



Maria Inês da Silva Carvalho

Catinonas Sintéticas — “Sais de banho” e sua atividade alucinogénia

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

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Maria Inês da Silva Carvalho

Catinonas Sintéticas — “Sais de banho” e sua atividade alucinogénia

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

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Declaração de Honra

Eu, Maria Inês da Silva Carvalho, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011113196, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade 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, 10 de julho de 2015.

O Tutor

(Professor Doutor Saul Pereira da Costa)

A Aluna

(Maria Inês da Silva Carvalho)

Agradecimentos

Com o final desta etapa da minha vida, não poderia deixar de agradecer:

Aos meus pais que, sempre acreditaram em mim e sempre me incentivaram a lutar pelos meus sonhos.

À minha irmã, que mesmo não estando presente apercebia-se de todos os meus medos.

Ao Professor Doutor Saul Costa, por toda a sua atenção e disponibilidade demonstrada na realização desta Monografia. Muito obrigada por todos os conselhos.

Aos professores do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra por todos os ensinamentos que me transmitiram.

A todos os meus colegas e amigos que de uma forma ou de outra sempre foram essenciais para que nunca baixasse os braços.

Índice

Resumo	VI
Abstract	VII
Lista de Abreviaturas	VIII
Lista de Figuras	IX
Lista de Tabelas	IX
1. Introdução	1
2. Estrutura Química e suas propriedades.....	4
2.1. Formas de apresentação e consumo	6
3. Farmacologia.....	7
3.1. Mecanismo de ação	7
3.2. Metabolismo	9
4. Toxicidade das catinonas sintéticas	11
4.1. Efeitos Adversos	12
4.2. Tratamento	13
5. Detecção dos derivados de catinonas	14
6. Catinonas sintéticas e sua ação terapêutica.....	14
7. Legislação em Portugal e na UE	15
8. Conclusão	17
9. Bibliografia	18
10. Webgrafia.....	22

Resumo

As catinonas sintéticas, vulgarmente conhecidas por “Sais de Banho”, são compostos que derivam da catinona, uma substância psicoativa da planta africana khat. Têm uma estrutura química semelhante à das anfetaminas, sendo conhecidas por β -cetoanfetaminas. Face ao crescente consumo destas substâncias na última década foram realizados diversos estudos de forma a clarificar a sua ação e quais as consequências do seu uso. Atuam como inibidores da recaptação das monoaminas e indutores da libertação das mesmas na fenda sináptica. Apesar da sua ação estimulante e alucinogénica, podem apresentar uma elevada toxicidade produzindo diversos efeitos secundários, tais como, taquicardia, hipertensão, agitação, ansiedade, psicose, convulsões, rbdomiólise ou causar até mesmo a morte. Encontram-se na forma de pós amorfos ou cristalinos, de cor branca ou acastanhada, geralmente encapsulados.

As catinonas sintéticas mais conhecidas são a mefredona, a metilona e a metilenodioxipirovalerona (MPVD). A sua potencial atividade terapêutica contra a obesidade, dependência de anfetaminas e do tabaco também tem sido estudada, em especial com a bupropiona.

Atualmente, o seu uso é proibido na maioria dos Estados-Membros na UE, apesar de novas moléculas surgirem a cada ano.

Palavras-Chave: Catinonas sintéticas; Sais de banho; Mefedrona; MPVD; Metilona; Monoaminas; Toxicidade; Efeitos adversos.

Abstract

Synthetic cathinones are β -keto-amphetamines commonly known as “bath salts”. These compounds are derivatives from the psychoactive compound cathinone, which is extracted from the African plant khat. Given the increasing consumption of these substances in last decade, several studies have been conducted in order to clarify their mode of action and the consequences of their use. Synthetic cathinones are thought to inhibit the re-uptake of monoamine neurotransmitters and, at the same time stimulate the delivery of the same in the synaptic cleft. Not only they display stimulant and hallucinogenic effects, but they also can display high toxicity causing side effects such as tachycardia, hypertension, agitation, anxiety, psychosis, convulsions, rhabdomyolysis or even death. Nonetheless, their potential therapeutic activity against obesity, amphetamine and smoking addiction has also been studied, one example is bupropion. They can be found in the form of amorphous or crystalline powder, generally encapsulated. The most common synthetic cathinones are mephredone, methylone and MDPV. Currently, their usage is forbidden in most Member States in EU, although new molecules are arising every year.

Keywords: Synthetic Cathinones; Bath Salts; Mephredone; MDPV; Methylone; Catecholamines; Toxicity; Adverse effects.

Lista de Abreviaturas

- NSP – Novas Substâncias Psicoativas
- 4-MEC – Etilcatinona
- 5-HT – Serotonina
- DA – Dopamina
- DAT – Transportador Dopaminérgico
- EMCDDA – *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*
- GBL – Ácido Gama butil-lactona
- GC – Cromatografia Gasosa
- HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
- INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
- MDMA – Metilenodioximetanfetamina (*ecstasy*)
- MDMC – Metilona
- MDPV – 3,4-Metilenodioxipirovalerona
- MEPH – Mefedrona
- MS – Espetrometria de Massa
- OEDT – Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência
- QTOF – *quadrupole-time of flight*
- UPLC – Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência
- VMAT2 – Recetor do Transportador Vesicular de Monoaminas

Lista de Figuras

- **Figura 1** – Estrutura química da metcatinona.....2
- **Figura 2** – Estrutura química da mefedrona.....2
- **Figura 3** – Estruturas químicas de algumas catinonas sintéticas.....2
- **Figura 4** – Estrutura química das anfetaminas.....4
- **Figura 5** – Estrutura química das catinonas.....4
- **Figura 6** – Estrutura geral da catinona e seus locais de substituição.....5
- **Figura 7** – Estruturas químicas de catinonas sintéticas encontradas nos “sais de banho”- NPS e sua relação com a catinona natural.....6
- **Figura 8** – Modo de apresentação das embalagens das catinonas sintéticas.....8
- **Figura 9** – Mecanismo de ação da mefedrona e da MDPV.....9
- **Figura 10** – Esquema da metabolização da mefedrona e metabolitos resultantes.....11

Lista de Tabelas

- **Tabela I** – Substituições químicas das principais catinonas sintéticas.....5
- **Tabela II** – Efeitos associados ao consumo de catinonas sintéticas.....14

I. Introdução

As catinonas sintéticas pertencem a um conjunto de drogas psicadélicas, cujo uso está muito em voga nos jovens, principalmente nos Estados Unidos da América e Europa. De acordo com a EMCDDA (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*), as catinonas sintéticas pertencem ao grupo de Novas Substâncias Psicoativas (NSP), que correspondem a “substâncias na forma pura ou preparada que não foram reguladas sob a Convenção de Substâncias das Nações Unidas de 1961 sobre os estupefacientes, nem pela Convenção das Nações Unidas de 1971 sobre substâncias psicotrópicas, e poderão mostrar uma ameaça à saúde pública comparável a substâncias pertencentes às tabelas I, II, III e IV”, como é o caso da cocaína, cannabis, anfetaminas, alucinogénios e barbitúricos (EMCDDA,2015).

Estas catinonas são sintetizadas através da catinona natural (S-(-)-2-amino-1-fenilpropan-1-ona), um dos alcaloides psicoativos que se encontra na planta de *Catha edulis* (kath) (Hassan, Gunaid e Murray-Lyon, 2007). A catinona natural trata-se de um alcaloide, integrante do grupo das fenilalquilaminas, derivado β -cetónico da anfetamina. Encontra-se sobretudo nas folhas e rebentos da planta, contudo não é muito estável, podendo sofrer degradação no processo de secagem (Balint, Falkay e Balint, 2009; Valente *et al.*, 2014). Há centenas de anos que as populações da África Oriental e da Península Arábica usam as folhas do Khat devido ao seu efeito estimulante, semelhante ao das anfetaminas (Gebissa, 2010).

O aparecimento das catinonas sintéticas no mercado das drogas deu-se sobretudo com a mudança para este novo século, onde apesar de serem comercializadas e denominadas por “sais de banho” ou “fertilizantes”, o seu uso por parte da população tem como objetivo a obtenção de efeitos similares aos da cocaína e anfetaminas. As primeiras catinonas sintéticas surgiram por volta de 1920, sendo que a metcatinona (Fig.1) foi sintetizada em 1928 e a mefedrona (Fig.2) em 1929 (Prosser e Nelson, 2012; Zawilska e Wojcieszak, 2013).

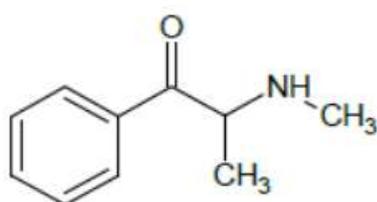


Fig.1 Estrutura química da metcatinona

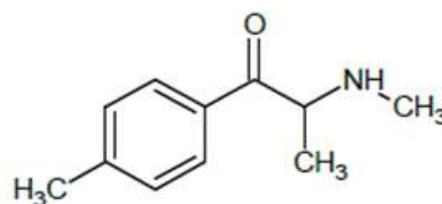


Fig.2 Estrutura química da mefedrona

De referir que estas substâncias tinham, inicialmente, uma finalidade terapêutica, mais especificamente no decorrer da segunda guerra mundial foram fortemente usadas para aumentar a resistência e diminuir a fadiga dos soldados, através da estimulação do sistema nervoso central (Revista Militar,2013).

Posteriormente, a partir do ano 2000, ocorreu uma síntese mais exacerbada de outras catinonas, entre as quais: a butilona; a 4-metil-N-etilcatinona (4-MEC); a flefedrona; a nafirona; a metedrona; a 3,4-metilenedioxipirrovalerona (MDPV); a metilona e a pentedrona (Fig.3).

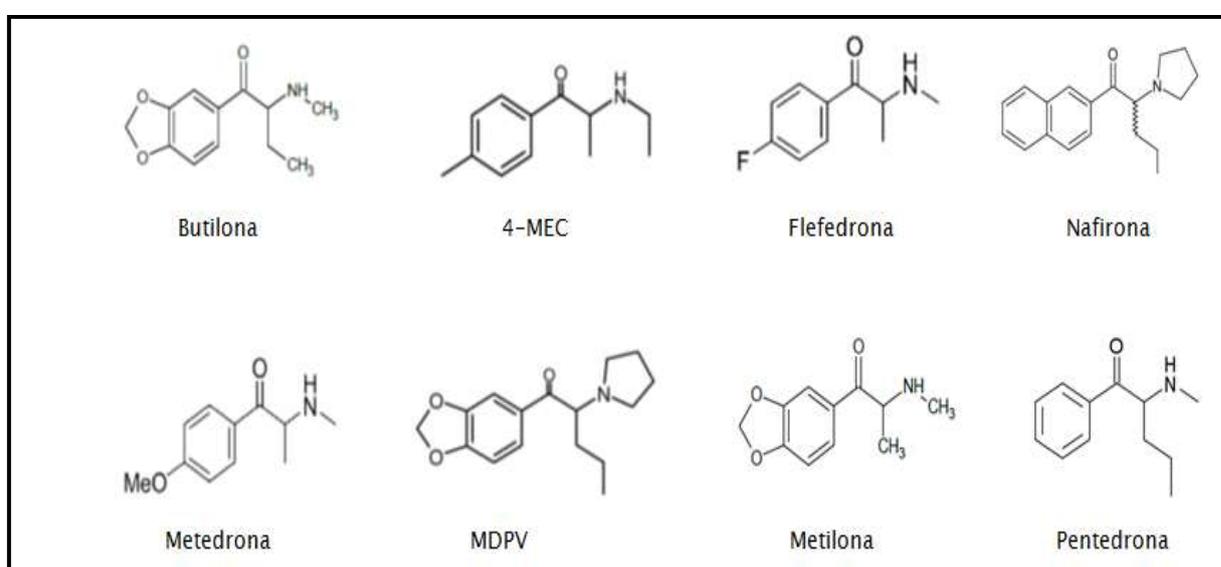


Fig.3 Estruturas químicas de algumas catinonas sintéticas (Gibbons e Zloh, 2010).

A mefedrona (MEPH) será, possivelmente, a mais conhecida face a toda a informação fornecida acerca de intoxicações fatais e não fatais, em diversos países associados ao consumo desta substância (Dargan *et al.*, 2011; Debruyne *et al.*, 2010; Kelly, 2011).

Para obter este tipo de drogas bastava ter acesso às chamadas “Head Shops”, assim como às lojas *online*. Contudo, em Portugal, já existe legislação desde 2013 que proíbe a sua comercialização (Decreto-Lei nº54,2013) (SICAD,2013). Estas drogas de abuso são capazes de provocar dependência, intoxicação e mesmo morte, havendo já diversos casos relatados em vários países. De acordo com dados do Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (OEDT), em 2014 foram detetadas 101 novas substâncias psicotrópicas, mais 20 do que no ano anterior, entre as quais 31 catinonas sintéticas. Em 2013 registaram-se na Europa 11 mil apreensões de catinonas sintéticas (Diário de Notícias,2015).

A rapidez com que surgem no mercado e o aparecimento constante de novas formulações representa um grande risco para a saúde de quem as consome. Por isso, é importante compreender e estudar estas novas drogas, tanto em termos quantitativos como qualitativos, para que sejam tomadas as devidas medidas e precauções.

No decorrer da realização da presente monografia foi efetuada uma pesquisa bibliográfica que se baseou sobretudo em artigos científicos, a maioria deles relativamente recentes, publicados em revistas científicas de renome. Este trabalho de pesquisa tem como principal objetivo abordar um grupo de drogas de abuso emergentes, como as catinonas sintéticas, dando uma especial atenção à sua estrutura química, mecanismo de ação, metabolismo e toxicidade.

Como tal, a pesquisa foi efetuada na PubMed, utilizando a palavra “synthetic cathinones”, tendo-se obtido 165 artigos até junho de 2015. Foi também recolhida informação (até à mesma data) em *websites* governamentais e jornalísticos, utilizando o motor de busca *Google*.

2. Estrutura Química e suas propriedades

As catinonas são apelidadas por β -cetoanfetaminas, uma vez que apresentam uma estrutura muito similar à das anfetaminas, embora possuam no carbono β da cadeia alquílica um grupo cetónico ligado ao anel fenilo (Coppola e Mondola, 2012).

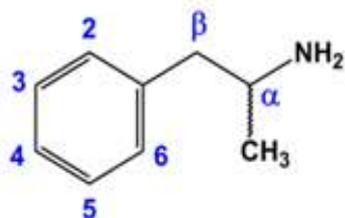


Fig.4 Estrutura química das anfetaminas.

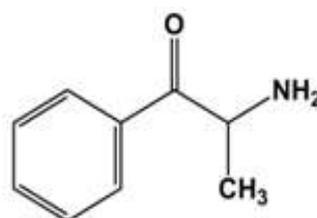


Fig.5 Estrutura química das catinonas.

As catinonas sintéticas derivam da catinona natural, daí serem por vezes denominadas por *beta-Keto (bk) designer drugs* (Ribeiro, Magalhães e Dinis-Oliveira, 2012).

Tal como os derivados das fenetilaminas, os análogos sintéticos da catinona podem encontrar-se sob a forma de 2 enantiómeros (S e R), sendo normalmente comercializados na forma de mistura racémica. De acordo com investigações realizadas o isómero S(-) da catinona possui uma maior potência que o isómero R(+) correspondente, enquanto no caso das anfetaminas o isómero S(+) é mais potente do que o isómero R(-) (Baumann, Partilla e Lehner, 2013).

Acredita-se também que a racemização de todas as catinonas sintéticas pode acontecer através de tautomerismo ceto-enólico.

A Figura 6 mostra os locais da estrutura da catinona susceptíveis de sofrerem substituição (R_1 , R_2 , R_3 , R_4), de forma a originar os diferentes derivados sintéticos (Capriola, 2013; Zawilska e Wojcieszak, 2013).

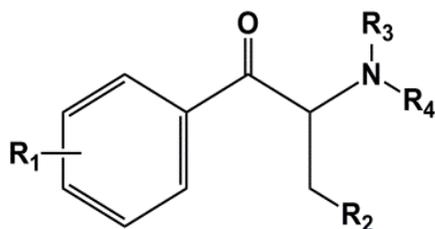


Fig.6 Estrutura geral da catinona e seus locais de substituição (Capriola, 2013).

- R1 pode apresentar hidrogénio, ou qualquer combinação de um ou mais grupos alquilo, alcoxi ou substituintes de halogeneto.
- R2 pode ser substituído por um hidrogénio ou um grupo alquilo.
- R3 pode ser substituído por um hidrogénio, um grupo alquilo, ou uma estrutura cíclica.
- R4 pode ser substituído por um hidrogénio, um grupo alquilo, ou apresentar também uma estrutura cíclica.

Na tabela I são indicadas as substituições químicas que algumas das principais catinonas sintéticas possuem (Prosser e Nelson, 2012):

Tabela I – Substituições químicas das principais catinonas sintéticas.

Composto	R1	R2	R3	R4	Massa Molar (g/mol)
Catinona	-	H	H	H	149,08
Metcatinona	-	H	H	metilo	163,10
Mefedrona	metilo	H	H	metilo	177,24
Metilona	3,4-metilenodioxí	H	H	metilo	207,23
MDPV	3,4-metilenodioxí	Étilo	Pirrolidinilo		275,15

Através da análise molecular destas substâncias e de acordo com as suas propriedades físico-químicas verificou-se que apresentam uma menor lipofilia quando equiparadas com as metil-anfetaminas, visto que possuem um grupo β -cetónico que lhes confere um aumento da polaridade, daí não penetrarem com tanta facilidade a barreira hemato-encefálica. Ao contrário destes, os derivados de pirrolidina são altamente lipofílicos, como é o caso do MDPV (Fig.7), que possui na sua estrutura um átomo de azoto ligado a três átomos de carbono (amina terciária) e um anel de pirrolidina, que são responsáveis pela baixa polaridade e elevada solubilidade destas moléculas nos solventes orgânicos, o que lhes confere uma maior capacidade para atravessar a barreira hemato-encefálica (Coppola e Mondola, 2012; Dargan *et al.*, 2011).

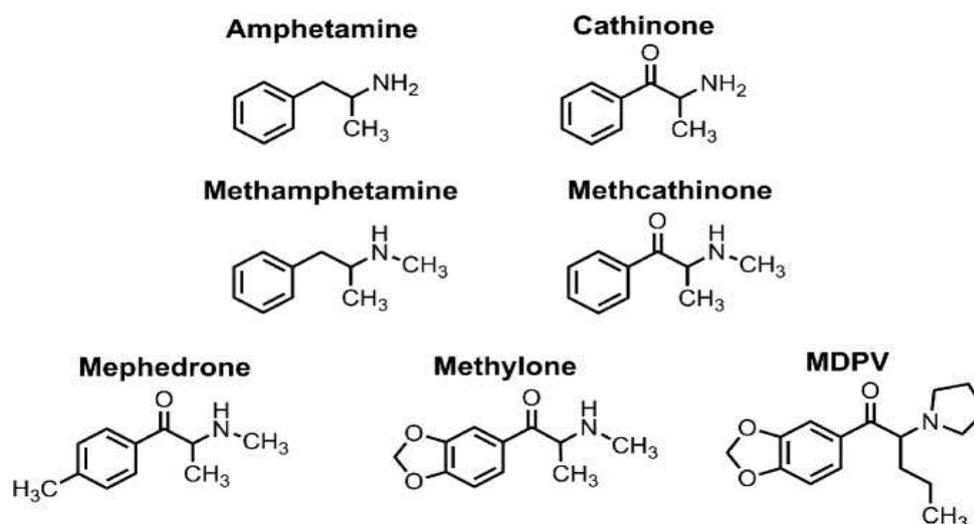


Fig.7 Estruturas químicas de catinonas sintéticas encontradas nos “sais de banho”- NPS e sua relação com a catinona natural (Baumann, Partilla e Lehner, 2013).

Assim, também os derivados das catinonas são semelhantes aos derivados das anfetaminas, com tal, a metilona (MDMC) é análoga da metilenodioximetanfetamina (MDMA - *ecstasy*), a metcatinona da metanfetamina (*crystal meth*) e a mefedrona é análoga da 4-metilmetanfetamina (Fig.7) (Ribeiro, Magalhães e Dinis-Oliveira, 2012).

2.1. Formas de apresentação e consumo

Em termos de apresentação, as catinonas sintéticas encontram-se normalmente como pós amorfos ou cristalinos, de cor branca ou acastanhada, geralmente encapsulados, ainda que possam existir na forma de injetáveis (Coppola e Mondola, 2012; Dargan *et al.*, 2011).

Ao contrário dos canabinóides, as catinonas por norma não se fumam, devido à instabilidade já referida. Por isso, a sua administração dá-se normalmente por ingestão ou inalação. Porém, existem consumidores que também utilizam a via injetável uma vez que estes derivados apresentam uma boa solubilidade na água (Ribeiro, Magalhães e Dinis-Oliveira, 2012). Outras vias porventura também podem ser usadas, com é o caso da gengival, intravenosa, retal e intranasal (Prosser e Nelson, 2012).

A mefedrona, por exemplo, é administrada na sua maioria por inalação ou por via oral. A primeira reúne um maior índice de preferência do que a segunda, contudo há um aumento do risco de dependência e proporciona o aparecimento de lesões ao nível da mucosa nasal, quando comparada com a via oral (Ribeiro, Magalhães e Dinis-Oliveira, 2012).

Também existem casos referenciados do uso de outras vias. Um desses casos é a via intravenosa, que é frequentemente associada a eventos de índole sexual e à comunidade homossexual (Petit *et al.*, 2013).

As embalagens para consumo normalmente são muito apelativas e possuem denominações como: Bliss”, “Bloom”, “Blast”, “Kick” (Fig. 8) e são vendidas como fertilizantes, inseticidas, sais de banho ou produtos químicos de pesquisa (Rosenbaum, Carreiro e Babu, 2012). De forma a passar à margem da lei é comum encontrar nas embalagens a indicação de que estas substâncias não são para consumo humano.



Fig.8 Modo de apresentação das embalagens das catinonas sintéticas (Infodrogasdotnet.wordpress, 2011).

3. Farmacologia

3.1. Mecanismo de ação

Embora ainda não se conheça exatamente e muito aprofundadamente o mecanismo de ação das catinonas sintéticas acredita-se que seja muito similar ao das anfetaminas, uma vez que apresentam efeitos muito semelhantes. Posto isto, crê-se que exercem uma ação estimulante através do aumento da concentração sináptica de catecolaminas, tais como a dopamina, a serotonina e a norepinefrina. Além disso, também são capazes de provocar a libertação de aminas biogénicas, que estejam em reservatórios intracelulares. Este aumento de concentrações pode ocorrer de duas maneiras:

I- Inibição da recaptação das aminas pelos transportadores, que provoca um aumento das mesmas a nível extracelular, uma vez que existe a diminuição da clearance dos neurotransmissores da fenda sináptica.

2- Por libertação das aminas biogénicas dos seus reservatórios intracelulares. Isto acontece graças à inibição do responsável pela reserva dos neurotransmissores em vesículas, o recetor do transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) e também devido às alterações do pH vesicular (Baumann, Partilla e Lehner, 2013; Cameron *et al.*, 2013; Prosser e Nelson, 2012).

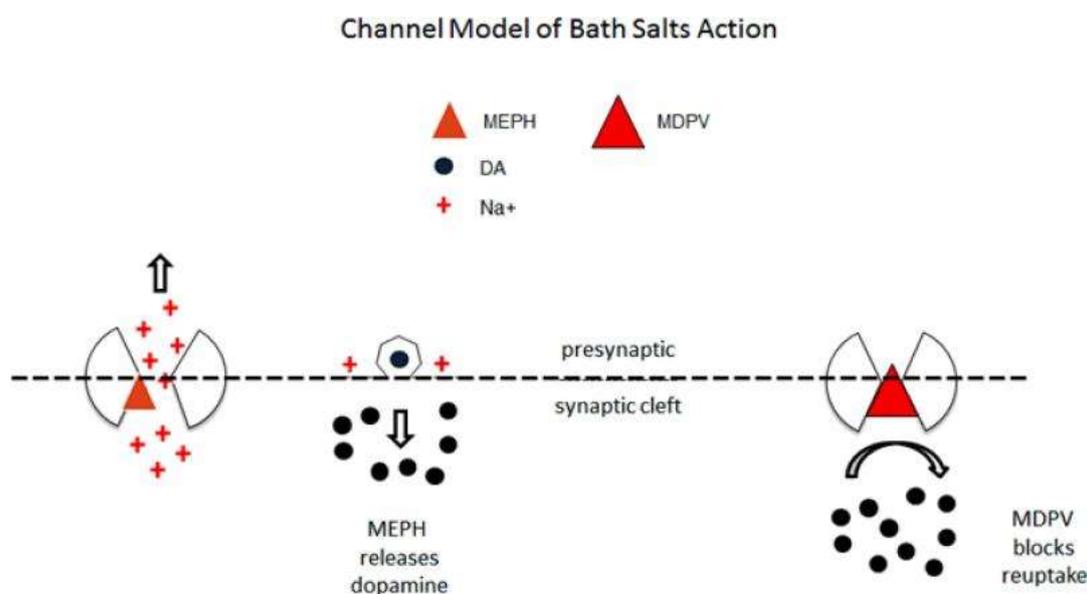


Fig.9 Mecanismo de ação da mefedrona e da MDPV (Felice, De, Glennon e Negus, 2014).

De acordo com a figura 9, a mefedrona (MEPH) e a MDPV podem bloquear o transportador dopaminérgico (DAT). Quando ambos estão presentes, a MEPH provoca abertura do DAT, induz uma corrente de despolarização, estimula a fusão da vesícula e provoca a libertação de dopamina (DA). A MDPV é mais lenta a atuar e irá impedir a recaptção da DA. Assim, a mefedrona provoca uma despolarização nos neurónios dopaminérgicos, ao contrário da metilendioxipirovalerona (MDPV) que causa uma hiperpolarização da membrana neuronal (Felice, De, Glennon e Negus, 2014).

De notar que existem estudos que demonstram que as catinonas sintéticas podem apresentar uma seletividade variável para os diferentes neurotransmissores.

A mefedrona demonstrou ter capacidade para inibir a recaptção de 5-HT e de DA ao nível do córtex e núcleo estriado, respetivamente, fazendo-o também de forma preferencial nos neurónios serotoninérgicos. Contudo a mefedrona estimula a rápida libertação de dopamina e serotonina, para níveis superiores aos provocados pelo *ecstasy*.

Também demonstra afinidade para os recetores 5-HT₂ e D₂ de dopamina, em especial para o primeiro (Iversen, White e Treble, 2014; Ribeiro, Magalhães e Dinis-Oliveira, 2012).

A MDPV atua como inibidor da recaptção de dopamina e norepinefrina, produz efeitos ao nível do sistema simpático do sistema nervoso autónomo e efeitos diretos noutros tecidos, como os vasos sanguíneos e o coração. Caracteriza-se por ter pouco efeito na recaptção da serotonina ao contrário da mefedrona (Felice, De, Glennon e Negus, 2014; Prosser e Nelson, 2012).

3.2 Metabolismo

Através de estudos realizados em ratos e humanos, foi demonstrado que os derivados das catinonas são N-desmetilados; o grupo ceto é reduzido a hidroxilo e os grupos alquilos aromáticos são oxidados, podendo posteriormente ocorrer a conjugação parcial dos metabolitos com glucoronidos e sulfatos que são excretados na urina juntamente com algumas moléculas não metabolizadas (Meyer *et al.*, 2010; Prosser e Nelson, 2012).

O metabolismo da mefedrona é um bom exemplo, para demonstrar o processo metabólico de uma catinona sintética, como é possível perceber através da figura 10, embora não existam dados suficientes acerca da estabilidade das amostras biológicas e do tempo que os metabolitos se encontram detetáveis.

Ao longo de diversos estudos realizados para compreender quais eram os metabolitos resultantes da mefedrona foi necessário analisar por espectrometria de massa e cromatografia gasosa diversas amostras de urina de ratos e de humanos. Pensa-se que a enzima envolvida no metabolismo desta catinona seja a CYP2D6, uma isoforma do citocromo P450 (Ribeiro, Magalhães e Dinis-Oliveira, 2012).

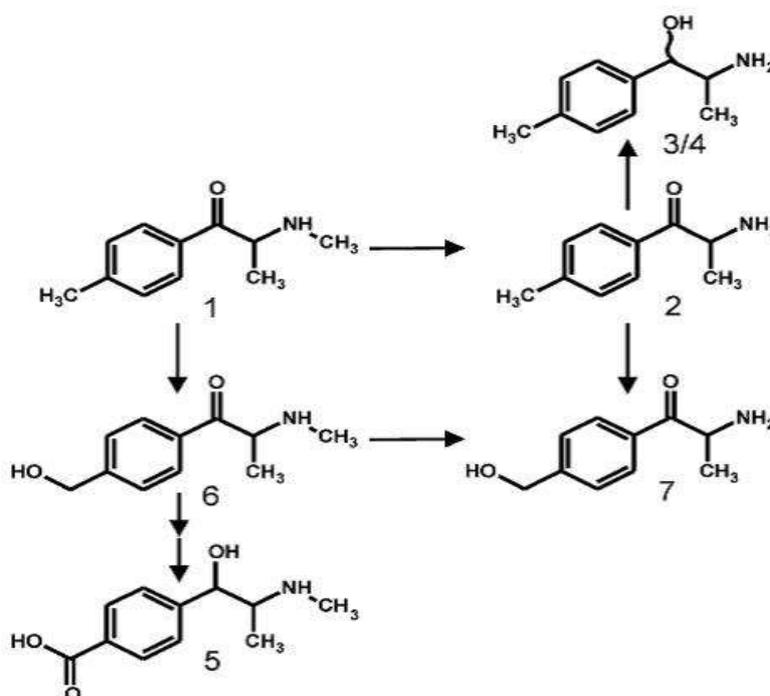


Fig.10 Esquema da metabolização da mefedrona e metabolitos resultantes (Meyer *et al.*, 2010).

Da análise da figura 10 é possível concluir que a metabolização ocorre por três vias:

- Numa via ocorre a N-desmetilação a amina primária, havendo a produção dos metabolitos N-desmetil-mefedrona (ou nor-mefedrona), N-desmetil-dihidromefedrona e N-desmetil-hidroxitoluilmefedrona, como é ilustrado pelos números 2,4 e 7 respetivamente;
- Noutra via ocorre a redução da cetona, originando um grupo hidroxilo, formando assim os compostos N-desmetil- dihidromefedrona e 4-carboxidihidromefedrona, que correspondem aos números 3/4 e 5 respetivamente;
- Por fim, pode acontecer a oxidação da fração toliil aos álcoois correspondentes, formando-se os metabolitos 6 e 7, hidroxitoluilmefedrona e N-desmetil-hidroxitoluilmefedrona, respetivamente.

Para além disto, existe também a possibilidade de formação de outros metabolitos, a partir dos compostos 6 e 7, que resultam da conjugação com o ácido glucurónico e/ou sulfatos (Coppola e Mondola, 2012; Meyer *et al.*, 2010; Ribeiro, Magalhães e Dinis-Oliveira, 2012).

No caso da MDPV, foram realizados estudos *in vitro* através de microssomas hepáticos humanos, que permitiram concluir que os principais metabolitos resultantes são o catecol e a pirovalerona-metil-catecol, que por sua vez também podem sofrer conjugação com o ácido glucurónico e/ou sulfatos (Coppola e Mondola, 2012; Strano-Rossi *et al.*, 2010).

4. Toxicidade das catinonas sintéticas

O uso e abuso das catinonas têm a capacidade de provocar uma toxicidade simpaticomimética, de acordo como o seu mecanismo de ação. A população jovem é atraída pela sua ação estimulante ao nível do sistema nervoso central, que origina estados de euforia. Diversas abordagens (Prosser e Nelson, 2012) são utilizadas para consumir estes derivados, de entre as quais se destacam:

1. O Método “Bombing” – o pó da catinona é embrulhado numa mortalha, sendo ingerido;
2. O Método “Keying” – O pó é colocado numa chave de forma a auxiliar a sua aspiração nasal.

A quantidade destas substâncias e o tempo necessário para surgirem os efeitos psicadélicos é dependente do derivado de catinona e da via de administração. No caso da mefedrona:

- São necessários 15 a 125 mg quando usada a via oral, e os efeitos surgem passados 15 a 45 minutos, podendo durar entre 2 a 4 horas;
- Pela via inalatória são precisos 25 a 250 mg, surgindo os efeitos de uma forma gradual, 5 a 15 minutos após a inalação, podendo subsistir entre 1 a 2 horas;
- Pela via intravenosa as doses administradas variam entre 75 a 167 mg. Os efeitos atingem o seu pico 10 a 15 minutos após a administração. Esta via é considerada das mais perigosas, pois aumenta exponencialmente o efeito aditivo destas substâncias e a probabilidade de efeitos adversos;
- Pela via retal, os efeitos são alcançados mais rapidamente quando comparados com a via oral, contudo possuem uma menor duração de ação, aproximadamente 20 minutos, e são necessárias menores quantidades.

No caso da MPVD as doses necessárias para obter os efeitos desejados, usando qualquer uma das vias de administração já mencionadas, são muito inferiores, na ordem de I a 5 mg (Prosser e Nelson, 2012; Ribeiro, Magalhães e Dinis-Oliveira, 2012).

4.1. Efeitos Adversos

Podem ocorrer diversas manifestações clínicas decorrentes do uso abusivo dos derivados da catinona. Apesar de serem relatados na literatura, os efeitos desejados destes estimulantes, como é o caso do aumento da sociabilidade, energia, do desempenho sexual, da capacidade de trabalho, da euforia e empatia (Winstock *et al.*, 2011), estão enumerados diversos efeitos adversos que podem perdurar durante 6 a 8 horas após o consumo (Fass, Fass e Garcia, 2012) .

Como resultado de intoxicações podem surgir, principalmente, sintomas neurológicos e cardiovasculares simpaticomiméticos, devido à disfunção das monoaminas. As alterações podem ocorrer em vários sistemas, como é possível observar através da tabela II (Gerona e Wu, 2012; Mas-Morey *et al.*, 2013; Paillet-Loilier *et al.*, 2014; Wood *et al.*, 2010):

Tabela II – Efeitos adversos associados ao consumo de catinonas sintéticas.

Sistema Cardiovascular	Palpitações, dificuldade em respirar, dor torácica, vasoconstrição periférica, taquicardia, hipertensão, miocardite.
Sistema Nervoso Central (efeitos neurológicos)	Parkinsonismo (tremores, hipocinesia, rigidez muscular e instabilidade postural), cefaleias, tonturas, vertigens, zumbidos, visão turva, movimento rápido dos olhos, midríase, perda de sensibilidade táctil.
Sistema Nervoso Central (efeitos psiquiátricos)	Ansiedade, agitação, confusão, irritabilidade, agressividade, depressão, falta de motivação, fadiga mental, distorção do tempo, alucinações, paranoia, psicose e delírios, insónia e pesadelos, dificuldade de concentração e perda de memória a curto prazo.
Sistema gastrointestinal	Xerostomia, vômitos, náuseas, perda de apetite, desconforto na região da cavidade gástrica

Para além dos efeitos já mencionados podem ocorrer outros, como por exemplo: disúria, aumento da temperatura corporal, sudação excessiva com forte odor, epistaxe, ulceração nasal, rabdomiólise, hiponatremia e insuficiência hepática e renal (Adebamiro e Perazella, 2012; Coppola e Mondola, 2012; Gregg e Rawls, 2014).

Contudo, de forma a aumentar os efeitos desejados e diminuir os efeitos adversos, os consumidores fazem combinações com outros fármacos e substâncias. As mais descritas são as associações das catinonas sintéticas com cocaína, anfetaminas, metanfetaminas, opiáceos, cannabis, cafeína, Kratom, GBL (ácido Gama butil-lactona) e zopiclona para obter alucinações visuais ou com outras catinonas sintéticas para potenciar os efeitos pretendidos. São feitas associações com álcool e beta-bloqueadores para neutralizarem a taquicardia, com domperidona, omeprazol, pregabalina e famotidina para diminuir a dor no estômago e com benzodiazepinas para reduzir a ansiedade (Coppola e Mondola, 2012).

4.2. Tratamento

Embora não exista um tratamento específico para as intoxicações provocadas pelas catinonas sintéticas, existe um tratamento de suporte que consiste na administração de ansiolíticos e antipsicóticos por via intravenosa, como o lorazepam, o haloperidol, o diazepam e a risperidona. Estes têm sido usados em combinação ou isoladamente para tratar as perturbações a nível neurológico, face à excessiva estimulação simpática. No entanto, o uso de haloperidol deve ser cauteloso, pois pode potenciar o desenvolvimento da síndrome neuroléptica maligna e aumentar a hipertermia (Baumann, Partilla e Lehner, 2013; Paillet-Loilier *et al.*, 2014).

Para voltar a repor o volume de fluidos é importante a sua administração intravenosa, usar antieméticos para controlar os vómitos e náuseas e para tratar a hipertermia poderá ser necessário um arrefecimento agressivo (Ross *et al.*, 2012). Caso o doente possua alterações do estado de consciência, com uma pontuação inferior ou igual a oito na escala de Glasgow, deve ser entubado para proteção da via aérea (Ribeiro, Magalhães e Dinis-Oliveira, 2012). Daí, ser essencial uma monitorização dos cuidados intensivos destes doentes, pois, por vezes, pode ser difícil a aplicação do tratamento face ao efeito das catinonas (Ross *et al.*, 2012).

5. Deteção dos derivados de catinonas

As catinonas sintéticas não são detetadas através dos habituais testes para identificação de drogas, como nos rastreios toxicológicos de rotina, daí ser bastante difícil poder comprovar atempadamente que alguém tenha consumido estes compostos (Ross *et al.*, 2012).

No entanto existem métodos analíticos que permitem a sua deteção e identificação através de amostras de sangue e urina, como é o caso da cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) ou cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa (GC/MS). Atualmente, já se encontra descrito a cromatografia líquida de ultra eficiência, acoplada à espectrometria de massa (UPLC-QTOF-MS), que se trata de um método ainda mais seletivo, sensível e que permite obter resultados em menor tempo e com maior eficiência (Coppola e Mondola, 2012; Paillet-Loilier *et al.*, 2014; Ribeiro, Magalhães e Dinis-Oliveira, 2012; Ross, Watson e Goldberger, 2011).

Os imunoensaios são utilizados em ambiente hospitalar para o despiste do consumo de drogas, incluindo anfetaminas, porém, estes métodos para metanfetaminas podem originar falsos positivos com algumas catinonas sintéticas, não sendo capazes de detetar a MDPV. Apesar disso, a sua deteção e diagnóstico pode ser conseguida em laboratórios de toxicologia forense e clínicos, embora ainda não sejam encarados como opção em análises de rotina, devido ao facto de serem muito morosos (Ross *et al.*, 2012).

Para além das amostras de análise já referidas, que são as mais comuns, já existem casos em que foram analisadas catinonas sintéticas, como a mefedrona e a metedrona, em amostras de cabelo humano, de cadáveres (Coppola e Mondola, 2012; Ribeiro, Magalhães e Dinis-Oliveira, 2012).

6. Catinonas sintéticas e sua ação terapêutica

Apesar de todos os efeitos secundários até hoje conhecidos provocados pelos derivados das catinonas, estes foram desenvolvidos com um intuito terapêutico. Foi o caso da metcatinona que foi utilizado na década de 1930 na União Soviética como antidepressivo (Coppola e Mondola, 2012).

Mais recentemente, a pirovalerona e a dietilpropiona (anfepramona) foram comercializadas como anorexígenos para o tratamento da obesidade, pois atuavam ao nível

da libertação da noradrenalina, na zona do hipotálamo, o que permitia diminuir a sensação de fome. Porém, foi aconselhada a sua retirada do mercado devido às suas consequências a nível cardiovascular e psíquico, nomeadamente devido ao aumento da pressão arterial e potencial de dependência (Coppola e Mondola, 2012).

A bupropiona é outro derivado das catinonas presente no mercado. Esta substância apresenta uma estrutura muito semelhante à das catinonas sintéticas e atua através de uma forte inibição da recaptação das catecolaminas (dopamina e noradrenalina) e uma fraca inibição da recaptação das indolaminas (serotonina), não interagindo com a monoaminoxidase. Pode ser utilizada no tratamento de estados depressivos, no tratamento da cessação tabágica e no combate ao excesso de peso em associação com a naltrexona. O efeito de diminuição da vontade de fumar é alcançado por quem recorre à terapêutica com bupropiona, porque esta atua como antagonista dos recetores nicotínicos (Coppola e Mondola, 2012) (EMA,2015).

Embora ainda estejam a decorrer estudos para obter respostas mais conclusivas no que diz respeito à sua eficácia, acredita-se que a bupropiona possa ser benéfica no tratamento da dependência de anfetaminas, da cocaína e das próprias catinonas sintéticas (Coppola e Mondola, 2012; Heinzerling *et al.*, 2013; Karila *et al.*, 2010). Neste sentido já foram desenvolvidos análogos, de forma a obter medicamentos que possam combater a dependência química das drogas de abuso já referidas (Carroll *et al.*, 2010; Paillet-Loilier *et al.*, 2014).

7. Legislação em Portugal e na UE

Em Portugal, o uso abusivo das catinonas sintéticas está diretamente relacionado com o aparecimento das *smartshops*, lojas dedicadas à venda de substâncias psicoativas. As *smartshops* tiveram a sua origem na Holanda e dedicavam-se sobretudo à venda de produtos naturais (EMCDDA,2007). Em Portugal, a primeira loja deste género surgiu em 2007, o que permitiu um crescimento do consumo destas drogas estimulantes. Ainda que apresentassem um custo entre os 15 e 25 euros por cada grama, sem o devido controlo e legislação, eram fáceis de adquirir (EMCDDA, 2011).

A internet também foi uma das fontes que potenciou este crescimento, porque permite um fácil e rápido acesso a uma oferta alargada (EMCDDA,2007).

Todavia, em 2012, a OEDT, através do relatório anual sobre a evolução do fenómeno da droga na Europa abordou a importância do consumo destas drogas sintéticas, até então chamadas de “legal highs”, com preocupação, pois estava a ocorrer uma rápida evolução sem controlo. Os jovens e a população em geral estavam muito expostos a uma diversidade de compostos tanto em pó como em comprimidos. Como tal, estava a haver uma mudança de paradigma, em que as principais drogas, como a cocaína e o ecstasy, competiam com estes estimulantes emergentes (EMCDDA,2012).

Este sinal de alerta levou a que fossem tomadas medidas por vários estados membros, que realizaram posteriormente alterações ao nível do quadro legislativo para estas substâncias que até então não eram reguladas.

Em Portugal, isto culminou com a publicação do **Decreto-Lei nº54/2013**, onde é declarado, e passo a citar: “ É proibido produzir, importar, exportar, publicitar, distribuir, vender, deter ou disponibilizar novas substâncias psicoativas, exceto quando destinadas a fins industriais ou uso farmacêutico, desde que devidamente autorizados pelo INFARMED-Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P ”. Este decreto-lei divide as NSP por tipologias ligeiramente diferentes: feniletilaminas e derivados, piperazinas e derivados, derivados da catinona, canabinóides sintéticos, derivados/análogos da cocaína, plantas e respetivos constituintes ativos e outras. O mesmo poderá ser remodelado devido ao constante aparecimento de novas moléculas de síntese pertencentes a este grupo, de acordo com as listas de novas substâncias publicadas anualmente pelo OEDT (SICAD,2013).

8. Conclusão

As catinonas sintéticas atualmente são drogas emergentes apesar de todas as medidas legais tomadas por diversos países.

O consumo destas substâncias não deve ser banalizado nem menosprezado, sobretudo pela população jovem que representa o grupo com maiores índices de consumo a nível europeu (EMCDDA,2012).

Trata-se de uma situação alarmante, porque representa inúmeros riscos para saúde. O acesso fácil permitido até então levou a um aumento exponencial de vendas, onde a internet foi o grande impulsionador, face à sua rapidez de acesso, comodidade e variedade de oferta disponibilizada.

A forma como estas substâncias são apresentadas para venda, ora tanto na forma de sais de banho como na forma de fertilizantes aumentaram as dificuldades de controlo e monitorização destas substâncias. O constante surgimento de novos derivados ano após ano, também dificulta a tarefa.

Por isso, é que a pesquisa e investigação da ação destas substâncias, da sua toxicidade e dos efeitos adversos que podem advir do seu uso se revelam de extrema importância, não só para serem tomadas medidas que proíbam ou restrinjam o seu uso, como para contribuir para a evolução científica.

As catinonas sintéticas resultam da própria ciência, da síntese química que outrora foi utilizada para fins terapêuticos.

Atualmente, embora sejam conhecidas e procuradas principalmente como alucinogénias e estimulantes, já é possível observar diversos estudos onde são demonstradas todas as suas potencialidades farmacológicas.

9. Bibliografia

ADEBAMIRO, Adedotun; PERAZELLA, Mark A - Recurrent acute kidney injury following bath salts intoxication. **American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation**. . ISSN 1523-6838. 59:2 (2012) 273–5. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.10.012.

BALINT, Erica E.; FALKAY, George; BALINT, Gabor A. - Khat - A controversial plant. **Wiener Klinische Wochenschrift**. . ISSN 00435325. 121:19-20 (2009) 604–614. doi: 10.1007/s00508-009-1259-7.

BAUMANN, Michael H.; PARTILLA, John S.; LEHNER, Kurt R. - Psychoactive «bath salts»: Not so soothing. **European Journal of Pharmacology**. . ISSN 00142999. 698:1-3 (2013) 1–5. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.11.020.

CAMERON, Krasnodara N. *et al.* - Bath salts components mephedrone and methylenedioxypropylamphetamine (MDPV) act synergistically at the human dopamine transporter. **British Journal of Pharmacology**. 168:7 (2013) 1750–1757.

CAPRIOLA, Michael - Synthetic cathinone abuse. **Clinical Pharmacology: Advances and Applications**. . ISSN 11791438. 5:2013) 109–115. doi: 10.2147/CPAA.S42832.

CARROLL, F. Ivy *et al.* - Synthesis and biological evaluation of bupropion analogues as potential pharmacotherapies for smoking cessation. **Journal of Medicinal Chemistry**. 53:5 (2010) 2204–2214.

COPPOLA, M.; MONDOLA, R. - 3,4-Methylenedioxypropylamphetamine (MDPV): Chemistry, pharmacology and toxicology of a new designer drug of abuse marketed online. **Toxicology Letters**. . ISSN 03784274. 208:1 (2012) 12–15. doi: 10.1016/j.toxlet.2011.10.002.

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**. . ISSN 03784274. 211:2 (2012) 144–149. doi: 10.1016/j.toxlet.2012.03.009.

DARGAN, Paul I. *et al.* - The pharmacology and toxicology of the synthetic cathinone mephedrone (4-methylmethcathinone). **Drug Testing and Analysis**. . ISSN 19427603. 3:7-8 (2011) 454–463. doi: 10.1002/dta.312.

DEBRUYNE, Danièle *et al.* - [Mephedrone: a designer drug of recent use in France]. **Thérapie**. . ISSN 0040-5957. 65:6 (2010) 519–524. doi: 10.2515/therapie/2010077.

FASS, J. A.; FASS, A. D.; GARCIA, A. S. - Synthetic Cathinones (Bath Salts): Legal Status and Patterns of Abuse. **Annals of Pharmacotherapy**. . ISSN 1060-0280. 46:3 (2012) 436–441. doi: 10.1345/aph.1Q628.

FELICE, Louis J. DE; GLENNON, Richard A.; NEGUS, Sidney S. - Synthetic cathinones: Chemical phylogeny, physiology, and neuropharmacology. **Life Sciences**. 97:1 (2014) 20–26.

GEBISSA, Ezekiel - Khat in the Horn of Africa: Historical perspectives and current trends. **Journal of Ethnopharmacology**. 132:3 (2010) 607–614.

GERONA, Roy R.; WU, Alan H. B. - Bath salts. **Clinics in Laboratory Medicine**. 32:3 (2012) 415–427.

GIBBONS, Simon; ZLOH, Mire - An analysis of the «legal high» mephedrone. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**. . ISSN 0960894X. 20:14 (2010) 4135–4139. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.05.065.

GREGG, Ryan A.; RAWLS, Scott M. - Behavioral pharmacology of designer cathinones: A review of the preclinical literature. **Life Sciences**. . ISSN 00243205. 97:1 (2014) 27–30. doi: 10.1016/j.lfs.2013.10.033.

HASSAN, N. A. G. M.; GUNAID, A. A.; MURRAY-LYON, I. M. - Khat (*Catha edulis*): Health aspects of khat chewing. **Eastern Mediterranean Health Journal**. . ISSN 10203397. 13:3 (2007) 706–718.

HEINZERLING, Keith G. *et al.* - Pilot randomized trial of bupropion for adolescent methamphetamine abuse/dependence. **Journal of Adolescent Health**. . ISSN 1054139X. 52:4 (2013) 502–505. doi: 10.1016/j.jadohealth.2012.10.275.

IVERSEN, Leslie; WHITE, Michael; TREBLE, Ric - Designer psychostimulants: Pharmacology and differences. **Neuropharmacology**. ISSN 00283908 (2014).

KARILA, Laurent *et al.* - Pharmacological approaches to methamphetamine dependence: A focused review. **British Journal of Clinical Pharmacology**. . ISSN 03065251. 69:6 (2010) 578–592. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03639.x.

KELLY, John P. - Cathinone derivatives: A review of their chemistry, pharmacology and toxicology. **Drug Testing and Analysis**. . ISSN 19427603. 3:7-8 (2011) 439–453. doi: 10.1002/dta.313.

MAS-MOREY, P. *et al.* - Clinical toxicology and management of intoxications with synthetic cathinones («bath salts»). **Journal of pharmacy practice**. . ISSN 1531-1937. 26:4 (2013) 353–7. doi: 10.1177/0897190012465949.

MEYER, Markus R. *et al.* - Beta-keto amphetamines: Studies on the metabolism of the designer drug mephedrone and toxicological detection of mephedrone, butylone, and methylone in urine using gas chromatography - Mass spectrometry. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**. 397:3 (2010) 1225–1233.

PAILLET-LOILIER, Magalie *et al.* - Emerging drugs of abuse: current perspectives on substituted cathinones. **Substance abuse and rehabilitation**. . ISSN 1179-8467. 5:2014) 37–52. doi: 10.2147/SAR.S37257.

PETIT, Aymeric *et al.* - [Mephedrone: A new synthetic drug]. **Presse médicale (Paris, France: 1983)**. . ISSN 0755-4982. 42:10 (2013) 1310–1316. doi: 10.1016/j.lpm.2012.11.019.

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.

RIBEIRO, Emanuel; MAGALHÃES, Teresa; DINIS-OLIVEIRA, Ricardo Jorge - [Mephedrone, the new designer drug of abuse: pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical and forensic issues]. **Acta médica portuguesa**. . ISSN 1646-0758. 25:2 (2012) 111–117.

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**. . ISSN 15569039. 8:1 (2012) 15–32. doi: 10.1007/s13181-011-0202-2.

ROSS, Edward A. *et al.* - Psychoactive «bath salts» intoxication with methylenedioxypropylamphetamine. **American Journal of Medicine**. . ISSN 00029343. 125:9 (2012) 854–858. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.02.019.

ROSS, Edward A.; WATSON, Mary; GOLDBERGER, Bruce - «Bath salts» intoxication. **The New England journal of medicine**. 365:10 (2011) 967–968.

STRANO-ROSSI, Sabina *et al.* - Toxicological determination and in vitro metabolism of the designer drug methylenedioxypropylamphetamine (MPDV) by gas chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**. . ISSN 09514198. 24:18 (2010) 2706–2714. doi: 10.1002/rcm.4692.

VALENTE, Maria João *et al.* - Khat and synthetic cathinones: A review. **Archives of Toxicology**. . ISSN 03405761. 88:1 (2014) 15–45. doi: 10.1007/s00204-013-1163-9.

WINSTOCK, Adam R. *et al.* - Mephedrone, new kid for the chop? **Addiction**. . ISSN 09652140. 106:1 (2011) 154–161. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03130.x.

WOOD, David M. *et al.* - Recreational Use of Mephedrone (4-Methylmethcathinone, 4-MMC) with Associated Sympathomimetic Toxicity. **Journal of Medical Toxicology**. . ISSN 15569039. 6:3 (2010) 327–330. doi: 10.1007/s13181-010-0018-5.

ZAWILSKA, Jolanta B.; WOJCIESZAK, Jakub - Designer cathinones-An emerging class of novel recreational drugs. **Forensic Science International**. . ISSN 03790738. 231:1-3 (2013) 42–53. doi: 10.1016/j.forsciint.2013.04.015.

10. Webgrafia

EMCDDA (2015) – Legal approaches to controlling new psychoactive substances, acessível em linha em <http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/controlling-new-psychoactive-substances> [consultado em 7/5/2015]

Revista Militar (2013) – Os perigos das drogas sintéticas, acessível em linha em http://www.revistamilitar.pt/artigo.php?art_id=886 [consultado em 18/5/2015]

SICAD (2013) – **Decreto-Lei nº54/2013**. Diário da República 75; 2013, acessível em linha em www.sicad.pt/BK/Institucional/Legislacao/Lists/.../DL_54_2013.pdf [consultado em 18/5/2015]

Diário de Notícias (2015) – Duas novas drogas detetadas por semana na Europa, acessível em linha em http://www.dn.pt/inicio/portugal/interior.aspx?content_id=4443679 [consultado em 18/5/2015]

Infodrogas (2011) – Nova droga nos EUA, acessível em linha em <https://infodrogasdotnet.wordpress.com/category/anfetaminas> [consultado em 26/5/2015]

EMA (2015) – Mysimba, naltrexone/bupropion, acessível em linha em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/003687/WC500185583.pdf [consultado em 10/6/2015]

EMCDDA (2007) – Drogas em Destaque, acessível em linha em www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_44767_PT_DifI5PT.pdf [consultado em 15/6/2015]

EMCDDA (2011) - Synthetic Cathinones Drug Profile, acessível em linha em <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones> [consultado em 15/6/2015]

EMCDDA (2012) – A Evolução do Fenómeno da droga na Europa – Relatório Anual 2012, acessível em linha em <http://www.emcdda.europa.eu/publications/annual-report/2012> [consultado em 16/6/2015]