Bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) and structurally related phenylethylamines are potent 5-HT_{2A} receptor antagonists in *Xenopus laevis* oocytes. **British journal of pharmacology**. 141:7 (2004) 1167–74.
- WALKER, Denise; NEIGHBORS, Clayton; WALTON, Thomas; PIERCE, Adam; MBILINYI, Lyungai; KAYSEN,

- Debra; ROFFMAN, Roger - Spicing up the military: Use and effects of synthetic cannabis in substance abusing army personnel. **Addictive Behaviors**. 39:7 (2014) 1139–1144.
- WEAVER, Michael F.; HOPPER, John A; GUNDERSON, Erik W. - Designer drugs 2015: assessment and management. **Addiction science & clinical practice**. 10:2015) 8.
- ZANDA, Mary T.; FADDA, Paola; CHIAMULERA, Cristiano; FRATTA, Walter; FATTORE, Liana - Methoxetamine, a novel psychoactive substance with serious adverse pharmacological effects: a review of case reports and preclinical findings. **Behavioural pharmacology**. (2016) 1–8.
- ZAWILSKA, Jolanta B.; ANDRZEJCZAK, Dariusz - Next generation of novel psychoactive substances on the horizon - A complex problem to face. **Drug and Alcohol Dependence**. 157:2015) 1–17.
- ZAWILSKA, Jolanta B.; WOJCIESZAK, Jakub - Spice/K2 drugs--more than innocent substitutes for marijuana. **The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)**. 17:3 (2014) 509–25.
- ZUARDI, A W.; SHIRAKAWA, I.; FINKELFARB, E.; KARNIOL, I. G. - Action of Cannabidiol on the Anxiety and Other Effects Produced by Delta-9-Thc in Normal Subjects. **Psychopharmacology**. 76:3 (1982) 245–250.

II. Anexos

