

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Novas substâncias psicoativas:
catinonas sintéticas**

Kateryna Baranyuk

Monografia orientada pela Professora Doutora Noélia Maria da Silva
Dias Duarte, Professora Auxiliar.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2021

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



**Novas substâncias psicoativas:
catinonas sintéticas**

Kateryna Baranyuk

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Noélia Maria da Silva
Dias Duarte, Professora Auxiliar.

2021

Esta tese foi realizada no âmbito do projeto:

PTDC/SAU-TOX/32515/2017, "Novas Substâncias Psicoativas, Cérebro e Adolescência - Uma Plataforma de Avaliação de Risco", financiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia.

Resumo

O consumo de substâncias psicoativas é uma realidade que remonta há vários séculos. Mais recentemente, já no século XX, os Estados, cientes dos perigos decorrentes do consumo exagerado deste tipo de substâncias, viram-se obrigados a adotar medidas repressivas, começando por discriminar as drogas ilícitas.

A grande maioria das Novas Substâncias Psicoativas (NSP) surge neste contexto e com o propósito de contornar as medidas de controlo da produção, distribuição e consumo das drogas ilícitas. Assiste-se à alteração química e estrutural das substâncias que haviam sido controladas, resultando na criação de novas substâncias (NSP) com efeitos semelhantes aos das drogas ilícitas comumente abusadas.

No início do século XXI, a popularidade e o uso das NSP aumentaram dramaticamente, desencadeando uma crise global de abuso e uma mudança drástica no panorama mundial das drogas.

As catinonas sintéticas, substâncias que serão abordadas na presente dissertação, fazem parte do grupo das NSP e ocupam, hoje em dia, o segundo lugar nessa lista. O consumo das catinonas sintéticas tem aumentado, significativamente, não pelos seus efeitos serem semelhantes aos das drogas controladas, como cocaína, ecstasy e metanfetamina, como também pela sua vasta disponibilidade e facilidade de compra.

Na presente dissertação trataremos, em primeiro lugar, das novas substâncias psicoativas, nomeadamente, precisando o conceito de novas substâncias psicoativas e abordando o modo como estas têm vindo a ser regulamentadas.

No segundo capítulo da dissertação far-se-á um exaustivo enquadramento das catinonas sintéticas. Começando pelo estudo da Khat (planta de cujas folhas se extrai a catinona), seguindo-se uma descrição do processo de produção e consumo das catinonas sintéticas. No ponto 2.4, trataremos das propriedades químicas das catinonas sintéticas, designadamente da estrutura química, mecanismos de ação e metabolismo. Seguidamente, entraremos nas propriedades farmacológicas e métodos

analíticos para identificação e quantificação de catinonas e dos seus metabolitos. Por fim, serão abordados os efeitos desejados, efeitos adversos e toxicidade.

As catinonas sintéticas, tal como sucede com grande parte das novas substâncias psicoativas, veem a sua estrutura química constantemente alterada, dificultando a sua monitorização por parte de diversos intervenientes (toxicologistas, cientistas, aplicadores do direito, sistemas de alerta...). Pretende-se com a presente dissertação que qualquer um destes intervenientes, finda a leitura de parte ou totalidade do texto, compreenda o que são afinal catinonas sintéticas.

Palavras-chave: Catinonas Sintéticas; Khat; Novas Substâncias Psicoativas.

Abstract

The consumption of psychoactive substances is a reality that dates back several centuries. Recently, in the 20th century, countries, aware of the dangers arising from the exaggerated consumption of this type of substance, were forced to adopt repressive measures, starting with discriminating illegal drugs.

The majority of New Psychoactive Substances (NPS) appears in this context and with the purpose of circumventing measures for controlling the production, distribution and consumption of illicit drugs. We are witnessing the chemical and structural modification of substances, resulting in the creation of new substances (NPS) with similar effects to those of commonly abused illicit drugs.

At the beginning of the 21st century, the popularity and use of NPS increased dramatically, triggering a global abuse crisis and a dramatic shift in the world's drug paradigm.

Synthetic cathinones, the substances focused on this dissertation, are part of the NPS group and currently occupy the second place in this list. The consumption of synthetic cathinones has increased, significantly, not only because of their effects close to illegal drugs such as cocaine, ecstasy and methamphetamine, but also because of their wide availability and ease of purchase.

In this dissertation we will deal, firstly, with new psychoactive substances, namely, clarifying the concept of new psychoactive substances and addressing how those have been regulated.

The second chapter of the dissertation focuses on an exhaustive framework of synthetic cathinones. First, the study of Khat (plant from which leaves cathinone is extracted) is introduced, followed by a description of the production and consumption process of synthetic cathinones. In section 2.4, we will deal with the chemical properties of synthetic cathinones, namely their chemical structure, mechanisms of action and metabolism. Next, we will go into pharmacological properties and

analytical methods for identification and quantification of cathinones and metabolites. Finally, the desired effects, adverse effects as well as the toxicity will be developed.

Synthetic cathinones, as it happens with most of the so-called new psychoactive substances, see their chemical structure constantly changed, thus making it difficult for different stakeholders (i.e., toxicologists, scientists, administration of justice...) to monitor them. The aim of this dissertation is trying to reach the understanding of what the synthetic cathinones are.

Keywords: Synthetic Cathinones; Khat; New Psychoactive Substances.

Agradecimentos

Um especial agradecimento à Professora Doutora Noélia Maria da Silva Dias Duarte, não só por me ter aceitado como sua orientanda, mas pela simpatia, ajuda e disponibilidade demonstradas no decorrer da fase de redação da presente dissertação de mestrado.

À minha família, especialmente aos meus pais, avós e irmã, pelo apoio e amor incondicionais!

Aos meus amigos Catarina, Diogo, Maxim e Vasilisa, por tantos sorrisos e pela força que sempre me transmitiram.

Ao Alexandre, um obrigado especial, pela paciência e compreensão reveladas ao longo destes meses.

Abreviaturas

3-CMC – 3-clorometcatinona

DART-MS - *Direct Analysis in Real Time Mass Spectrometry* (Espectrometria de Massa por Análise Direta em Tempo Real)

DESI-MS – *Desorption Electrospray Ionization Mass Spectrometry* (Dessorção de Espectrometria de Massa com Ionização por Eletrospray)

DWG – *Drug Working Group* (Grupo de Trabalho sobre Drogas)

EMCDDA – *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (Observatório Europeu da Droga e Toxicodpendência)

ENFSI - *European Network of Forensic Science Institutes* (Rede Europeia de Institutos de Polícia Científica)

ESI – *Electrospray Ionization* (Ionização por Eletrospray)

EUROPOL - *European Union's Law Enforcement Agency* (Agência da União Europeia para a Cooperação Policial)

EWA – *Early Warning Advisory* (Sistemas de Alerta Precoce)

FTIR - *Fourier-Transform Infrared Spectroscopy* (Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier)

GC-MS – *Gas Chromatography-Mass Spectrometry* (Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massa)

HPLC-DAD – *High-Performance Liquid Chromatography Coupled to a Diode Array Detector* (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com Detector por Arranjo de Diodos)

IMS – *Ion-mobility spectrometry* (Espectrometria de Mobilidade Iônica)

LC-ESI-QTOF-MS – *Liquid Chromatography Electrospray Ionization Quadrupole Time-Of-Flight Mass Spectrometry* (Cromatografia Líquida-Espectrometria de Massa do Tipo Quadrupolo-Tempo De Voo com Ionização por Eletrospray)

LC-QTOFMS – *Liquid Chromatography - Quadrupole Time-Of-Flight Mass Spectrometry* (Cromatografia Líquida-Espectrometria de Massa do Tipo Quadrupolo-Tempo De Voo)

LC-HRMS – *Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry* (Cromatografia Líquida-Espectrometria de Massa de Alta Resolução)

LC-MS/MS – *Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry*
(Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massa em Tandem)

LLE – *Liquid-Liquid Extraction* (Extração Líquido-Líquido)

MABP – 2-(metilamino)-1-fenilbutan-1-ona (bufedrona)

MBDB – 3,4-metilenodioxo-N-metilbutanfetamina

β k-MBDB – 2-metilamino-1-(3,4- metilenedioxifenil)-butan-1-ona (butilona)

MBDP – 3,4-metilenodioxo-N-metilpentanfetamina

β k-MBDP – 2-metilamino-1-(3,4- metilenedioxifenil)-pentan-1-ona (pentilona)

3-MMC – 3-metilmetcatinona

4-MMC – 4-metilmetcatinona

MDEA – 3,4-metilenodioxo-N-etilanfetamina

β k-MDEA – 2-etilamino-1-(3,4- metilenedioxifenil)-propan-1-ona (etilona)

MDMA – 3,4-metilenodioximetanfetamina (ecstasy)

β k-MDMA – 2-metilamino-1-(3,4- metilenedioxifenil)-propan-1-ona (metilona)

MDPBP - 3',4'-metilenodioxo- α -pirrolidinobutirofenona

MDPPP - 3',4'-metilenodioxo- α -pirrolidinopropiofenona

MDPV - metilenodioxopirovalerona

4-MEC – 4-metileletcatinona

MEPH – 4-metilmetcatinona (mefedrona)

NMR - Ressonância Magnética Nuclear

NSP - Novas Substâncias Psicoativas

α -PVP – α -pirrolidinopentiofenona

SPE – Solid Phase Extraction (Extração em Fase Sólida)

SWGDRUG – *Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs* (Grupo de Trabalho Científico de Análise de Drogas Apreendidas)

UNODC – *United Nations Office on Drugs and Crime* (Gabinete das Nações Unidas Contra a Droga e o Crime)

Índice:

1	Novas substâncias psicoativas	12
1.1	Classificação	15
1.2	Enquadramento legal	15
2	Catinonas sintéticas.....	20
2.1	Khat.....	20
2.2	Evolução do consumo	22
2.3	Propriedades químicas	27
2.3.1	Estrutura química	27
2.3.2	Mecanismo de ação.....	34
2.3.3	Metabolismo	36
2.3.3.1	Metabolismo de Fase I.....	37
2.3.3.2	Metabolismo de Fase II.....	43
2.4	Propriedades farmacológicas	43
2.4.1	Farmacocinética	44
2.4.2	Farmacodinâmica.....	50
2.5	Métodos analíticos para identificação e quantificação das catinonas sintéticas e dos seus matabolitos.....	51
2.5.1	Análise materiais apreendidos	52
2.5.1.1	Testes presuntivos.....	52
2.5.2	Identificação Preliminar por Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massa	53
2.5.3	Análise confirmatória por cromatografia líquida-espectrometria de massa do tipo quadrupolo-tempo de voo.....	53
2.5.4	Outros métodos analíticos.....	54
2.5.5	Análise de catinonas sintéticas em materiais biológicos	55
2.5.5.1	Imunoensaios	55
2.5.5.2	Métodos Cromatográficos.....	56
2.6	Efeitos desejados, efeitos adversos e toxicidade.....	56
3	Conclusões.....	61
	Referências Bibliográficas	64

Índice de Figuras:

Figura 1. Número de substâncias monitorizadas pelo sistema de alerta rápido da UE (12).....	14
Figura 2. (A) Khat (<i>Catha edulis</i>); (B) Folhas da planta Khat; (C) Folhas frescas de Khat, prontas para venda e mastigação (17).	20
Figura 3. Tendências no número de apreensões comunicadas ao sistema de alerta rápido da UE (12).....	24
Figura 4. Tendências nas apreensões das quantidades de catinonas sintéticas em forma de pó e comprimido comunicadas ao sistema de alerta rápido da UE (23).	25
Figura 5. Estrutura química da catinona (A) e estrutura química base das catinonas sintéticas (B).	27
Figura 6. Estrutura química da catinona (A) e estrutura química da anfetamina (B). A diferença entre as duas estruturas químicas assenta no grupo cetona introduzido na posição β da cadeia alquílica.	28
Figura 7. Estrutura química de anfetaminas e catinonas sintéticas. Os carbonos α e β são locais de muitas substituições para as catinonas sintéticas.....	28
Figura 8. Comparação entre as estruturas químicas dos derivados 3,4-metilenodiox-N-alkilados (A) e 3,4-metilenodioxianfetaminas relacionadas (B) (18).....	31

Figura 9. Esquema simplificado da neurotransmissão sináptica da DA: (A) sob condições normais (sem drogas) e (B) sob condições de uso de metcatinona (35).	35
Figura 10. Vias metabólicas gerais das catinonas sintéticas: (A) Derivados N-alquilados com ou sem substituintes no anel; (B) Derivados 3,4-metilenodiox-N alquilados; (C) Derivados de α -PPP e (D) Derivados de 3,4-metilenodioxipirrolidinofenona (adaptado de Tyrkko <i>et al.</i> (2016)) (43).	37
Figura 11. Redução do grupo β -cetona (46).	38
Figura 12. Redução estereoseletiva do grupo β -cetona da catinona. As setas a negrito indicam a via prevalente (adaptado de Tyrkko <i>et al.</i> (2016)) (43).	39
Figura 13. N-desalquilação (46).	40
Figura 14. Principais reações metabólicas de fase I da mefedrona: N-desmetilação, hidroxilação e oxidação (adaptado de Meyer <i>et al.</i> (2010)) (51)	40
Figura 15. Principais reações metabólicas da fase I dos derivados 3,4-metilenodiox-N-alquilados. Exemplo ilustrado da β k-MDEA (etilona) e β k-MBDB (butilona) (53).	41
Figura 16. Principais reações metabólicas da fase I dos derivados de α -PPP (α -pirrolidinopropiofenona): a) redução do grupo β -cetona, b) hidroxilação seguida pela desidrogenação do anel de pirrolidina com formação da γ -lactama (2''-oxo), c) hidroxilação seguida da oxidação do grupo 4'-metilo com formação do ácido carboxílico, d) O-desmetilação do grupo 4'-metoxilo e) desmetilação seguida por O-metilação do grupo 3',4'- metilenodiox (56).	42
Figura 17. Glucoronidação da catinona sintética inalterada via tautomerismo ceto-enólico (46).	43

Índice de Tabelas:

Tabela 1. As catinonas sintéticas mais apreendidas na UE, Noruega e Turquia em 2017 (23).	24
Tabela 2. Nome químico, nome comum e estrutura química dos derivados N-alquilados.	29
Tabela 2. (cont.) Nome químico, nome comum e estrutura química dos derivados N-alquilados.	30
Tabela 3. Nome químico, nome comum e estrutura química dos derivados 3,4-metilenodiox-N-alquilados.	31
Tabela 3. (cont.) Nome químico, nome comum e estrutura química dos derivados 3,4-metilenodiox-N-alquilados.	32
Tabela 4. Nome químico, nome comum e estrutura química dos derivados de α -PPP (α -pirrolidinopropiofenona).	32
Tabela 5. Nome químico, nome comum e estrutura química dos derivados 3,4-metilenodioxipirrolidinofenona.	33
Tabela 6. Principais estimativas dos parâmetros farmacocinéticos da metilona após administração I.V. (10 mg / kg) em ratos machos Sprague-Dawley (adaptado de Lopez-Arnau <i>et al.</i> , (2013)) (60).	44
Tabela 7. Principais estimativas dos parâmetros farmacocinéticos da metilona após administração oral em ratos Sprague-Dawley machos nas doses de 15 mg/kg e 30 mg/kg (adaptado de Lopez-Arnau <i>et al.</i> , (2013)) (60).	45
Tabela 8. Principais estimativas dos parâmetros farmacocinéticos da mefedrona após administração I.V. (10 mg / kg) em ratos machos Sprague-Dawley (adaptado de Martínez-Clemente <i>et al.</i> , (2013)) (61).	46

Tabela 9. Principais estimativas dos parâmetros farmacocinéticos da metilona após administração oral em ratos Sprague-Dawley machos nas doses de 30 mg/kg e 60 mg/kg (adaptado de Martínez-Clemente <i>et al.</i> , (2013)) (61).	46
Tabela 9. (cont.) Principais estimativas dos parâmetros farmacocinéticos da metilona após administração oral em ratos Sprague-Dawley machos nas doses de 30 mg/kg e 60 mg/kg (adaptado de Martínez-Clemente <i>et al.</i> , (2013)) (61).	47
Tabela 10. Valores em média dos parâmetros farmacocinéticos após administração subcutânea de 0,5, 1,0 e 2,0 mg/kg de MDPV, 4-hidroxi-3-metoxipirovalerona e 3,4-di-hidroxipirovalerona (adaptado de Martínez-Clemente <i>et al.</i> , 2013) (62).	48
Tabela 11. Concentrações de MDPV e metilona em vários tecidos (63).	48
Tabela 12. Principais efeitos desejados da metilona, mefedrona, MDPV e α -PVP (adaptado de Karila <i>et al.</i> (2018)) (82).	57
Tabela 13. Efeitos adversos associados às catinonas sintéticas (adaptado de Gonçalves <i>et al.</i> (2019)) (15).	58

1 Novas substâncias psicoativas

“Novas substâncias psicoativas” (NSP) são um grupo heterogêneo de substâncias que visa produzir efeitos semelhantes aos das drogas ilícitas comumente abusadas¹, apresentando-se como substitutos “legais” destas, com intenção de obviar a aplicação da legislação vigente (1) (2). O vocábulo “novas” refere-se à recente disponibilidade das substâncias no mercado, e não por se tratarem de criações contemporâneas, já que a maioria das NSP foram sintetizadas, a partir da década de 60 em diante e não representam atualmente qualquer inovação. (3) (4) (5). As NSP são conhecidas, designadamente, por: “*designer drugs*”, por serem concebidas para escapar ao controlo legislativo; “*legal highs*”, dada a semelhança entre os efeitos psicoativos deste tipo de substâncias e aqueles que são sentidos com as drogas controladas; ou “*research chemicals*” (6).

Atualmente podem ser adotadas várias definições de NSP. O Gabinete das Nações Unidas contra a Droga e o Crime (UNODC) define novas substâncias psicoativas como “*um novo estupefaciente ou psicotrópico, puro ou numa preparação, que não seja controlado pela Convenção Única das Nações Unidas de 1961 sobre os estupefacientes, nem pela Convenção das Nações Unidas de 1971 sobre substâncias psicotrópicas, mas que poderá constituir uma ameaça para a saúde pública comparável à das substâncias enumeradas nessas convenções*”. (3). Mais adiante, será abordado o enquadramento legal das NSP. Cumpre, para já, transcrever a definição de NSP que consta do artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 54/2013, de 17 de abril: “*Consideram-se novas substâncias psicoativas as substâncias não especificamente enquadradas e controladas ao abrigo de legislação própria que, em estado puro ou numa preparação, podem constituir uma ameaça para a saúde pública comparável à*

¹ Tais como a cocaína, ecstasy, anfetamina, canábis, etc.

das substâncias previstas naquela legislação, com perigo para a vida ou para a saúde e integridade física, devido aos efeitos no sistema nervoso central, podendo induzir alterações significativas a nível da função motora, bem como das funções mentais, designadamente do raciocínio, juízo crítico e comportamento, muitas vezes com estados de delírio, alucinações ou extrema euforia, podendo causar dependência e, em certos casos, produzir danos duradouros ou mesmo permanentes sobre a saúde dos consumidores.”.

Genericamente, as NSP são desenvolvidas para mimetizar os efeitos psicoativos das substâncias já existentes e controladas, nacional e internacionalmente (1). Por esse motivo, grande parte das NSP acaba por apresentar estruturas químicas semelhantes às das drogas ilícitas (1). A procura de divergir nas estruturas químicas tem como propósito evitar a inclusão das substâncias nas listas de drogas ilícitas (2). Cada vez que é feito o controlo sobre novas substâncias psicoativas, assiste-se à criação de novas variantes (2).

A preferência pelas NSP é, em parte, explicada pelo facto de apresentarem menor custo e maior facilidade de obtenção por comparação às drogas convencionais (7). São amplamente disponibilizadas na Internet (recorrendo, por diversas vezes, à chamada “Deep Web”, por forma a evitar a vigilância das autoridades) e, menos frequentemente, em lojas físicas especializadas, conhecidas como “smartshops”; podem ainda ser obtidas diretamente das pessoas que as distribuem (8) (7) (5).

Embora a presença das novas substâncias já fosse notada há muitos anos, assistiu-se, por volta de 2008, a um grande aumento do número de NSP disponíveis, em quantidade e variedade (9). Estima-se que desde o início da sua monitorização pelo UNODC, em 2009, surja, em média, uma NSP por semana (10). A Figura 1 ilustra o número de substâncias monitorizadas pelo sistema de alerta rápido da União Europeia.

O Relatório Europeu sobre Drogas de 2021, elaborado pelo Observatório Europeu da Droga e Toxicodpendência (EMCDDA), fornece a análise mais recente sobre a evolução do mercado europeu da droga. Embora o número de novas substâncias psicoativas detetadas pela primeira vez a cada ano apresente uma redução

relativamente ao pico observado em 2015, bem como uma diminuição generalizada nas apreensões de novas substâncias (em grande parte impulsionada por uma queda nas apreensões de canabinoides e catinonas sintéticas), desde 2015 são identificadas todos os anos, aproximadamente, 400 novas substâncias psicoativas. As catinonas e canabinoides sintéticos representaram quase 60% do número de apreensões comunicadas em 2019² pelos Estados-Membros da União Europeia (9) (11) (12).

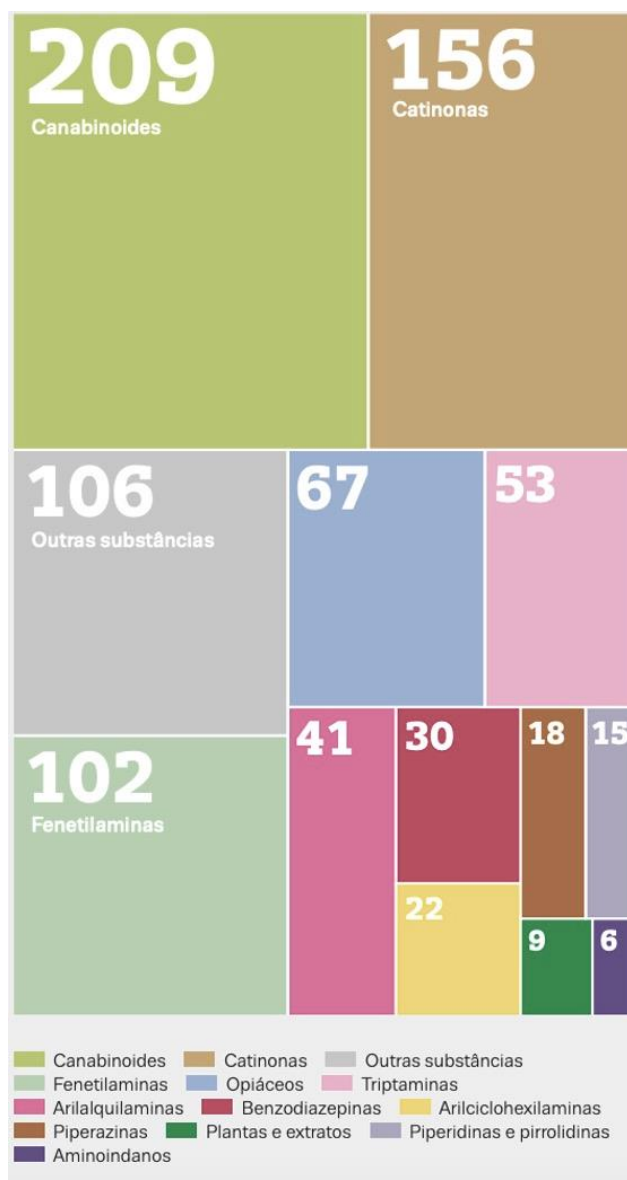


Figura 1. Número de substâncias monitorizadas pelo sistema de alerta rápido da UE (12).

² O Relatório Europeu sobre Drogas de 2021 fornece dados de apreensões comunicadas no ano de 2019 (12).

1.1 Classificação

As NSP podem ser classificadas em várias as categorias/tipologias, de entre as quais se destacam:

- Segundo as Nações Unidas (no seu sítio oficial - www.unodc.org/LSS/Page/NPS), as NSP distribuem-se por sete categorias: aminoindanos, substâncias do tipo fenciclidina, fenetilaminas, piperazinas, substâncias à base de plantas, canabinóides sintéticos, catinonas sintéticas, triptaminas, outras substâncias;

- Por seu turno, o Observatório Europeu da droga e da Toxicodependência (no Relatório Europeu sobre Drogas de 2021) divide as NSP por categorias ligeiramente diferentes: canabinóides, catinonas, fenetilaminas, opioides, triptaminas, arilalquilaminas, benzodiazepinas, arilciclohexilaminas, piperazinas, plantas e extratos, piperidinas e pirrolidinas, aminoindanos, outras substâncias;

- Em Portugal, a Portaria n.º 54/2013, de 17 de abril apresenta as NSP em sete categorias: feniletilaminas e derivados, triptaminas e derivados, piperazinas e derivados, derivados da catinona, canabinóides sintéticos, derivados/análogos da cocaína, plantas e respetivos constituintes ativos, outros.

Outras categorias vão sendo sugeridas na literatura: com base nos efeitos clínicos – alucinógenos, anestésicos, dissociativos e depressores; relacionadas com a estrutura química – fenetilaminas, piperazinas, catinonas, triptaminas e canabinóides sintéticos (13) (14) (15) (11).

1.2 Enquadramento legal

As novas substâncias psicoativas têm merecido atenção especial por parte da União Europeia e dos Estados Membros que a compõem.

Essa preocupação reflete-se em decisões tomadas a nível europeu, de entre as quais se destacam:

- i. Ação comum de 16 de junho de 1997 adotada pelo Conselho da União Europeia;
- ii. Decisão 2005/387/JAI do Conselho da União Europeia, de 10 de maio de 2005.

A nível interno, chama-se a atenção para a seguinte legislação/recomendação:

- i. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro (Lei de Combate à Droga) (com a redação dada pela Lei n.º 49/2021 de 23 de julho)
- ii. Resolução da Assembleia da República n.º 5/2013;
- iii. Decreto-Lei n.º 54/2013, de 17 de abril (com a redação dada pelo Decreto-Lei n.º 9/2021, de 29 de janeiro);
- iv. Portaria n.º 154/2013, de 17 de abril;

A definição de NSP, a nível transnacional, é facultada pela Decisão 2005/387/JAI do Conselho da União Europeia, de 10 de maio de 2005:

“Para efeitos da presente decisão, entende-se por:

- a) «Nova substância psicoativa», um novo estupefaciente ou um novo psicotrópico, puro ou numa preparação;*
- b) «Novo estupefaciente», uma substância, pura ou numa preparação, não enumerada na Convenção Única das Nações Unidas de 1961 sobre os estupefacientes e que possa constituir uma ameaça para a saúde pública comparável à das substâncias constantes das listas I, II ou IV;*
- c) «Novo psicotrópico», uma substância, pura ou numa preparação, não enumerada na Convenção das Nações Unidas de 1971 sobre substâncias psicotrópicas, e que possa constituir uma ameaça para a saúde pública comparável à das substâncias constantes das listas I, II, III ou IV;”.*

Internamente, as NSP são definidas no artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 54/2013, de 17 de abril (transcrito no Capítulo 1).

As ditas definições de novas substâncias psicoativas não se distanciam muito da definição adotada pelo UNODC no Capítulo 1³.

A preocupação pelo surgimento e conseqüente consumo de novas substâncias psicoativas remonta, pelo menos, aos finais dos anos 90 com a adoção da ação comum de 16 de junho de 1997, adotada pelo Conselho da União Europeia⁴. Mais tarde, em 2005, através da Decisão 2005/387/JAI do Conselho da União Europeia, de 10 de maio de 2005, assiste-se a uma avaliação e conseqüente reforço da ação comum de 16 de junho de 1997. Concretamente, é definido o intercâmbio de informações, avaliação de riscos e controlo das NSP por instâncias Europeias, designadamente através do European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), do Conselho da Europa e da European Union's Law Enforcement Agency (EUROPOL).

A nível nacional, em 2013, a Assembleia da República, através da Resolução n.º 5/2013, recomendou ao Governo a tomada urgente de medidas de combate ao consumo e comercialização de substâncias psicoativas não especificamente controladas ao abrigo do Decreto-Lei n.º 15/93, de 15 de janeiro⁵.

No mesmo ano é publicado o Decreto-Lei n.º 54/2013, de 17 de abril, que veio estabelecer o regime jurídico da prevenção e proteção contra a publicidade e o comércio das novas substâncias psicoativas, através de punição por contraordenação.

³ “*um novo estupefaciente ou psicotrópico, puro ou numa preparação, que não seja controlado pela Convenção Única das Nações Unidas de 1961 sobre os estupefacientes, nem pela Convenção das Nações Unidas de 1971 sobre substâncias psicotrópicas, mas que poderá constituir uma ameaça para a saúde pública comparável à das substâncias enumeradas nessas convenções*”.

⁴ O objetivo primário da ação comum de 16 de junho de 1997 era “*a criação de um mecanismo de intercâmbio rápido de informações sobre novas drogas sintéticas e a avaliação dos respectivos riscos, a fim de permitir que as medidas de controlo das substâncias psicotrópicas, aplicáveis nos Estados-membros, sejam aplicadas também às novas drogas sintéticas. O mecanismo será executado conjuntamente nos termos adiante definidos*” (cf. artigo 1.º). Importa também descrever o respetivo âmbito de aplicação: “*A presente acção comum refere-se às novas drogas sintéticas actualmente não incluídas em qualquer das Listas da Convenção das Nações Unidas de 1971 sobre Substâncias Psicotrópicas, que constituem uma ameaça séria para a saúde pública comparável à das substâncias constantes das Listas I e II da referida convenção e que apresentam valor terapêutico limitado*” (cf. artigo 2.º).

⁵ O Decreto-Lei n.º 15/93, de 15 de janeiro estabelece o regime jurídico aplicável ao tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas (artigo 1.º) e elenca nas tabelas anexas ao diploma as plantas, substâncias e preparações sujeitas ao regime.

Para além da definição de novas substâncias psicoativas anteriormente transcrita e que consta do artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 54/2013, de 17 de abril, importa ter presente que, para efeitos do referido Decreto-Lei, *“são consideradas novas substâncias psicoativas as substâncias definidas nos termos do artigo anterior, constantes de lista a aprovar por portaria do membro do Governo responsável pela área da saúde, bem como os derivados, os isómeros e os sais daquelas substâncias, sempre que a sua existência seja possível, compreendendo todos os preparados em que as mesmas estejam associadas a outros compostos”* (cf. artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 54/2013, de 17 de abril). E lê-se no artigo 4.º, n.º 1 do referido diploma legal que: *“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.”*.

Pese embora cientes da desvalorização que é muitas vezes feita do conteúdo dos preâmbulos, transcreve-se, dado o seu carácter elucidativo, parte do preâmbulo do Decreto-Lei n.º 54/2013, de 17 de abril:

“É com elevada preocupação que, em Portugal, como em outros países europeus, se vem assistindo à abertura de locais dedicados à venda indiscriminada de substâncias psicoativas que, embora ameacem gravemente a saúde pública, não se encontram previstas na legislação penal, facto que vem condicionando a adoção de providências pelas autoridades, nomeadamente as de saúde, de segurança alimentar e económica. Novas substâncias psicoativas surgem no mercado a um ritmo de inovação que ultrapassa os meios previstos no Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro.

O seu consumo, por ingestão, por inalação, por aspiração, por aplicação sobre a pele ou por quaisquer outras vias de absorção humana, representa comprovadamente um perigo concreto para a integridade física e psíquica das pessoas e, conseqüentemente, um risco para a saúde pública. O grau de dependência física e psíquica provocado por estas substâncias aproxima-se e, em determinadas situações, pode exceder, aquele que é causado por muitas substâncias ilícitas. Além disso, tem sido identificado clinicamente um nexo de causalidade com distúrbios psiquiátricos, incluindo episódios psicóticos, com distúrbios neurológicos e com complicações cardíacas graves. Acresce que neste mercado circulam substâncias cujos efeitos

sobre a fisiologia humana são muitas vezes ainda mal conhecidas na sua plenitude, o que torna muito difícil o tratamento das intoxicações agudas e dos efeitos de longo prazo.

Comercializadas, não raro, a preços módicos, sob a forma de incensos, sais de banho, pílulas sem outra caracterização, ervas, fungos ou fertilizantes, as novas substâncias psicoativas vêm conhecendo uma procura crescente, sobretudo entre os adolescentes. Sob variadas designações, sendo a mais comum a de «smartshops», os locais de venda publicitam como inócuas para a saúde drogas sintéticas, plantas e fungos que vêm sendo objeto de alerta por instâncias internacionais e da União Europeia, designadamente o Observatório Europeu da Droga e da Toxicod dependência, assim como o Conselho, através da Decisão n.º 2005/387/JAI, de 10 de maio de 2005, relativa ao intercâmbio de informações, avaliação de riscos e controlo de novas substâncias psicoativas. Especialmente difícil de controlar mostra-se a venda à distância, facilitada por encomendas e pagamentos efetuados por meios eletrónicos, e que apresenta sinais de expansão.”.

No mesmo dia da publicação do Decreto-Lei n.º 54/2013, de 17 de abril, foi aprovada pela Portaria n.º 154/2013, de 17 de abril a lista de novas substâncias psicoativas a que se refere o artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 54/2013, de 17 de abril.

Da extensa lista aprovada pela Portaria n.º 154/2013, de 17 de abril destacam-se os derivados da catinona previstos dos pontos 57 a 90.

2 Catinonas sintéticas

2.1 Khat

Catha edulis, conhecida como Khat⁶, é uma planta da família *Celastraceae* que terá sido descrita pela primeira vez por Peter Forskal, durante uma expedição, ocorrida em 1761-1763, ao Egito e Iêmen⁷, (16) (17) (18) . É cultivada como um arbusto ou uma árvore perene (com um ciclo de vida longo, portanto), que pode atingir uma altura entre 6 e 7 metros e possui folhas de cor verde, com 5 a 10 cm de comprimento e 2 a 5 cm de largura (Figura 2) (16) (17).

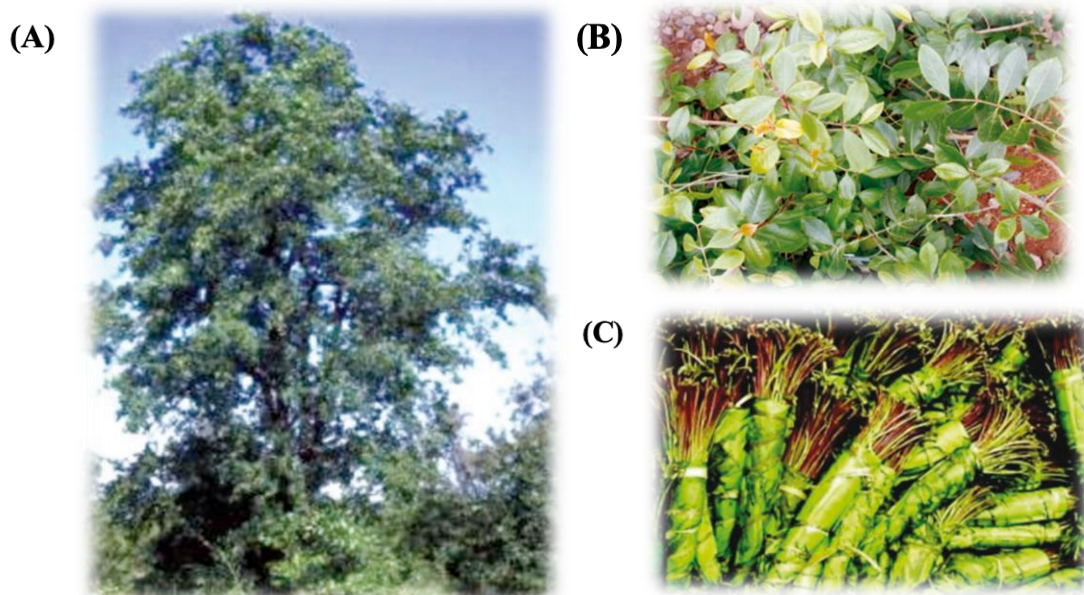


Figura 2. (A) Khat (*Catha edulis*); (B) Folhas da planta Khat; (C) Folhas frescas de Khat, prontas para venda e mastigação (17).

⁶ A planta é ainda conhecida por qat, q'at, kat, kath, gat, chat, tschat, miraa, e murungu (17).

⁷ Não é pacífica a origem da planta: para alguns dos autores é originária da Etiópia, para outros do Iêmen (17).

A Khat desenvolve-se em habitats que variam entre florestas submontanas e florestas decíduas a 1500 e 2500 metros de altitude (16). A maioria das plantações está localizada na Etiópia, Quênia, Uganda, Tanzânia e do Leste do Congo (antigo Zaire) para o sul até África do Sul (17). Por se tratar de um tipo de cultivo recompensador do ponto de vista financeiro, já que pode ser colhido nas primeiras horas do dia e vendido no final do próprio dia, assiste-se, progressivamente, ao aumento das áreas de cultivo da Khat (17).

O meio ambiente e as condições climáticas determinam o perfil químico das folhas da Khat, que contêm mais de quarenta compostos, designadamente, alcalóides, terpenóides, flavonóides, esteróis, glicosídeos, taninos, aminoácidos e minerais (17) (18) (15). Os principais alcaloides presentes na planta são as fenilalquilaminas e catedulinas (17).

Uma vez colhidas, as folhas da Khat são vendidas em pacotes de cerca de 100-200 gramas embrulhadas em folhas de bananeira a fim de as preservar (18). São vários os tipos de pacotes disponíveis para venda, e os preços variam de acordo com a qualidade e a potência dos seus efeitos (18).

As folhas da Khat têm sido destinadas sobretudo ao consumo por via oral, mediante trituração por mastigação, uma tradição antiga que, muito provavelmente, antecede o próprio uso do café (17). Este hábito social e cultural, presente em cerimónias religiosas, incluindo funerais e casamentos, é explicado pelos efeitos psicoestimulantes das folhas de Khat (17) (18).

A mastigação da folha da Khat é praticada no dia-a-dia, particularmente no Iémen, nas chamadas sessões de Khat, nas quais os participantes, uma vez terminada a jornada de trabalho, mastigam folhas de Khat enquanto socializam com os demais (18) (19). Os consumidores da folha da Khat descrevem uma redução da fadiga física, sensação de euforia, aumento da concentração e facilidade em associar ideias (17) (18). Reconhecendo a tendência crescente do uso de Khat em todo o mundo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e outras autoridades estimavam que mais de 20 milhões de pessoas tinham por hábito mastigar folhas de Khat, sendo um hábito diário para cerca de metade destas (19).

2.2 Evolução do consumo

A catinona é a principal substância psicoativa encontrada nas folhas da Khat, sendo um alcaloide com estrutura química e ação semelhantes à anfetamina (18) (20).

A primeira tentativa de identificar os princípios ativos da Khat foi levada a cabo por Fluckiger e Gerock e remonta a 1887 (17) (18). Em 1930, Wolfes identifica a norpseudofedrina nas folhas da Khat, acreditando que esta seria a responsável pelos efeitos psicotrópicos da planta (17) (18). Só mais tarde, em 1941, Brücke considera que a quantidade de norpseudofedrina presente na Khat era insuficiente para explicar todos os efeitos produzidos (17).

A síntese dos derivados de catinona com propósitos terapêuticos remonta à década 1920 (17) (18). A metcatinona, um derivado de catinona, foi sintetizada em 1928 (20). Em 1929, foi descrita a síntese de mefedrona (MEPH) (20). Mais tarde, em 1967, dá-se a síntese de MDPV (20).

A utilidade das catinonas sintéticas na medicina tem sido estudada principalmente em termos do uso desses compostos como antidepressivos e fármacos anorexígenos (21). Metcatinona, também conhecida como efedrona, foi usado na União das Repúblicas Socialistas Soviéticas (URSS) como um antidepressivo, nas décadas de 1930 e 1940 (21). A dietilpropiona e a pirovalerona, derivados sintéticos da catinona, foram propostos como inibidores de apetite (21). A bupropiona foi inicialmente proposta como um antidepressivo, na década de 1970, pela Burroughs Wellcome (agora GlaxoSmithKline), e subsequentemente aprovada para uso clínico com o nome comercial “Wellbutrin” (5). Foi também aprovada como fármaco de auxílio à cessação tabágica, comercializada como “Zyban”, em 1997 (21). Em 2016, a bupropiona foi o quinto medicamento psiquiátrico mais prescrito nos EUA (5). Mais recentemente, em 1996, a metilona foi patenteada como agente antidepressivo e antiparkinsoniano (21) (15).

Só mais tarde, já no início do século XXI, iniciou-se o uso desses compostos sintéticos para fins recreativos (17) (18). Em 1994, o Governo dos EUA recomendou

a inclusão de metacatinona como substância controlada de Classe I⁸ na Convenção das Nações Unidas sobre Substâncias Psicotrópicas (22). Esta Convenção estabelece um sistema de controlo internacional para substâncias psicotrópicas e a Classe I inclui substâncias que apresentam alto risco de abuso, representando uma ameaça particularmente grave para a saúde pública e não tendo associado valor terapêutico que supere os perigos identificados (UNODC 2016). Em 2013, foi relatado pela primeira vez a comercialização das catinonas sintéticas como alternativa legal ao MDMA (mais conhecida pelo termo “ecstasy”) em plataformas online (20).

De entre as catinonas sintéticas, a mefedrona aparenta ser a mais utilizada na Europa, enquanto que MDPV e metilona prevalecem nos Estados Unidos da América (21). Entre 2007 e 2010, mefedrona foi apreendida pelas autoridades europeias em 28 países europeus e vizinhos (20). Em 2010, a mefedrona torna-se a terceira droga mais usada no Reino Unido (20). Até 2011, a National Forensic Laboratory Information System descreve MDPV como o quinto alucinogénio mais comum e atribui à metilona o décimo primeiro lugar nos EUA (US Drug Enforcement Administration, 2012) (20). As catinonas sintéticas mais apreendidas, em 2017⁹, na UE, Noruega e Turquia estão descritas na Tabela 1, de entre as quais se destaca a 3-clorometcatinona (3-CMC) (23). A Figura 3 representa as tendências no número de apreensões comunicadas ao sistema de alerta rápido da UE (12). Já em 2019, os canabinoides sintéticos e as catinonas representavam quase 60% do número de apreensões comunicadas pelos Estados-Membros da UE (12).

⁸ As substâncias incluídas na Tabela I são as que 1) apresentam um alto potencial de abuso; 2) nenhum uso médico atualmente aceite em tratamento nos Estados Unidos e 3) não possuem segurança aceite para uso sob supervisão médica (94).

⁹ Dos relatórios mais recentes, o Relatório Europeu sobre o Mercado de Drogas de 2019 (faz referência aos dados de 2017) é o único que aborda catinonas sintéticas como um grupo separado, enquanto outros fornecem dados disseminados juntamente com outros grupos de substâncias (23).

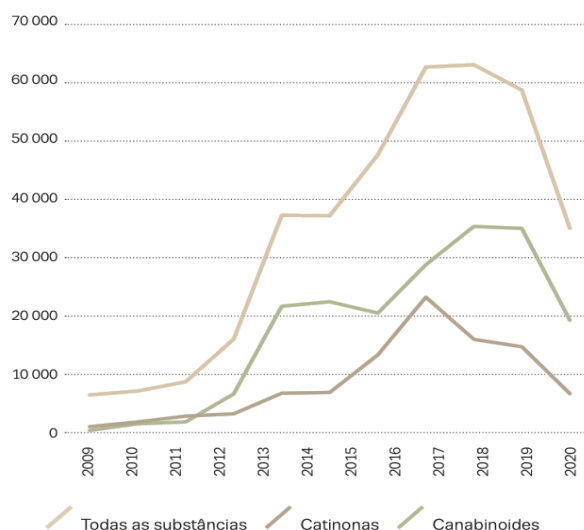


Figura 3. Tendências no número de apreensões comunicadas ao sistema de alerta rápido da UE (12).

Tabela 1. As catinonas sintéticas mais apreendidas na UE, Noruega e Turquia em 2017 (23).

Substance	Seizures	Powder (kg)	Tablets
N-ethylhexedrone	2 653	224	13
4-CMC/clephedrone	1 769	443	4
4-CEC	1 638	137	92
3-CMC	1 085	29	0
3-CEC	926	1	3
Ephylone	445	39	38 991
Dibutylone/bk-MMBDB	262	7	6 723

No mercado ilícito, as catinonas sintéticas são geralmente distribuídas em forma de pó branco, cristais ou cápsulas, enquanto a forma de comprimido é menos popular, o que poderá ser observado na Figura 4, que representa as tendências nas apreensões das quantidades de catinonas sintéticas em forma de pó e comprimido comunicadas ao sistemas de alerta rápido da UE (23) (5). Embora as quantidades de catinona em pó apreendidas na Europa tenham diminuído desde o pico de 2015 e 2016, em 2020 houve um aumento significativo, com aproximadamente 3.300 kg de pó apreendidos. Parece que esse aumento foi impulsionado pela 3-clorometcatinona (3-CMC), que é responsável cerca de um quarto da quantidade de pó apreendida durante o ano 2020.

Além disso, 3-metilmecatinoína (3-MMC) representou uma quantidade semelhante (24).

São frequentemente consumidas por via oral (cápsulas, soluções aquosas e comprimidos) e nasal (25) (20) (5). Existem ainda relatos de consumo por via, intravenosa, subcutânea e retal (18) (5). Alguns consumidores engolem a substância embrulhada em papel de cigarro, prática denominada “bombardeio” (5).

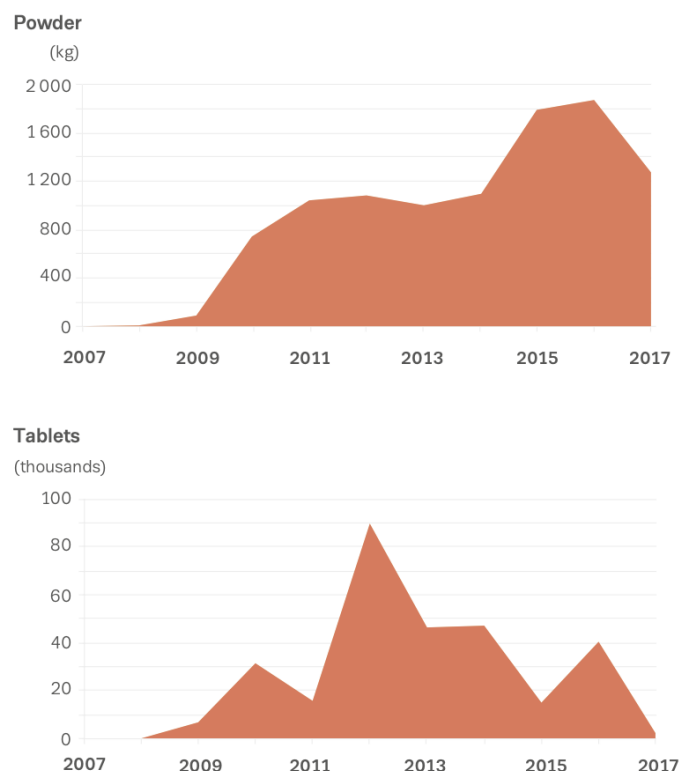


Figura 4. Tendências nas apreensões das quantidades de catinonas sintéticas em forma de pó e comprimido comunicadas ao sistema de alerta rápido da UE (23).

Os compostos contendo mefedrona são comercializados com nomes atraentes como “miau miau”, “bolhas”, “gato de topo”; com alusão direta a substâncias controladas “Coco Power”, “Crack Inside”, “EXTC”, “Xtacy”; com referência a efeitos desejados “Dynamite”, “Euphoria”, “Explosion”, “Loved Up”, “Mind Candy”, “Rocket Fuel”, “Sextasy”, (26) (20) (27). Esta forma apelativa de publicitar este tipo de compostos destina-se a aliciar a sua toma compulsiva em eventos sociais e ambientes noturnos (20).

Os “sais de banho”, que são inclusivamente comercializados por diversas marcas de renome (Bloom, Blue Silk, Ivory wave, Purplewave e Vanilla Sky) e rotulados como “não se destina ao consumo humano”, são mais frequentemente inalados (28) (20) (18) (15).

Como alternativa à inalação dos “sais de banho”, muitos consumidores privilegiam a toma por via oral ou retal, a combustão dos “sais de banho” ou injeção intravenosa ou intramuscular (29) (28) (20) (18). A mefedrona é o composto mais presente nos “sais de banho” comercializados na Europa (20). Nos Estados Unidos da América destaca-se o MDPV (20).

As catinonas sintéticas são comumente transportas na forma de pó para distribuidores (29) (20). Em seguida, o pó é adulterado pelos distribuidores e posteriormente vendido a vários tipos de consumidores (29) (20). As análises realizadas a produtos apreendidos revelam que as catinonas sintéticas que vão sendo comercializadas têm cerca de 95% de pureza, com adulterantes que incluem benzocaína, lidocaína, cafeína, piperazinas e paracetamol (29) (20).

Vários fatores sociais e económicos motivam os consumidores a abusar dos compostos psicoativos (20). Os consumidores das catinonas sintéticas experienciam mudanças no comportamento e na perceção do mundo, que, muitas das vezes, vão além das esperadas, incluindo uma variedade de transtornos mentais e cognitivos (30). Os consumidores regulares de mefedrona relatam (em ordem decrescente de incidência) sentimentos de euforia intensa, aumento da concentração, loquacidade, empatia e aumento do desejo sexual (31). Por seu turno, assinalam-se os seguintes efeitos negativos associados à mefedrona (em ordem de incidência decrescente) – aperto de mandíbula, apetite reduzido, aumento da temperatura corporal e suor, taquicardia e problemas de memória (31).

Recentemente, surgiu uma nova tendência que consiste em injetar drogas ilegais, incluindo catinonas sintéticas, para aumentar o desejo e o prazer sexual, prática que é conhecida como ‘slamming’ (32). Normalmente, esta prática ocorre nas chamadas festas de “chem-sex” (que podem durar até três dias), onde as catinonas sintéticas são

usadas simultaneamente ou em combinação com outras substâncias psicoativas, como metanfetamina, cocaína ou sildenafil (Viagra) (33) (32).

2.3 Propriedades químicas

2.3.1 Estrutura química

As catinonas sintéticas são análogos da catinona natural e são sintetizadas e modificadas pela adição de diversos substituintes em diferentes locais da molécula (Figura 5) (18) (34). Quimicamente, são classificados como β -cetonas devido à presença do grupo carbonilo na posição β da cadeia lateral alquílica, razão pela qual são muitas vezes designados de “ β -ceto anfetaminas”, dada a sua semelhança estrutural com a molécula de anfetamina¹⁰ (Figura 6) (35) (34) (36). A presença do grupo carbonilo na posição β causa um aumento da sua polaridade e torna as catinonas mais hidrofílicas, o que resulta em maior dificuldade de atravessar a barreira hemato-encefálica, tornando essas moléculas menos potentes por comparação com os derivados da anfetamina (37). Os derivados da pirrolidina são uma exceção à regra, uma vez que a elevada lipofilia do anel de pirrolidina confere a estes compostos uma baixa polaridade e, conseqüentemente, uma maior capacidade de cruzar a barreira hemato-encefálica¹¹ (37).

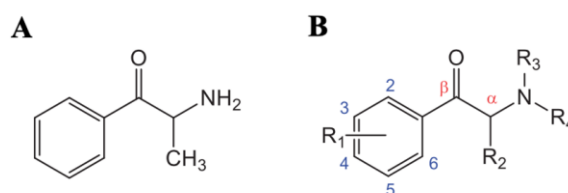


Figura 5. Estrutura química da catinona (A) e estrutura química base das catinonas sintéticas (B).

¹⁰ Alguns autores consideram as catinonas sintéticas como derivados de fenilalquilamina, intimamente relacionados à família das feniletilaminas (também semelhantes à anfetamina), como é o exemplo de Valente *et al.* (2014) e Majchrzak *et al.* (2017) (18) (34).

¹¹ O estudo *in vitro* de Simmler *et al.* (2013) avaliou a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica de quatro derivados de catinona: metilona, mefedrona, metcatinona e MDPV. Os resultados mostraram que entre os quatro derivados, O MDPV tinha maior capacidade para atravessar a barreira hemato-encefálica (^bCLogP 3.80), sugerindo uma permeabilidade muito alta, seguido de mefedrona (^bCLogP 1.67), metilona (^bCLogP 1.39) e metcatinona (^bCLogP 1.19) (42).

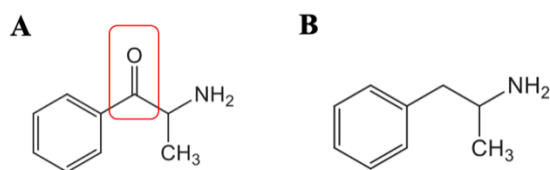


Figura 6. Estrutura química da catinona (A) e estrutura química da anfetamina (B). A diferença entre as duas estruturas químicas assenta no grupo cetona introduzido na posição β da cadeia alquílica.

Em geral, essas modificações na estrutura base da catinona ocorrem em três regiões distintas da molécula, nomeadamente no anel aromático, cadeia lateral alquílica (no carbono α) e grupo amina (Figura 7), o que origina uma grande diversidade de compostos derivados, conforme ilustrado na Figura 6, os quais podem ser separados em diferentes grupos com base na substituição feita (18).

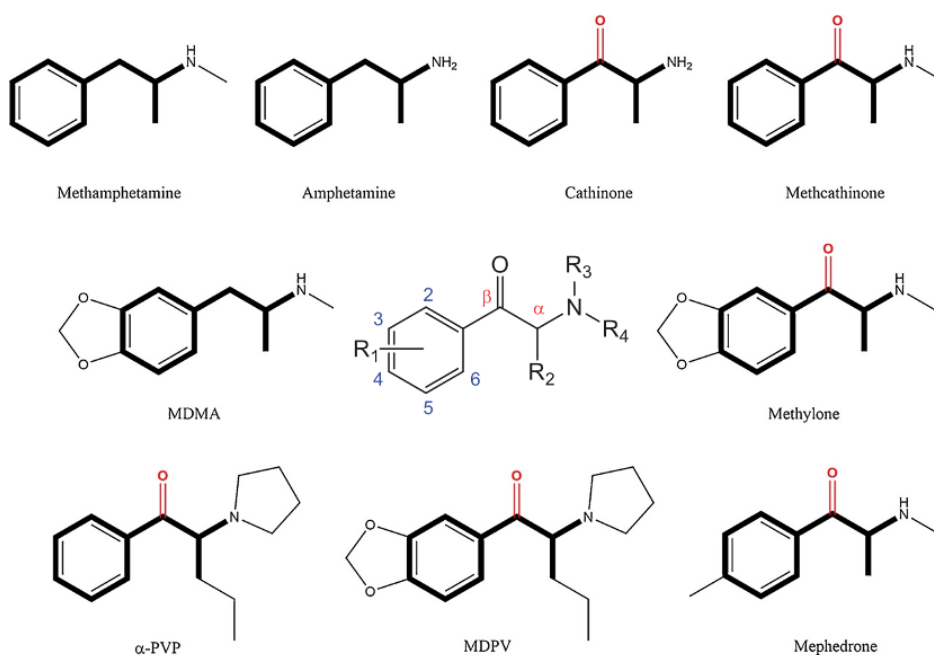


Figura 7. Estrutura química de anfetaminas e catinonas sintéticas. Os carbonos α e β são locais de muitas substituições para as catinonas sintéticas.

Valente *et al.* (2014) e Majchrzak *et al.* (2017) classificam as catinonas sintéticas em quatro famílias, com base na sua estrutura química (18) (34):

- Derivados N-alkilados (substituição em R3 ou R4) ou com o substituinte alquilo ou halogéneo em qualquer posição do anel aromático (R1). São exemplos deste grupo: etilcatinona, metcatinona, mefedrona, flefedrona, metedrona, 4-MEC, bufedrona, pentedrona 3-CMC, 3-MMC e bupropiona (Tabela 2) (34). Veja-se que alguns dos compostos agora mencionados foram os primeiros derivados da catinona a serem sintetizados, principalmente para fins terapêuticos, conforme discutido no Capítulo 2.2 (18);

Tabela 2. Nome químico, nome comum e estrutura química dos derivados N-alkilados.

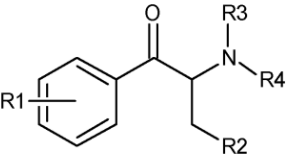
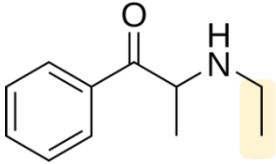
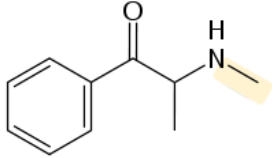
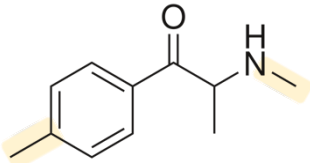
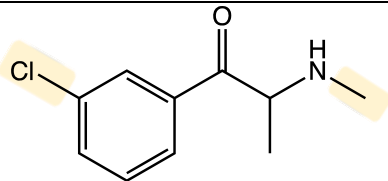
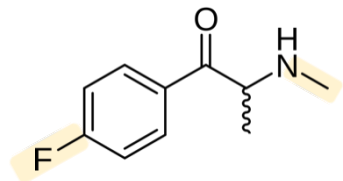
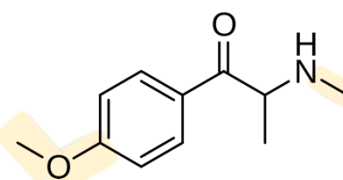
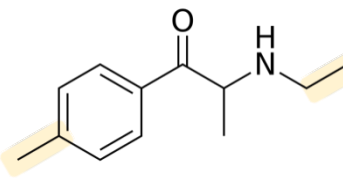
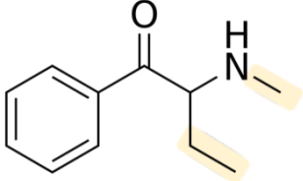
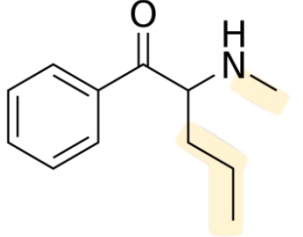
Nome químico (IUPAC)	Nome comum	Estrutura química
Derivados N-alkilados		
		
2-(etilamino)-1-fenilpropan-1-ona	Etilcatinona ETCAT N-etilcatinona	
2-(metilamino)-1-(2-metilfenil)-propan-1-ona	Metcatinona Efedrona M-CAT	
2-(metilamino)-1-(4-metilfenil)-propan-1-ona	Mefedrona 4-MMC 4-metilmecatinona	
3-clorometcatinona	3-CMC	

Tabela 2. (cont.) Nome químico, nome comum e estrutura química dos derivados N-alquilados.

Nome químico (IUPAC)	Nome comum	Estrutura química
p-fluorometcatinona	Flefedrona 4-FMC	
1-(4-metoxifenil)-2-(metilamino)-propan-1-ona	Metedrona	
2-(etilamino)-1-(4-metilfenil)-propan-1-ona	4-MEC 4-Metiletcatinona	
2-(metilamino)-1-fenilbutan-1-ona	Bufedrona MABP	
2-(metilamino)-1-fenil-1-pentan-1-ona	Pentedrona	

- Derivados 3,4-metilenodioxi-N-alquilados, que se obtêm ao adicionar o grupo metilenodioxi ao anel aromático. São produzidas catinonas estruturalmente semelhantes ao MDMA (Figura 8): metilona, etilona, butilona e pentilona (Tabela 3) (18);

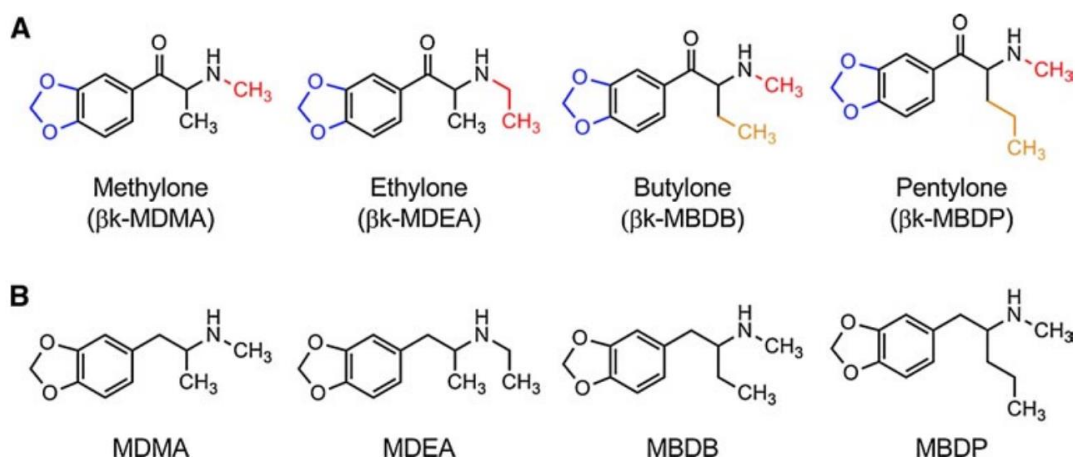
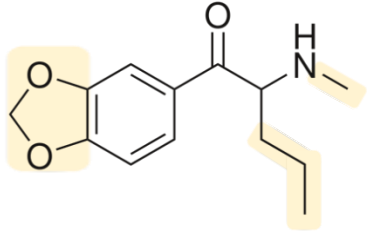


Figura 8. Comparação entre as estruturas químicas dos derivados 3,4-metilenodioxo-N-alkilados (A) e 3,4-metilenodioxianfetaminas relacionadas (B) (18).

Tabela 3. Nome químico, nome comum e estrutura química dos derivados 3,4-metilenodioxo-N-alkilados.

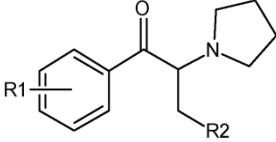
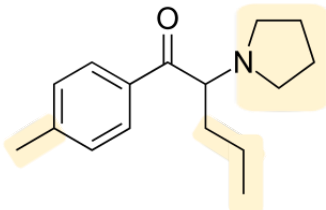
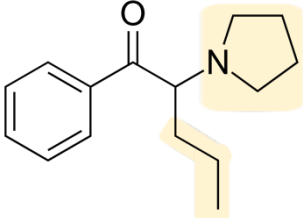
Derivados 3,4-metilenodioxo-N-alkilados		
Nome químico (IUPAC)	Nome comum	Estrutura química
2-metilamino-1-(3,4-metilenedioxifenil)-propan-1-ona	Metilona βk-MDMA	
2-etilamino-1-(3,4-metilenedioxifenil)-propan-1-ona	Etilona βk-MDEA	
2-metilamino-1-(3,4-metilenedioxifenil)-butan-1-ona	Butilona βk-MBDB	

Tabela 3. (cont.) Nome químico, nome comum e estrutura química dos derivados 3,4-metilenodioxi-N-alkilados.

Nome químico (IUPAC)	Nome comum	Estrutura química
2-metilamino-1-(3,4-metilenedioxifenil)-pentan-1-ona	Pentilona βk-MBDP	

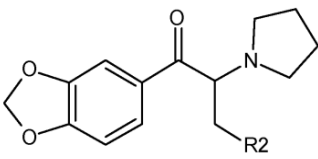
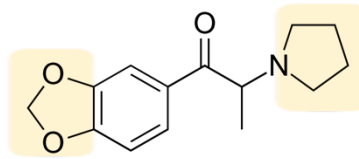
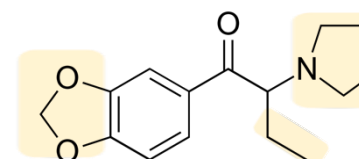
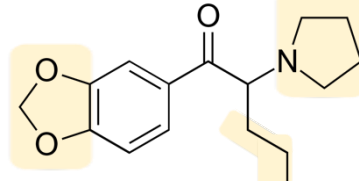
- Derivados de α -PPP (α -pirrolidinopropiofenona), que se obtêm pela substituição da amina primária pela pirrolidina (18). Fazem parte destes derivados: Pirovalerona, α -PVP, MPPP e MPBP (18) (Tabela 4). É a classe de compostos mais frequentemente encontrada, nos dias de hoje, no mercado de “designer drugs” (34).

Tabela 4. Nome químico, nome comum e estrutura química dos derivados de α -PPP (α -pirrolidinopropiofenona).

Derivados de α -PPP		
		
Nome químico (IUPAC)	Nome comum	Estrutura química
4-metil- β -ceto-prolintano	Pirovalerona	
1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-pentan-1-ona	α -PVP	

- Da combinação dos últimos dois grupos, obtêm-se catinonas sintéticas com o grupo 3,4-metilenodioxo substituído no anel aromático e o substituinte pirrolidina no átomo de azoto (18). Os membros desta classe incluem MDPPP, MDPBP e MDPV (Tabela 5) (18).

Tabela 5. Nome químico, nome comum e estrutura química dos derivados 3,4-metilenodioxipirrolidinofenona.

Derivados de 3,4-metilenodioxipirrolidinofenona		
		
Nome químico (IUPAC)	Nome comum	Estrutura química
3',4'-metilenodioxo- α -pirrolidinopropiofenona	MDPPP	
3',4'-metilenodioxo- α -pirrolidinobutirofenona	MDPBP	
1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-pirrolidinil-pentan-1-ona	MDPV	

Os compostos de catinonas sintéticas podem existir em duas formas enantioméricas, o que resulta em potências e afinidade para recetores diferentes (37) (38) (15) . De acordo com Katz *et al.* (2014), a catinona natural, presente nas folhas da planta Khat, é encontrada sob a forma de S-enantiómero, ao passo que a maioria dos derivados da substituição no anel aromático são misturas racémicas (37) (39).

Destaca-se que algumas das catinonas apresentam estrutura única e não partilham farmacóforo comum ao conjunto de compostos acima descrito, como é o caso da nafirona, que apresenta um anel naftilo em vez de fenil e não está presente em outros grupos dos derivados da catinona (18).

2.3.2 Mecanismo de ação

Em geral, as catinonas sintéticas exercem os seus efeitos psicoestimulantes e simpaticomiméticos por interação com os transportadores de membrana das monoaminas, expressos nos terminais nervosos, isto é, transportadores da dopamina (DA), noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT), por meio de transporte reverso ou inibindo a recaptção das monoaminas da fenda sináptica, o que leva a um aumento das concentrações sinápticas dessas aminas biogénicas (40). Os níveis excessivos de neurotransmissores na fenda sináptica levam à superestimulação dos receptores pós-sinápticos da DA, NE e 5-HT no cérebro e na periferia, o que dá azo a efeitos estimulatórios e tóxicos (40) (41).

Atendendo às duas propriedades dos derivados das catinonas - a sua potência relativa de inibição de recaptção da DA, NA e 5-HT e a sua capacidade de libertar esses neurotransmissores - Simmler *et al.* (2013), com base nos estudos *in vitro*, classificou em três grupos principais o mecanismo de ação das catinonas:

- O primeiro grupo é apelidado de “*cocaine-MDMA-mixed cathinones*”, e tal como o nome indica, inclui catinonas com mecanismos de ação semelhantes à cocaína e MDMA (34). Compostos pertencentes a este grupo, incluindo a mefedrona, metilona etilona, butilona e naferona, mostram uma inibição não seletiva de recaptção das monoaminas, de forma semelhante à cocaína, com maior afinidade para o transportador da DA por comparação com o transportador da 5-HT¹² (42). Além disso, essas substâncias, com exceção da naferona, também induzem a libertação da 5-HT, em moldes idênticos à MDMA (42);

¹² De acordo com Simmler *et al.* (2013): razão de inibição do transportador DA 5-HT para mefedrona - 1.4 (0.9-2.4), metilona - 3.3 (1.5-6.8), etilona 0.8 (0.6-1.1), butilona - 2.1 (1.3-3.6) e naferona - 2.0 (1.5-2.7) (42).

- O segundo grupo consiste em catinonas semelhantes à metanfetamina, que inclui compostos que atuam como inibidores preferenciais de recaptação de catecolaminas (DA e NA) e libertadores de 5-HT, de modo semelhante à anfetamina e metanfetamina (42). Os representantes deste grupo são catinona, metcatinona e flefedrona (42);

A Figura 9 mostra um esquema simplificado da neurotransmissão sináptica da DA, ilustrando a capacidade da metcatinona de aumentar as concentrações da DA na fenda sináptica, o que resulta no aumento da ativação dos recetores da dopamina pós-sinápticos. Além disso, a metcatinona sendo um substrato do transportador DA, bloqueia a capacidade da DA de se ligar ao transportador, reduzindo um dos principais mecanismos da neurotransmissão dopaminérgica (34).

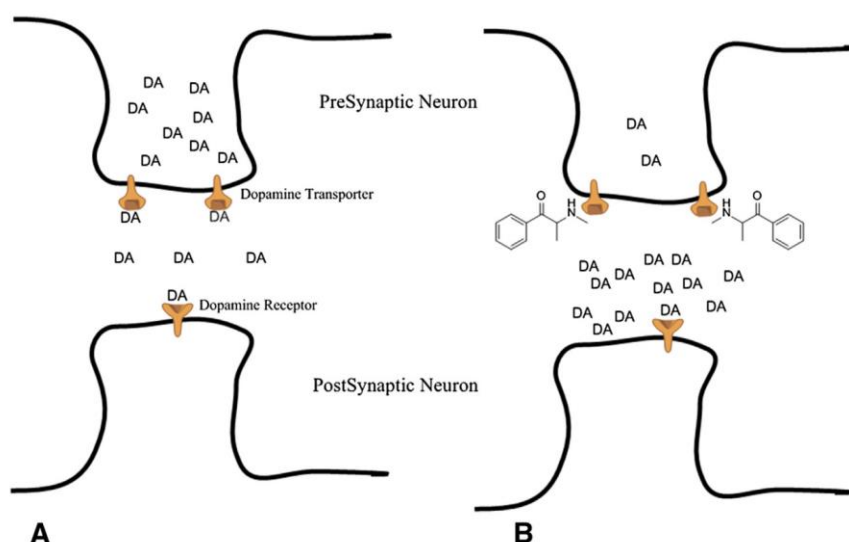


Figura 9. Esquema simplificado da neurotransmissão sináptica da DA: (A) sob condições normais (sem drogas) e (B) sob condições de uso de metcatinona (35).

- O terceiro grupo inclui catinonas sintéticas com estrutura baseada na pirovalerona, como MDPV e MDPBP (34). Estes compostos agem como potentes e seletivos inibidores de recaptação de catecolaminas, mas não afetam a liberação de monoaminas (42).

A ordem de classificação de potência das catinonas sintéticas para inibir os transportadores de monoamina, com base nos estudos *in vitro* é (42):

- Inibição dos transportadores da DA: MDPV, pirovalerona >> nafirona, metcatinona > butilona, mefedrona, metilona, etilona, flefedrona > catinona;
- Inibição dos transportadores da NA: pirovalerona, MDPV > metcatinona > catinona, flefedrona, nafirona, mefedrona > metilona > butilona, etilona;
- Inibição dos transportadores da 5-HT: nafirona > etilona, mefedrona, butilona e todas as outras.

2.3.3 Metabolismo

A investigação na área de metabolismo de catinonas sintéticas desempenha um papel importante na toxicologia clínica e forense, uma vez que os metabolitos podem apresentar atividade farmacológica ou toxicológica e o conhecimento da sua estrutura é fundamental no desenvolvimento de métodos analíticos de identificação ou quantificação (43) (44).

Os estudos do metabolismo das NSP não podem ser realizados em humanos por razões éticas, o que torna a capacidade de prever o metabolismo *in vivo*, a partir de dados *in vitro*, um desafio adicional, no entanto, testes *in vitro* e com modelos animais *in vivo* são comumente utilizados na área de toxicologia forense e clínica para o estudo do metabolismo destas substâncias (45) (43).

Conforme discutido no Capítulo 2.4.1, os derivados da catinona podem ser divididos em quatro famílias, com base na sua estrutura química. As principais vias metabólicas, para essas quatro famílias, diferem entre si de acordo com as suas propriedades químicas, embora possam ser observadas vias metabólicas comuns dentro do mesmo grupo (46). A Figura 10 ilustra as vias metabólicas comuns das quatro famílias (43).

Em geral, a maioria das catinonas sintéticas segue vias semelhantes para o metabolismo: metabolismo de fase I, mediado pelo citocromo P450, envolvendo reações como hidroxilação ou desalquilação e em alguma extensão reações de metabolismo de fase II, antes da sua eliminação na urina, sofrendo reações de conjugação, nas quais a substância original ou metabolitos da fase I são conjugados

com certos grupos funcionais ou moléculas, como ácido glucorónico, sulfato ou grupos metilo (embora moléculas inalteradas também sejam detetadas na urina) (45) (46).

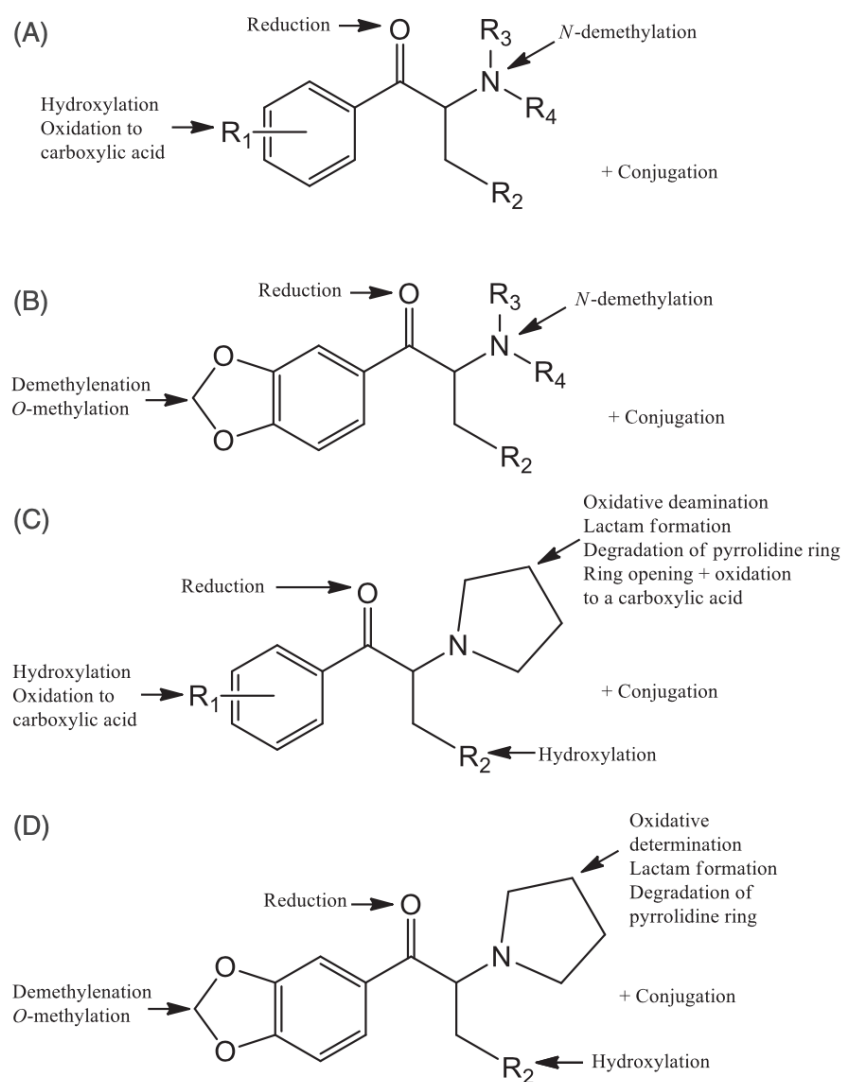


Figura 10. Vias metabólicas gerais das catinonas sintéticas: (A) Derivados N-alkilados com ou sem substituintes no anel; (B) Derivados 3,4-metilenodioxi-N-alkilados; (C) Derivados de α -PPP e (D) Derivados de 3,4-metilenodioxi-pirrolidinofenona (adaptado de Tyrkko *et al.* (2016)) (43).

2.3.3.1 Metabolismo de Fase I

Geralmente, as reações metabólicas de fase I incluem redução do grupo β -cetona para o álcool correspondente, N-desalquilação para a amina primária, e, no caso de

catinonas substituídas com grupos alquila no anel fenil, oxidação do substituinte alquila a álcool e ácido carboxílico (43).

2.3.3.1.1 Redução do grupo β -cetona

Uma das principais vias metabólicas das catinonas sintéticas é a redução da cetona do carbono β com formação do grupo hidroxilo, uma vez que a cetona está presente em quase todas as estruturas químicas dos derivados da catinona (Figura 11) (46). Esta redução é estereoseletiva, dado que é gerado um segundo carbono quiral. Os metabolitos produzidos nesta via metabólica, com dois carbonos quirais, apresentam, portanto, uma mistura diastereoisomérica (47) (46). Um exemplo ilustrativo é o metabolismo da catinona natural.

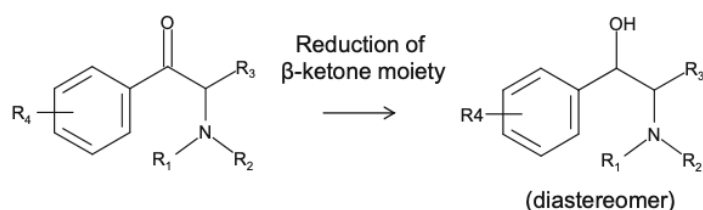


Figura 11. Redução do grupo β -cetona (46).

A catinona natural, tal como sucede com as catinonas sintéticas, após a sua absorção, sofre metabolismo de fase I, nomeadamente a redução do grupo β -cetona a um álcool, produzindo catina (norpseudoefedrina) e norefedrina (reação catalisada por enzimas microsossomais hepáticas) (47) (45). No caso específico da catinona, o metabolismo é caracterizado como estereoseletivo, a S-(–)-catinona é principalmente metabolizada em norefedrina, enquanto que o principal metabólito do enantiómero da R-(+)-catinona é metabolizado em catina, conforme ilustrado da Figura 12 (47). Brenneisen *et al.* (1986) demonstraram que administração oral da catinona (mistura racémica) conduziu a uma percentagem de 22-52% dos metabolitos β -ceto reduzidos, recolhidos em amostras de urina humana após decorridas 24 horas da administração da catinona (47). Por outro lado, Toennes e Kauert (2002) demonstraram que a quantidade de norefedrina excretada na urina humana foi consideravelmente maior por comparação com a quantidade ingerida (através da mastigação das folhas de *Khat*), o que é

consistente com os resultados de Brenneisen *et al* (1986), indicando que S-(–)-catinona é principalmente metabolizada em norefedrina (47) (48).

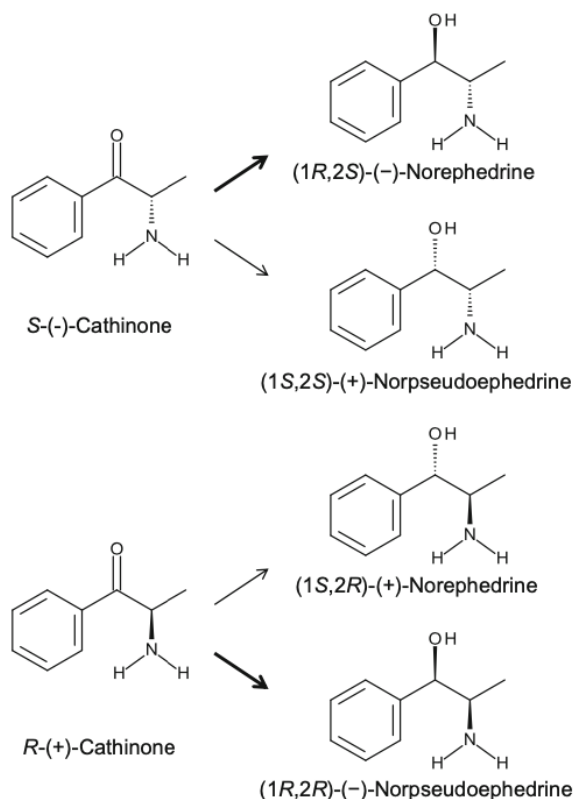


Figura 12. Redução estereoseletiva do grupo β-cetona da catinona. As setas a negrito indicam a via prevalente (adaptado de Tyrkko *et al.* (2016)) (43).

O metabolismo estereoseletivo da metcatinona e dimetilpropiona para os correspondentes metabolitos reduzidos foi também demonstrado por Markantonis *et al.* (1986) e Paul & Cole (2001) (49) (50).

2.3.3.1.2 N-desalquilação

Para além da redução do grupo carbonilo, a N-desalquilação, é igualmente uma das principais vias metabólicas para os derivados N-alquilados, como a metcatinona ou etilcatinona e também da dimetilpropiona e dietilpropiona, (Figura 13) (46). Para os derivados 3,4-metilenodioxi-N-alquilados é considerada a via menos preferencial no metabolismo de fase I (46).

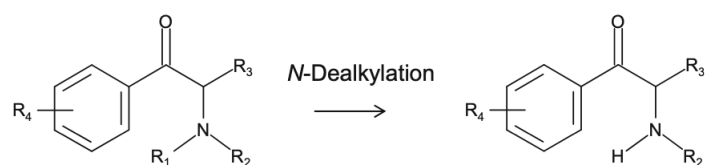


Figura 13. N-desalquilação (46).

A mefedrona além de ser excretada na sua forma inalterada na urina, é metabolizada via N-desmetilação da amina, seguida de hidroxilação do grupo 4'-metil do anel aromático, produzindo um álcool, o qual poderá, posteriormente, ser oxidado para o ácido carboxílico (51). A Figura 14 ilustra as principais vias metabólicas descritas de fase I da mefedrona (51).

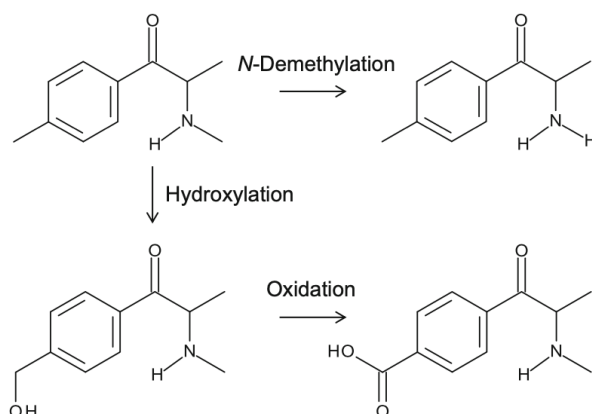


Figura 14. Principais reações metabólicas de fase I da mefedrona: N-desmetilação, hidroxilação e oxidação (adaptado de Meyer *et al.* (2010)) (51) .

Pederson *et al.* (2012) identificaram o CYP2D6 como a principal enzima responsável pela fase I do metabolismo *in vitro* da mefedrona (46).

2.3.3.1.3 Desmetilação seguida de O-metilação

Para os derivados 3,4-metilenodioxi-N-alkilados, como a metilona, etilona e butilona, as principais vias metabólicas são a desmetilação da fração 3',4'-metilenodioxi, seguida de O-metilação (52) (53). A desmetilação da porção 3', 4'-metilenodioxi é geralmente mediada por CYP2D6 e CYP2C19, enquanto a O-metilação é mediada pela Catecol O-metil transferase (COMT) (54) (53).

Posteriormente, os metabolitos obtidos a partir destas vias são geralmente metabolizados pelas reações de fase II, como glucuronização ou sulfatação, conforme será abordado posteriormente (54).

A Figura 15 compila as vias metabólicas até aqui referidas (53).

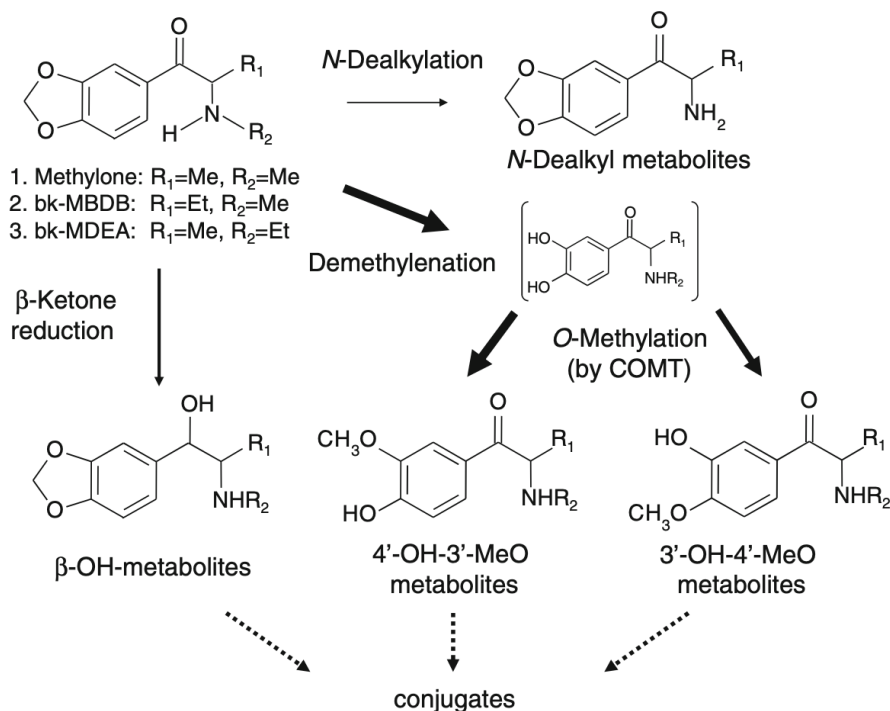


Figura 15. Principais reações metabólicas da fase I dos derivados 3,4-metilenodioxo-N-alkilados. Exemplo ilustrado da β k-MDEA (etilona) e β k-MBDB (butilona) (53).

2.3.3.1.4 O-desmetilação e hidroxilação seguida de desidrogenação

Para os derivados de α -PPP (α -pirrolidinopropiofenona), geralmente ocorre a reação de hidroxilação na posição 2''-N-pirrolidina. O grupo anel de pirrolidina é posteriormente metabolizado por desidrogenação em γ -lactama (55) (56). Finalmente, para os derivados 3,4-metilenodioxo-N-alkilados, o anel 3,4-metilenodioxo é metabolizado da mesma forma que os derivados 3,4-metilenodioxo-N-alkilados (57).

A Figura 16 esquematiza as reações metabólicas da fase I para os derivados de α -PPP e derivados 3,4-metilenodioxo-N-alkilados (56).

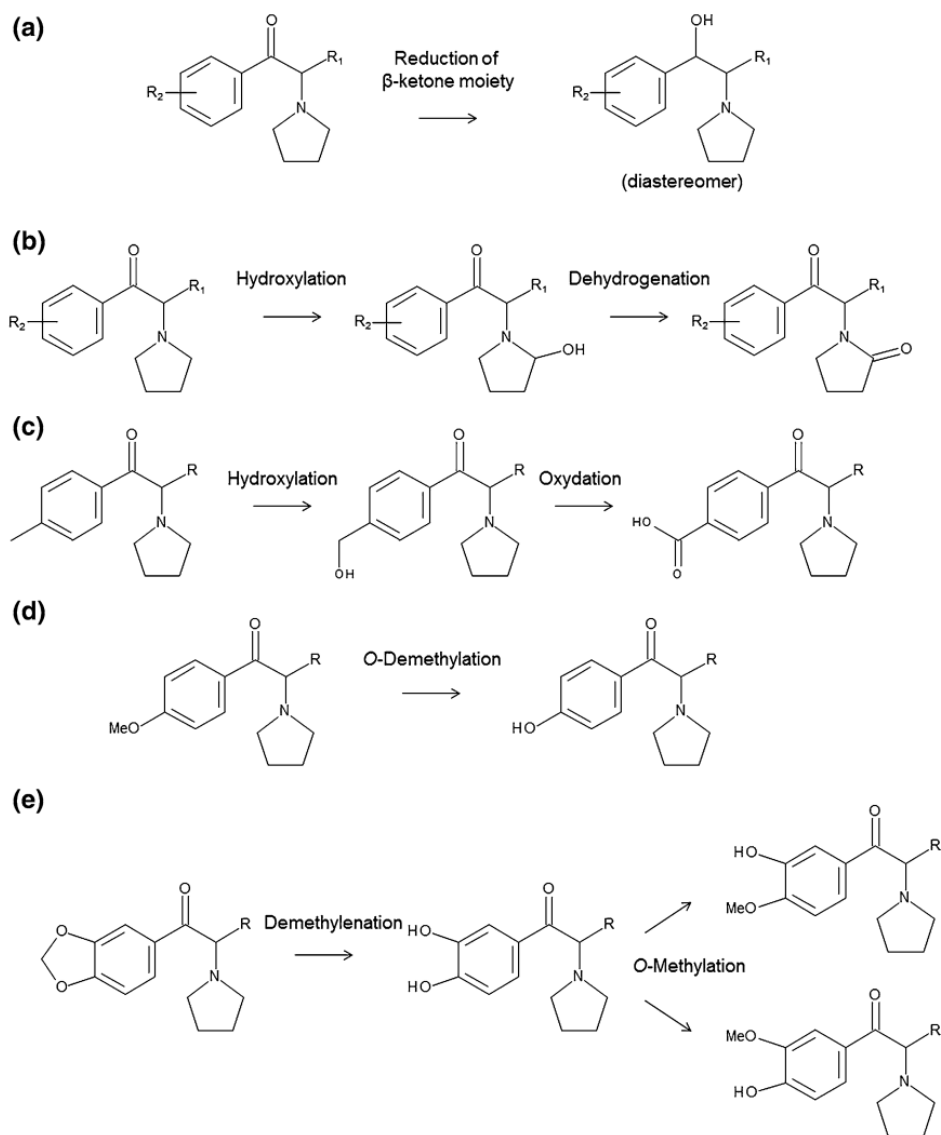


Figura 16. Principais reações metabólicas da fase I dos derivados de α -PPP (α -pirrolidinopropiofenona): a) redução do grupo β -cetona, b) hidroxilação seguida pela desidrogenação do anel de pirrolidina com formação da γ -lactama (2''-oxo), c) hidroxilação seguida da oxidação do grupo 4'-metilo com formação do ácido carboxílico, d) O-desmetilação do grupo 4'-metoxilo e) desmetilação seguida por O-metilação do grupo 3',4'- metilenodioxí (56).

No entanto, o metabolismo da nafirona e α -PVT não foi aqui abordado, uma vez que as suas estruturas básicas são diferentes dos derivados de α -PPP.

2.3.3.2 Metabolismo de Fase II

Tal como sucede com os derivados de anfetamina, os metabolitos gerados nas reações de fase I podem também sofrer metabolismo de fase II. Metabolitos gerados pela redução do grupo carbonilo na posição β podem igualmente sofrer reações de glucoronidação ou sulfatação (58).

Existem evidências de que a catinona sintética inalterada pode sofrer metabolismo de fase II, especialmente glucoronidação (58) (52). Esta transformação é devida ao tautomerismo ceto-enólico, conforme mostrado na Figura 17. Ou seja, a hidrólise enzimática usando enzimas glucuronidase/sulfatase de amostras biológicas, como a urina, pode aumentar a concentração da catinona sintética inalterada (58) (52).

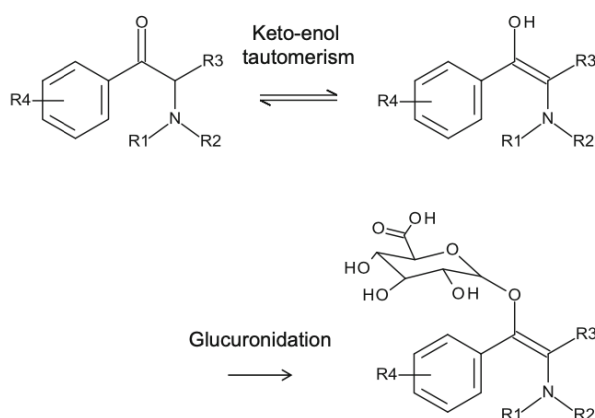


Figura 17. Glucoronidação da catinona sintética inalterada via tautomerismo ceto-enólico (46).

2.4 Propriedades farmacológicas

Apesar de existirem diversos estudos *in vitro* e *in vivo* em animais e humanos sobre o metabolismo das catinonas sintéticas, são escassos os estudos na área da farmacocinética e farmacodinâmica destas substâncias em humanos (59). Com efeito, não existem estudos controlados da farmacocinética das catinonas sintéticas *in vivo* em humanos; no entanto, existem estudos que examinaram metabolitos urinários em pessoas que afirmaram ter ingerido catinonas sintéticas (59).

2.4.1 Farmacocinética

Lopez-Arnau *et al.*, 2013 realizaram um dos primeiros estudos que caracterizou o perfil farmacocinético da metilona em ratos machos Sprague-Dawley (60). Foram administradas doses de metilona de 10 mg/kg, por via intravenosa, e 15 e 30 mg/kg, por via oral (o que equivale a 158 e 315 mg, respectivamente, se administradas em humanos) (60). Para administração intravenosa, as concentrações plasmáticas máximas de metilona (5271,60 ng/mL) foram alcançadas imediatamente, com o tempo de semi-vida de eliminação de 0,95 h e um volume de distribuição de 538,68mL no estado estacionário (V_{ss}) (Tabela 6) (60). O V_{ss} grande indica que a metilona é amplamente distribuída nos tecidos e o valor Cl_p explica a semi-vida de eliminação rápida (0,95 h) (60).

Tabela 6. Principais estimativas dos parâmetros farmacocinéticos da metilona após administração I.V. (10 mg / kg) em ratos machos Sprague-Dawley (adaptado de Lopez-Arnau *et al.*, (2013)) (60).

Parâmetros	Estimativas
V_{ss} (mL)	537,68
Cl_p (mL/h)	529,18
$t_{1/2\beta}$ (h)	0,95
C_p^o (ng/mL)	5271,60

Após a administração oral, a metilona exibiu farmacocinética linear, uma vez que as concentrações plasmáticas foram diretamente proporcionais à dose administrada (60). Esta observação sugere que, nas doses atuais, os mecanismos envolvidos na distribuição da metilona não estavam saturados (60). Os valores de C_{max} foram alcançados rapidamente em 0,5 a 1 h, e diminuíram para níveis indetetáveis em 24 h (60). O volume de distribuição no estado estacionário de 433,31 mL também apresentou valor alto após a administração oral, sugerindo, uma vez mais, que a metilona é amplamente distribuída nos tecidos e rapidamente eliminada com base no $t_{1/2}$ oral de 0,55 h (60). A biodisponibilidade absoluta da metilona foi de 78-89%, após a administração oral das duas doses, e a percentagem de ligação às proteínas foi de 30% (60). A razão entre níveis cerebrais e concentrações livres no plasma

(cérebro/plasma) obtida para a metilona no T_{max} foi de 1,42, o que demonstra o acesso ao sistema nervoso central, uma vez que os compostos com uma razão cérebro/plasma superior a 1 atravessam livremente a barreira hemato-encefálica (60). A Tabela 7 elenca as estimativas dos parâmetros farmacocinéticos da metilona após administração oral, no âmbito do estudo realizado por Lopez-Arnau *et al.*, (2013) (60).

Tabela 7. Principais estimativas dos parâmetros farmacocinéticos da metilona após administração oral em ratos Sprague-Dawley machos nas doses de 15 mg/kg e 30 mg/kg (adaptado de Lopez-Arnau *et al.*, (2013)) (60).

Parâmetros	Estimativas (dose de 15 mg/kg)	Estimativas (dose de 30 mg/kg)
$C_{max\ obs}$ (ng/mL)	1456,67	1896,00
$T_{max\ obs}$ (h)	0,50	0,97
V_{ss} (mL)	433,31	
Cl_p (mL/h)	529,52	530,96
Cl_{met} (mL/h)	154,80	154,80
$t_{1/2\beta\ app}$ (h)	0,55	0,55
$t_{1/2abs\ app}$ (h)	2,15	3,14
$V_{max\ obs}$ (μ g/h)	414,30	414,30
K_m (μ /ml)	2,68	2,68

Os mesmos autores estudaram a farmacocinética da mefedrona em ratos, após administração intravenosa de 10 mg/kg e por via oral 30 e 60 mg/kg, (o que equivale a 336 e 672 mg, respetivamente, se administradas em humanos). (61). Após administração intravenosa, o valor elevado do V_{ss} indica que a mefedrona, tal como sucede com a metilona, é amplamente distribuída nos tecidos (61). A concentração plasmática máxima de 7221 ng/mL foi alcançada imediatamente após a administração e passadas 4h não era quase detetável. Após administração intravenosa, o $t_{1/2}$ de eliminação da mefedrona foi bem mais curto (0,37h) do que o $t_{1/2}$ de eliminação da metilona (0,95h), pese embora não se distancia do $t_{1/2}$ de eliminação da mefedrona administrada por via oral (0,55h) (60) (61).

A farmacocinética não linear após administração oral descrita no referido estudo permite identificar diferentes valores de V_{max} e K_m , sugerindo que as vias envolvidas na depuração metabólica podem ser quantitativa e/ou qualitativamente diferentes, dependendo da dose administrada (61). Como a depuração metabólica diminuiu de 77% (com a dose de 30 mg/kg) para 20% (com a dose de 60 mg/kg), e tendo em consideração a presença de metabolitos da fase I no plasma, sugere-se, como possível, uma saturação das enzimas hepáticas (61). Tal conclusão está de acordo com a baixa biodisponibilidade absoluta da mefedrona, de cerca de 10% (61). Para além disso, foi demonstrada uma percentagem de ligação às proteínas 21,59% e uma razão de concentração cérebro/plasma de 1,85, indicando que a mefedrona atravessa a barreira hemato-encefálica (61). As Tabelas 8 e 9 elencam as estimativas dos parâmetros farmacocinéticos da mefedrona após administração oral e intravenosa, no âmbito do estudo realizado por Martínez-Clemente *et al.*, (2013) (61).

Tabela 8. Principais estimativas dos parâmetros farmacocinéticos da mefedrona após administração I.V. (10 mg / kg) em ratos machos Sprague-Dawley (adaptado de Martínez-Clemente *et al.*, (2013)) (61).

Parâmetros	Estimativas
V_{ss} (mL)	584,11
Cl_p (mL/h)	1694,87
$t_{1/2\beta}$ (h)	0,37
C_p^o (ng/mL)	7221,00

Tabela 9. Principais estimativas dos parâmetros farmacocinéticos da metilona após administração oral em ratos Sprague-Dawley machos nas doses de 30 mg/kg e 60 mg/kg (adaptado de Martínez-Clemente *et al.*, (2013)) (61).

Parâmetros	Estimativas (dose de 30 mg/kg)	Estimativas (dose de 60 mg/kg)
$C_{max\ obs}$ (ng/mL)	331,20	960,00
$T_{max\ obs}$ (h)	0,93	0,43

Tabela 9. (cont.) Principais estimativas dos parâmetros farmacocinéticos da metilona após administração oral em ratos Sprague-Dawley machos nas doses de 30 mg/kg e 60 mg/kg (adaptado de Martínez-Clemente *et al.*, (2013)) (61).

Parâmetros	Estimativas (dose de 30 mg/kg)	Estimativas (dose de 60 mg/kg)
Cl _{met} (mL/h)	1298,05	377,79
t _{1/2β app} (h)	0,55	0,55
T _{1/2abs app} (h)	2,15	3,14
V _{max obs} (μg/h)	116,22	8000
K _m (μ/ml)	0,09	21,17

O perfil farmacocinético *in vivo* de MDPV e dos seus metabolitos foi estudado por Anizan *et al.* (2016), mediante administração subcutânea de 0,5, 1 e 2 mg/kg de MDPV em ratos (62). Trata-se da primeira investigação de farmacocinética dos metabolitos dos derivados das catinonas, para além do composto original (62). Após administração de MDPV, a C_{max} ocorreu em 20 minutos e os valores alcançados após cada dose foram proporcionais à dose administrada (62). O metabolismo de MDPV gera dois metabolitos principais de fase I: 4-hidroxi-3-metoxipirovalerona e 3,4-dihidroxipirovalerona (62). Os autores relatam que os valores de AUC observada para o metabolito 3,4-dihidroxipirovalerona foram mais baixos, por comparação com os observados para MDPV e 4-hidroxi-3-metoxipirovalerona, confirmando, portanto, que a 3,4-dihidroxipirovalerona é o metabolito intermediário (62). As concentrações plasmáticas máximas de MDPV foram alcançadas às 0,26 horas, para dose de 0,5 mg/kg, às 0,22 horas, para dose de 1,0 mg/kg, e às 0,31 horas, para dose de 2,0 mg/kg (62). O tempo de semi-vida do MDPV (1,3-1,6h) foi mais longo por comparação com o tempo de semi-vida da metilona e mefedrona, conforme descrito acima (62). A Tabela 10 apresenta os valores em média dos parâmetros farmacocinéticos após administração subcutânea de 0,5, 1,0 e 2,0 mg/kg de MDPV, 4-hidroxi-3-metoxipirovalerona e 3,4-dihidroxipirovalerona.

Tabela 10. Valores em média dos parâmetros farmacocinéticos após administração subcutânea de 0,5, 1,0 e 2,0 mg/kg de MDPV, 4-hidroxi-3-metoxipirovalerona e 3,4-di-hidroxi-pirovalerona (adaptado de Martínez-Clemente *et al.*, 2013) (62).

	Dose (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)	AUC (min*ng/ml)	t _{1/2} (min)
MDPV	0,5	74,2	15,7	5393	97,9
	1,0	165	12,9	11 277	77,8
	2,0	271	18,6	23 163	83,8
4-OH-3-metoxipirovalerona	0,5	41,5	206	11 366	-
	1,0	87,6	189	23 585	-
	2,0	165	206	47 724	-
3,4-di-hidroxi-pirovalerona	0,5	9,9	240	3025	-
	1,0	20,01	206	6048	-
	2,0	50,6	257	15 141	-

Um outro estudo pós-morte realizado por Wyman *et al.* (2013) examinou a distribuição de MDPV em tecidos após intoxicação letal por "sais de banho". As concentrações de MDPV entre os tecidos são evidenciadas na Tabela 11 (63).

Tabela 11. Concentrações de MDPV e metilona em vários tecidos (63).

Toxicology Results for MDPV Overdose		
Source	Drugs detected (µg/mL or µg/g)	
	MDPV	Methylone
Femoral blood	0.44	
Heart blood	0.50	
Urine	>5.0	Positive
Gastric	>2.0 = 50 mL	
Bile	0.88	
Cerebrospinal fluid	0.41	
Lung	0.60	
Kidney	0.84	
Liver	0.98	
Muscle	0.56	
Spleen	0.64	
Brain		
Parietal	0.36	
Cerebellum	0.42	
Lentiform nucleus	0.30	
Frontal	0.30	
Occipital	0.42	
Medulla	0.42	
Heart	0.12	
Hair	11,660 pg/mg	1,332 pg/mg

O MDPV foi distribuído de maneira bastante uniforme entre os vários tecidos, embora os tecidos responsáveis pela desintoxicação e excreção (rim, fígado e bÍlis) exibissem concentrações mais elevadas (63). O MDPV esteve presente em todos os tecidos analisados, inclusive nos cabelos, o que indica que não se tratava de primeira exposição ao MDPV pelo falecido (63).

De acordo com Karila *et al.* (2017), o início dos efeitos da α -PVP é rápido e pode durar de 1 a 3h, mas os sintomas podem permanecer, após consumo, durante horas ou mesmo dias (64). Embora o início de ação seja rápido, o pico pode ser alcançado 10-40 minutos após administração oral, o que faz com que consumidores inexperientes possam administrar doses demasiado elevadas, aumentando, assim, o risco de sobredosagem (64).

Quesada *et al.* (2016) fez a primeira tentativa de prever o tempo de semi-vida de α -PVP, tendo-se obtido o resultado de 4,29 h. Este estudo baseou-se num só paciente e, por conseguinte, não permite extrair conclusões definitivas (65).

Rickli *et al.* (2015) e Umebachi *et al.* (2016) relataram que α -PVP foi ainda detetável no sangue 6 h após inalação e 20 h após administração retal (66) (67).

A excreção de α -PVP e α -PBP foi examinada por Namera *et al.* (2014) num indivíduo após administração intravenosa de uma dose desconhecida (68). Após a admissão hospitalar, a urina foi recolhida durante um mês, todas as manhãs, para serem examinados os perfis de excreção. As maiores concentrações urinárias detetadas de α -PVP e α -PBP foram de 1.2 e 1.6 $\mu\text{g/ml}$, respetivamente, pelo menos 32 horas após injeção (68). Utilizando os dados obtidos durante os primeiros 5 dias após injeção, o $t_{1/2}$ de eliminação estimada foi de 22 horas para α -PVP e 11 horas para α -PBP (68). O $t_{1/2}$ de eliminação estimada durante a segunda metade do período (de 6 a 10 dias após injeção) foi de 40 horas e 30 horas para α -PVP e α -PBP, respetivamente (68). Não obstante, os autores relataram que o pH urinário é um fator significativo nas taxas de excreção de substâncias semelhantes às anfetaminas, já que a urina acidificada facilita a eliminação mais rápida destes compostos (68).

2.4.2 Farmacodinâmica

A farmacodinâmica da mefedrona foi avaliada no estudo de Martínez-Clemente *et al.*, (2013), já mencionado. O efeito psicoestimulante foi medido com base no aumento da atividade locomotora em ratos (61). O efeito farmacodinâmico máximo foi observado imediatamente após administração da mefedrona (61). A administração intravenosa da mefedrona provocou um aumento significativo da atividade locomotora, que durou 120 minutos, comprovando a existência de uma relação direta entre a concentração e o efeito observado (61). O mesmo sucedeu quando da administração oral da mefedrona, que implicou um aumento significativo da atividade locomotora de maneira dose-dependente (61). Passados 60 minutos da quebra da dose de 30 mg/kg, os valores da concentração não se distanciam significativamente dos valores da concentração dos animais tratados com solução salina (61). Com administração da dose de 60 mg/kg, o efeito psicoestimulante da mefedrona perdurou por 90 min (61).

Note-se que após administração oral, os gráficos efeito vs concentração da mefedrona no plasma revelaram uma curva de histerese no sentido horário, quer na dose de 30 mg/kg, quer na dose de 60mg/kg. O mesmo foi descrito com administração de catinona (Schechter (1990)) e MDMA (Hysek *et al.* (2012)), podendo ser atribuído à uma distribuição mais rápida da substância no sangue cerebral, por comparação com a distribuição no sangue venoso (69) (70) (61).

Neste sentido, veja-se o estudo de Lopez-Arnau *et al.*, (2013), que avaliou a farmacodinâmica da metilona e demonstrou que a administração intravenosa e oral de metilona tem associado um efeito psicoestimulante (60).

Marusich *et al.* (2014) verificaram, em sinaptossomas do cérebro de rato, que α -PVP atua como potente inibidor da captação de catecolaminas, através do bloqueio dos transportadores da DA e NA, embora seja um inibidor muito fraco do transportador da 5-HT (71). Resultados semelhantes foram obtidos com células (HEK 293) de rim embrionário humano (66). O efeito estimulante da α -PVP no sistema nervoso central é igualmente mediado, pelo menos parcialmente, pela ativação indireta dos recetores D1 e D2, dado que os antagonistas de ambos os recetores reduziram a hiperatividade

associada ao α -PVP (72). Foi também registado o aumento da atividade locomotora de camundongos com a administração de α -PVP (72). Além disso, o estudo realizado por Aarde *et al.* (2015), com ratos treinados para autoadministrar α -PVP, verificou uma diminuição significativa no número de infusões em doses mais altas (73). Os autores do estudo evidenciaram que α -PVP atua como um reforçador efetivo e causa efeito bifásico na atividade locomotora (73).

Foi também demonstrado que a retirada da exposição prolongada de ratos ao MDPV tem influência no reforço psicoestimulante subjacente e nos mecanismos de recaída, tal conclusão assenta na expressão reduzida do transportador de glutamato GLT-1 no núcleo accumbens (Acc), importante componente anatómico do sistema de recompensa (74).

2.5 Métodos analíticos para identificação e quantificação das catinonas sintéticas e dos seus metabólitos

Uma variedade de técnicas analíticas é aplicada para identificar catinonas sintéticas. A cromatografia gasosa associada à espectrometria de massa (GC-MS) é o método mais comumente usado para identificação preliminar em laboratórios forenses, que deve ser apoiado por outras técnicas, designadamente, por espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), ressonância magnética nuclear (NMR) e cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa tandem (LC-MS/MS) (75). Técnicas mais sofisticadas, como cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa de alta resolução (LC-HRMS), são cada vez mais aplicadas na análise de amostras (75).

As catinonas sintéticas são analisadas em diferentes matrizes biológicas, incluindo sangue, soro, plasma, urina, cabelo, fluidos orais e tecidos corporais pós-morte (75). Os materiais biológicos são preparados para análise por diluição, precipitação, extração líquido-líquido (LLE) e extração em fase sólida (SPE), incluindo também a hidrólise enzimática especialmente para as amostras da urina, lavagem ou digestão para análise do cabelo e derivatização (75).

2.5.1 Análise materiais apreendidos

2.5.1.1 Testes presuntivos

Apesar do desenvolvimento da tecnologia instrumental, as reações colorimétricas continuam a ser uma ferramenta importante para a triagem de drogas lícitas e ilícitas (76) (75). A sua aplicabilidade é geralmente simples e rápida, podendo ser utilizadas por pessoas sem grande formação química (75). A desvantagem deste método baseia-se na sua baixa sensibilidade, interferências e vários falsos positivos (77). No entanto, as catinonas sintéticas não têm uma reação colorimétrica adequada e específica, para ser regularmente utilizadas em análise presuntiva (75). Foi demonstrado que o reagente de Marquis é adequado para a identificação preliminar de derivados de catinona metilenodioxo substituídos, enquanto que o reagente de Liebermann é apropriado para identificação da catinona, metcatinona e mefedrona (76). Ambos os testes dão origem a produtos de cor amarela intensa (76).

A espectrometria de mobilidade iónica (IMS) é considerada uma técnica analítica de escolha para detetar substâncias ilícitas em pontos de segurança em aeroportos, fronteiras e alfândegas (77) (75). A vantagem desta técnica prende-se com a sua sensibilidade às diferenças de tamanho e formas estruturais, bem como com a sua capacidade de analisar uma amostra em segundos (77). A IMS opera em dois modos: positivo e negativo; as drogas de abuso têm geralmente alta afinidade por protões, formam iões positivos e, por conseguinte, são detetadas em modo positivo (77). O desempenho da técnica de IMS foi avaliado por Joshi *et al.* (2014) para a triagem e identificação de catinonas sintéticas e compostos psicoativos associados (77). Os resultados mostraram que o IMS é uma ferramenta de triagem rápida e eficiente, detetando pelo menos uma catinona em 77% das amostras testadas (77).

A desorção de espectrometria de massa com ionização por eletrospray (DESI-MS) é uma técnica que permite a análise de compostos diretamente da superfície, reduzindo ou até eliminando a necessidade de preparação de amostras (75). A aplicação da técnica DESI-MS para a deteção presuntiva rápida e análise química de mefedrona foi apresentada por Stojanovska *et al.* (2014) (78). Uma superfície semi-porosa, politetrafluoroetileno (PTFE, Teflon) foi utilizada, por ter gerado o sinal menos

variável e alta reprodutibilidade, por comparação com outras superfícies testadas (78). A técnica de DESI-MS foi vista como seletiva: 4-MMC permaneceu detetável numa série de misturas adulteradas; e específica: 4-MMC foi distinguida de dois produtos químicos que possuem a mesma fórmula molecular (78). Enquanto que a análise quantitativa para amostras puras de mefedrona usando o DESI-MS resultou em imprecisão alta (% RSD < 38%), não sendo esta técnica, portanto, recomendada para análise quantitativa de rotina com amostras misturadas (78).

A espectrometria de massa por análise direta em tempo real (DART-MS) é o método utilizado para rastrear, de forma célere, catinonas, puras ou em misturas, permitindo a pronta identificação preliminar de vários componentes (75).

2.5.2 Identificação Preliminar por Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massa

O método de GC-MS é uma ferramenta básica de investigação usada em laboratórios de medicina legal (75). A partir deste método é possível obter espectros de massa reproduzíveis e, portanto, criar bancos de dados¹³ (bibliotecas de espectros de massa) (75). Um problema comum associado aos espectros de catinonas sintéticas reside no facto de esses produtos químicos serem novos, não estando, conseqüentemente, incluídos nas bibliotecas (75). Acresce que, devido à grande semelhança na estrutura química dos novos compostos com as substâncias controladas ou NSP previamente identificadas, existe um alto risco de ocorrer uma identificação incorreta (falso positivo), especialmente por analistas inexperientes (75).

2.5.3 Análise confirmatória por cromatografia líquida-espectrometria de massa do tipo quadrupolo-tempo de voo

A técnica de cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa com analisadores do tipo quadrupolo-tempo de voo (LC-QTOFMS) tem sido usada para a identificação de catinonas sintéticas (veja-se, por exemplo, o estudo descrito por Liu

¹³ Bibliotecas comercialmente disponível, como por exemplo, biblioteca NIST e bancos de dados de espectros de massa não comerciais, disponíveis nos sites da Internet do Grupo de Trabalho sobre Drogas (DWG) da Rede Europeia de Institutos de Polícia Científica (ENFSI) e do Grupo de Trabalho Científico de Análise de Drogas Apreendidas (SWGDRUG) (75).

et al. (2017), que recorre ao método de LC-QTOFMS na identificação e caracterização analítica de nove derivados sintéticos de catinona) (79) (75).

Os equipamentos QTOFMS permitem a realização de análises nos modos MS e MS/MS e as substâncias são geralmente ionizadas pela técnica de eletrospray (ESI) (75). Após fragmentação, os iões formados são muito característicos e, por isso, úteis na determinação de constituintes, tanto do anel aromático, como da cadeia lateral (75). O método LC-ESI-QTOFMS fornece muitos picos característicos, que são exclusivos e constituem informações úteis para a identificação de novas estruturas dos derivados das catinonas (75).

A fragmentação das catinonas também é processada pela dissociação da ligação carbono-nitrogénio. Este processo produz iões que são úteis na determinação de substituintes alquilo do átomo de nitrogénio e é predominantemente aplicado à análise de catinonas de aminas terciárias, incluindo as substâncias com o anel de pirrolidina na cadeia lateral (75).

2.5.4 Outros métodos analíticos

Outros métodos analíticos utilizados incluem a cromatografia líquida de alta eficiência com detetor por arranjo de díodos (HPLC-DAD). Trata-se de um método usado na análise de drogas apreendidas, incluindo catinonas, com os seguintes intuitos: confirmação da estrutura de uma substância identificada; determinação da localização de um substituinte no anel aromático e análise quantitativa (75). Assinalam-se como principais vantagens deste método na identificação de catinonas sintéticas: repetibilidade e estabilidade do sinal analítico; capacidade de distinguir os isómeros posicionais com diferenças na substituição do anel aromático (as formas dos espectros UV/VIS, incluindo a localização dos máximos e a intensidade relativa das bandas, dependem da posição e do tipo de substituição) (75).

O estudo de Rowe *et al.* (2017) demonstrou a possibilidade de distinguir a maioria dos dez conjuntos de isómeros posicionais estudados, utilizando a técnica de HPLC-DAD (80). Como principais desvantagens assinalam-se a instabilidade dos tempos de

retenção e a menor capacidade de separação, por comparação com GC, o que torna os picos cromatográficos em LC mais amplos, facto que limita a aplicação de HPLC-DAD no processo de identificação (75).

A técnica de FTIR é um método analítico tem como vantagem permitir a identificação dos compostos puros, uma vez que devido à complexidade dos espectros de IV são raros os casos em que dois compostos possuem espectros idênticos (75). A principal desvantagem deste método prende-se com a dificuldade de análise dos espectros IV das misturas de compostos (75).

Por fim, a espectroscopia de RMN de alta resolução consiste numa técnica básica utilizada para confirmação da estrutura dos compostos orgânicos. As limitações da aplicação de RMN na análise de catinonas sintéticas relacionam-se com a sua baixa sensibilidade e baixo poder de identificação dos componentes de misturas complexas, por comparação com os compostos puros (75).

2.5.5 Análise de catinonas sintéticas em materiais biológicos

2.5.5.1 Imunoensaios

Os imunoensaios fornecem informações sobre o conteúdo dos compostos em amostras biológicas (como sangue ou urina) e são comumente utilizados como métodos de triagem para identificação presumida de drogas de abuso; uma vez obtido um resultado positivo, são aplicados métodos de confirmação cromatográficos (75). Estes métodos não permitem a identificação de compostos específicos, baseando-se na identificação de grupos; no entanto, caracterizam-se por serem rápidos, económicos e requererem baixos volumes de amostra (59) (75). Atualmente, estão disponíveis no mercado os testes de ELISA para a deteção de catinonas, como a mefedrona, MDPV e α -PVP (59). Apesar de as estruturas de muitas das catinonas sintéticas estarem intimamente relacionadas com a estrutura da anfetamina, metanfetamina e MDMA, os imunoensaios comerciais apresentam pouca ou nenhuma reatividade cruzada para as NSP, podendo levar, nalguns casos, a falsos negativos (75). Swortwood *et al.* (2014)

demonstraram que os testes de ELISA mais comuns não são, na grande maioria dos casos, eficazes para as NSP (81).

Os testes de imunoenaios podem ser uma ferramenta útil e rápida para a análise de triagem de material biológico, mas não oferecem qualquer vantagem para análise das novas substâncias cuja reatividade cruzada não foi testada (75). Ademais, as mudanças no mercado de drogas (as catinonas sintéticas que passam a ser controladas são imediatamente substituídas por novas substâncias não controladas) fazem com que a reatividade cruzada para muitos novos derivados da catinona permaneça desconhecida (75).

2.5.5.2 Métodos Cromatográficos

O recurso à técnica de GC-MS para determinação de catinonas sintéticas em materiais biológicos é relativamente raro, sobretudo devido à sua baixa sensibilidade, por um lado, e, por outro lado, à necessidade associada de realizar o processo de derivatização (75).

Por seu turno, o método de HPLC-DAD, não obstante não envolver a etapa de derivatização, apresenta-se limitado para a análise de catinonas sintéticas em material biológico, devido à baixa especificidade da detecção do arranjo de díodos (75).

Os métodos LC-MS e LC-MS/MS são utilizados com mais frequência para análise de amostras biológicas (59) (75).

2.6 Efeitos desejados, efeitos adversos e toxicidade

Conforme referido no Capítulo 2.3.2, as catinonas sintéticas aumentam os níveis extracelulares dos neurotransmissores DA, NA e 5-HT e podem ser particularmente atraentes para os indivíduos que procuram experienciar efeitos psicoativos.

Os principais efeitos “positivos” resultantes do consumo de catinonas sintéticas podem ser simpaticomiméticos, subjetivos e reforçadores. Os consumidores de catinonas sintéticas podem recorrer a diversas doses durante uma sessão para

prolongar os efeitos dessas substâncias (82). Os principais efeitos desejados pelos consumidores de metilona, mefedrona, MDPV e α -PVP encontram-se descritos na Tabela 12.

Tabela 12. Principais efeitos desejados da metilona, mefedrona, MDPV e α -PVP (adaptado de Karila *et al.* (2018)) (82).

Metilona	Mefedrona	MDPV	α -PVP
<ul style="list-style-type: none"> • Euforia • Calma • Felicidade • Pensamento acelerado • Estado de alerta • Fadiga reduzida • Aumento da atividade locomotora 	<ul style="list-style-type: none"> • Euforia intensa • Humor elevado • Autoestima elevada • Empatia • Percepção reduzida de cansaço • Concentração elevada • Estado de alerta • Desinibição • Loquacidade • Sensação de aceleração • Estimulação sexual leve 	<ul style="list-style-type: none"> • Euforia • Empatia • Humor elevado • Autoestima elevada • Aumento da libido • Estado de alerta • Concentração elevada • Excitação sexual • Aumento da motivação • Aumento da produtividade • Loquacidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de energia • Euforia • Empatia • Abertura • Aumento da libido
Shimizu <i>et al.</i> (2007)	Karila <i>et al.</i> (2015)	Stanciu <i>et al.</i> (2017)	Marusich <i>et al.</i> (2016); Zawilska e Wojcieszak (2017)

Vários autores relatam o desenvolvimento de dependência fisiológica entre consumidores regulares de catinonas sintéticas, que se manifesta em tolerância e síndrome de abstinência (82).

Para além dos efeitos referidos, o uso de catinonas sintéticas está associado a um amplo espectro de efeitos adversos (Tabela 13), de entre os quais se destacam como mais frequentes: cardíacos, psiquiátricos e neurológicos (15) (18). Em geral, os pacientes intoxicados com catinonas sintéticas tendem a ser agressivos e violentos, sofrendo, por muitas vezes de alucinações auditivas e visuais, tremores, ansiedade severa, ou até paranoia (15). Outros sinais usuais de intoxicação incluem dores de cabeça, náuseas, vômitos, palpitações e convulsões (15).

Tabela 13. Efeitos adversos associados às catinonas sintéticas (adaptado de Gonçalves *et al.* (2019)) (15).

Psiquiátricos: agitação, alucinações, ataques de ansiedade/pânico, confusão, amnésia anterógrada, psicose, comportamento agressivo, delírios
Neurológicos: tontura, perda de consciência, sonolência, anestesia/parestesia, câibras/fasciculações musculares, convulsões, dor de cabeça, ataxia, tremor, irritabilidade
Cardiovasculares: taquicardia, hipertensão arterial, dor torácica, hipotensão, bradicardia, isquemia cardíaca
Pulmonares: dispneia, hiperventilação
Gastrointestinais: náuseas /vômitos
Metabólicos: hiperglicemia, hipocalemia, outras alterações eletrolíticas
Hepáticos: coagulopatia, insuficiência hepática, hepatite, trombocitopenia
Renais: Insuficiência renal
Cutâneos: xerostomia, diaforese, palidez
Musculares: elevação da creatina cinase (CK), mialgia, rabdomiólise
Oculares: midríase, visão turva, nistagmo
Outros: febre, hipertermia

Os rins, como órgãos envolvidos no metabolismo e excreção de xenobióticos, são particularmente vulneráveis aos efeitos tóxicos primários e secundários das catinonas sintéticas. Rabdomiólise possa ser uma das principais causas que leva à insuficiência renal aguda, que geralmente é acompanhada por desidratação e hiperpirexia (5). A catinonas sintéticas podem promover espasmo arteriolar renal grave de maneira

semelhante à cocaína, resultando em hipoperfusão e isquemia renal, levando a necrose tubular aguda (83).

A hiponatremia é outra possível complicação associada ao uso de catinonas sintéticas (84) (18). É associada ao uso de MDMA, mas também ocasionalmente a intoxicações por mefedrona e metilona (85). É resultante de um aumento da secreção da hormona antidiurética mediada pela 5-HT, com a consequente diminuição da concentração de sódio no sangue (84).

A hipertermia é um efeito toxicológico associado ao consumo de diferentes derivados da catinona, incluindo mefedrona, metilona, butilona, metedrona e, particularmente, MDPV (86) (87). É uma causa significativa de mortalidade, já que a altas temperaturas pode levar à acidose metabólica, rabdomiólise, insuficiência renal, coagulação intravascular disseminada, coma e morte (86).

A mefedrona é conhecida por afetar de forma significativa e aguda as funções cardiovasculares, aumentando a frequência cardíaca, volume sistólico, débito cardíaco e contração cardíaca, de maneira dependente da dose, efeitos consistentes com a estimulação simpatomimética (88).

Os consumidores da mefedrona podem apresentar memória verbal e fluência prejudicadas, bem como défice de memória de curto prazo (89). Foi demonstrado que a exposição repetida a catinonas sintéticas produz função cognitiva prejudicada nos domínios do trabalho espacial e da memória de reconhecimento (89).

Além de disfunções neurocognitivas, vários estudos *in vitro* exibiram que as catinonas sintéticas podem exibir propriedades neurotóxicas:

- Martínez-Clemente *et al.* (2014) demonstraram o efeito citotóxico da mefedrona contra neurónios corticais isolados de embriões de camundongos (90);
- Siedlecka-Kroplewska *et al.* (2014) revelaram a capacidade da 3-fluoro-metcatinona de inibir o crescimento e induzir a paragem do ciclo celular em células HT22 do hipocampo de camundongos (91);
- Wojcieszak *et al.* (2016) demonstraram que a pirovalerona e os seus derivados reduziram a viabilidade das células do neuroblastoma humano SH-SY5Y (92);

- Existem evidências que as catinonas sintéticos induzem stresse oxidativo, autofagia e apoptose em células neuronais, apesar dos mecanismos de ação não terem sido totalmente elucidativos (93) (91).

3 Conclusões

O consumo de novas substâncias psicoativas, que remonta há vários séculos, tem aumentado significativamente nas últimas duas décadas, elevando a preocupação por parte da União Europeia e os Estados Membros que a compõem.

São inúmeras as substâncias que vão sendo alteradas química e estruturalmente e que dão lugar a novas. O poder legislativo vai tendo dificuldade em acompanhar esta evolução e limita-se a incluir na lista de drogas ilícitas algumas NSP. Em Portugal, a Portaria n.º 54/2013, de 17 de abril, que contém a lista de NSP, mantém-se inalterada.

Nas últimas décadas, a Internet surgiu como o novo mercado para as NSP, desempenhando um papel crucial no fornecimento de informações sobre aquisição, síntese e uso destas substâncias. Os consumidores recorrem cada vez mais à chamada “Deep Web”, por forma a evitar a vigilância das autoridades.

De acordo com os dados mais recentes, no final de 2020, o EMCDDA monitorizava cerca de 830 novas substâncias psicoativas, das quais 46 foram comunicadas pela primeira vez na Europa em 2020. As catinonas sintéticas representam hoje o segundo maior grupo das NSP.

As catinonas sintéticas são análogos da catinona natural, principal substância psicoativa encontrada nas folhas da Khat e são sintetizadas e modificadas pela adição de diversos substituintes em diferentes locais da molécula. Quimicamente, são classificados como β -cetonas devido à presença do grupo carbonilo na posição β da cadeia lateral alquílica, razão pela qual são muitas vezes designados de “ β -ceto anfetaminas”, dada a sua semelhança estrutural com a molécula de anfetamina. A modificação constante da estrutura química das catinonas sintéticas permite que os

fabricantes estejam um passo à frente do poder legislativo, para além de dificultar, significativamente, a deteção destas substâncias e dos seus metabolitos.

Na sua maioria, as catinonas sintéticas seguem vias semelhantes para o metabolismo, nomeadamente, metabolismo de fase I, envolvendo reações como hidroxilação ou desalquilação e metabolismo de fase II, sofrendo reações de conjugação, nas quais a substância original ou metabolitos da fase I são conjugados com certos grupos funcionais ou moléculas, como ácido glucorónico, sulfato ou grupos metilo (embora moléculas inalteradas também sejam detetadas na urina).

Apesar de existirem diversos estudos sobre o metabolismo das catinonas sintéticas, são escassos os estudos na área da farmacocinética e farmacodinâmica destas substâncias em humanos.

Uma variedade de técnicas analíticas é aplicada para identificar catinonas sintéticas, no entanto, para detectar a gama crescente de catinonas sintéticas e os seus metabolitos, é necessária uma atualização rápida dos métodos analíticos empregados em laboratórios toxicológicos.

Vários fatores sociais e económicos motivam os consumidores a abusar dos compostos psicoativos. As catinonas sintéticas exercem os seus efeitos psicoestimulantes e simpaticomiméticos por interação com os transportadores de membrana das monoaminas, o que leva a um aumento das concentrações sinápticas da DA, NA e 5-HT, resultando em efeitos como euforia intensa, aumento da libido, estado de alerta, loquacidades, desinibição, empatia e aumento de energia.

As catinonas sintéticas exercem inúmeros efeitos tóxicos em humanos, alguns deles fatais, bem como apresentam um potencial aditivo forte.

Em suma, o controlo da produção, distribuição e consumo de catinonas sintéticas necessita de ser aprofundado. A identificação de catinonas sintéticas que vão sendo criadas tem de ser mais célere, seguindo-se-lhe a inclusão destas na lista das drogas ilícitas.

A sensibilização das populações para os riscos inerentes ao consumo de catinonas sintéticas é importante e não deve ser desvalorizada, mas o efetivo combate ao consumo deste tipo de substâncias só é conseguido com a atualização das listas da

chamada de Lei de Combate à Droga, quando os efeitos adversos são mais prejudiciais para a saúde pública e com inclusão das catinonas sintéticas na lista da NSP (Decreto-Lei n.º 54/2013 de 17 de abril), quando os efeitos sendo graves, a sua gravidade apenas exige que a punição seja feita por contraordenação e não crime. Adicionalmente, poderá ser ponderada a legalização de catinonas sintéticas com efeitos adversos menos graves, para os casos em que não se justifique a punição criminal ou contraordenacional.

Todo este enquadramento legislativo só será eficaz com a dotação de meios que permita a efetiva proibição da produção, distribuição e consumo de catinonas sintéticas.

Referências Bibliográficas

1. Baumann MH, Solis E, Watterson LR, Marusich JA, Fantegrossi WE, Wiley JL. Baths salts, spice, and related designer drugs: The science behind the headlines. *J Neurosci*. 2014;34(46):15150–8.
2. Riley AL, Nelson KH, To P, López-Arnau R, Xu P, Wang D, et al. Abuse potential and toxicity of the synthetic cathinones (i.e., “Bath salts”). *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2020;110(June):150–73.
3. UNODC. New psychoactive substance. 2020;1-4. Available from: https://www.unodc.org/documents/scientific/NPS-Leaflet_WEB_2020.pdf
4. Vogtsberger KN. Designer drugs. *Tex Med*. 1989;85(7):30–2.
5. Pieprzyca E, Skowronek R, Nižnanský L, Czekaj P. Synthetic cathinones – From natural plant stimulant to new drug of abuse. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2020;875:1730-12.
6. EMCDDA. EMCDDA operating guidelines for the risk assessment of new psychoactive substances. 2006;1-27. Available from: [https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13482/Risk Assessment guidelines.pdf](https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13482/Risk_Assessment_guidelines.pdf)
7. Dolengevich-Segal H, Rodríguez-Salgado B, Gómez-Arnau J, Sánchez-Mateos D. An approach to the new psychoactive drugs phenomenon. *Salud Ment*. 2017;40(2):71–82.

8. Araújo AM, Valente MJ, Carvalho M, Dias da Silva D, Gaspar H, Carvalho F, et al. Raising awareness of new psychoactive substances: chemical analysis and in vitro toxicity screening of 'legal high' packages containing synthetic cathinones. *Arch Toxicol.* 2015;89(5):757–71.
9. EMCDDA. New psychoactive substances: global markets, global threats and the COVID-19 pandemic. An update from the EU Early Warning System. 2020;1-27. Available from: https://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communication/new-psychoactive-substances-global-markets-global-threats-and-covid-19-pandemic_en
10. UNODC. Understanding the synthetic drug market: the NPS factor. *Glob Smart Updat.* 2018;1–12. Available from: https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_Smart_Update_2018_Vol_19.pdf
11. Shafi A, Berry AJ, Sumnall H, Wood DM, Tracy DK. New psychoactive substances: a review and updates. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2020;10:204512532096719.
12. OEDT. Relatório Europeu sobre drogas 2021: tendências e evoluções. 2021;1–55. Available from: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13838/2021.2256_PT_03.pdf
13. Miliano C, Serpelloni G, Rimondo C, Mereu M, Marti M, De Luca MA. Neuropharmacology of New psychoactive substances (NPS): Focus on the rewarding and reinforcing properties of cannabimimetics and amphetamine-like stimulants. *Front Neurosci.* 2016;10(APR):1–21.
14. Tracy DK, Wood DM, Baumeister D. Novel psychoactive substances: Types, mechanisms of action, and effects. *BMJ.* 2017;356:1–7.
15. Gonçalves JL, Alves VL, Aguiar J, Teixeira HM, Câmara JS. Synthetic

- cathinones: an evolving class of new psychoactive substances. *Crit Rev Toxicol* [Internet]. 2019;49(7):549–66.
16. Al-Motarreb A, Baker K, Broadley KJ. Khat: Pharmacological and medical aspects and its social use in Yemen. *Phyther Res*. 2002;16(5):403–13.
 17. Balint EE, Falkay G, Balint GA. Khat - A controversial plant. *Wien Klin Wochenschr*. 2009;121(19–20):604–14.
 18. Valente MJ, Guedes De Pinho P, De Lourdes Bastos M, Carvalho F, Carvalho M. Khat and synthetic cathinones: A review. *Arch Toxicol*. 2014;88(1):15–45.
 19. Abebe W. Khat: A Substance of Growing Abuse with Adverse Drug Interaction Risks. *J Natl Med Assoc* [Internet]. 2018;110(6):624–34.
 20. German CL, Fleckenstein AE, Hanson GR. Bath salts and synthetic cathinones: An emerging designer drug phenomenon. *Life Sci* [Internet]. 2014;97(1):2–8.
 21. Iversen L. Consideration of the cathinones. *Advis Counc Misuse Drugs*. 2010;1–50.
 22. Kelly JP. Cathinone derivatives: A review of their chemistry, pharmacology and toxicology. *Drug Test Anal*. 2011;3(7–8):439–53.
 23. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Europol. EU Drug Markets Report 2019;1-258. Available from: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/12078/20192630_TD0319332ENN_PDF.pdf
 24. EMCDDA. EMCDDA initial report on the new psychoactive substance 1-(3-chlorophenyl)-2-(methylamino)propan-1-one(3-chloromethcathinone, 3-CMC). 2006; 1–34. Available from: <https://www.consilium.europa.eu/en/documents-publications/public-register/public-register-search/results/?WordsInSubject=3-cmc&WordsInText=&DocumentNumber=&InterinstitutionalFiles=&Documen>

tDateFrom=&DocumentDateTo=&MeetingDateFrom=&MeetingDateTo=&DocumentLanguage=EN&OrderBy=DOCUMENT_DATE+DESC&ctl00%24ctl00%24cpMain%24cpMain%24btnSubmit=.

25. Wood DM, Hunter L, Measham F, Dargan PI. Limited use of novel psychoactive substances in South London nightclubs. *Qjm*. 2012;105(10):959–64.
26. Ribeiro E, Magalhães T, Dinis-Oliveira RJ. Mefedrona, a nova droga de abuso: Farmacocinética, farmacodinâmica e implicações clínicas e forenses. *Acta Med Port*. 2012;25(2):111–7.
27. Zawilska JB, Wojcieszak J. Designer cathinones-An emerging class of novel recreational drugs. *Forensic Sci Int [Internet]*. 2013;231(1–3):42–53.
28. Kavanagh P, O’Brien J, Power JD, Talbot B, Mcdermott SD. “Smoking” mephedrone: The identification of the pyrolysis products of 4-methylmethcathinone hydrochloride. *Drug Test Anal*. 2013;5(5):291–305.
29. EMCDDA. Report on the risk assessment of mephedrone in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances. Risk assessments, n°9. 2002;1-193. Available from: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/571/TDAK11001ENC_WEB-OPTIMISED_FILE_280269.pdf
30. Zawilska JB. Mephedrone and other cathinones. *Curr Opin Psychiatry*. 2014;27(4):256–62.
31. Winstock A, Mitcheson L, Ramsey J, Davies S, Puchnarewicz M, Marsden J. Mephedrone: Use, subjective effects and health risks. *Addiction*. 2011;106(11):1991–6.
32. Troya J, Martínez de Gándara A, Ryan P, Cuevas G, Pardo V. Mephedrone and chemsex: when it stops being a party and becomes a fatal problem. *Int J STD*

- AIDS. 2019;30(10):1028–30.
33. Pellegrini M, Bolino G, Vari MR, Giorgetti R, Pichini S, Busardò FP. A fatal chemsex case involving γ -butyrolactone and 4-methylethcathinone. *Drug Test Anal.* 2019;11(9):1465–70.
 34. Majchrzak M, Celiński R, Kuś P, Kowalska T, Sajewicz M. The newest cathinone derivatives as designer drugs: an analytical and toxicological review. *Forensic Toxicol.* 2018;36(1):33–50.
 35. Banks ML, Worst TJ, Rusyniak DE, Sprague JE. Synthetic cathinones (“Bath Salts”). *J Emerg Med [Internet]*. 2014;46(5):632–42.
 36. Angoa-Pérez M, Zagorac B, Winters AD, Greenberg JM, Ahmad M, Theis KR, et al. Differential effects of synthetic psychoactive cathinones and amphetamine stimulants on the gut microbiome in mice. *PLoS One.* 2020;15(1):1–18.
 37. 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.” *Toxicol Lett [Internet]*. 2012;211(2):144–9.
 38. Coppola M, Mondola R. 3,4-Methylenedioxypropylone (MDPV): Chemistry, pharmacology and toxicology of a new designer drug of abuse marketed online. *Toxicol Lett [Internet]*. 2012;208(1):12–5.
 39. Katz DP, Bhattacharya D, Bhattacharya S, Deruiter J, Clark CR, Suppiramaniam V, et al. Synthetic cathinones: “A khat and mouse game.” *Toxicol Lett [Internet]*. 2014;229(2):349–56.
 40. Watterson LR, Olive MF. Synthetic Cathinones and Their Rewarding and Reinforcing Effects in Rodents. *Adv Neurosci.* 2014;2014:1–9.
 41. Barkin I V., Demin VG. Periodic motions of a rigid body with a fixed point in a

- Newtonian field. PMM vol. 41, n^o 1, 1977, pp. 182-185. J Appl Math Mech. 1977;41(1):171–5.
42. Simmler LD, Buser TA, Donzelli M, Schramm Y, Dieu LH, Huwyler J, et al. Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro. Br J Pharmacol. 2013;168(2):458–70.
 43. Tyrkko E, Andersson M, Kronstrand R. The toxicology of new psychoactive substances: Synthetic cathinones and phenylethylamines. Ther Drug Monit. 2016;38(2):190–216.
 44. Calinski DM, Kisor DF, Sprague JE. A review of the influence of functional group modifications to the core scaffold of synthetic cathinones on drug pharmacokinetics. Psychopharmacology (Berl). 2019;236(3):881–90.
 45. Peters FT, Meyer MR. In vitro approaches to studying the metabolism of new psychoactive compounds. Drug Test Anal. 2011;3(7–8):483–95.
 46. Zaitsu K. Metabolism of Synthetic Cathinones. In: Jolanta B. Zawilska, editor. Synthetic Cathinones Novel Addictive and Stimulatory Psychoactive Substances [Internet]. Poland: Springer International Publishing; 2018. Chapter 5. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-3-319-78707-7>.
 47. Brenneisen R, Geisshüsler S, Schorno X. Metabolism of cathinone to (–)-norephedrine and (–)-norpseudoephedrine. J Pharm Pharmacol. 1986;38(4):298–300.
 48. Toennes SW, Kauert GF. Excretion and detection of cathinone, cathine, and phenylpropanolamine in urine after kath chewing. Clin Chem. 2002;48(10):1715–9.
 49. Ii DMP, Fii P, Dmcs AW, Iv DMP, Glc T, Vi DMP. SHORT COMMUNICATIONS The stereoselective metabolism of diethylpropion.

- 1984;35(3):529–32.
50. Paul, BD, Cole K. Cathinone (Khat) and methcathinone (CAT) in urine specimens: A gas chromatographic-mass spectrometric detection procedure. *J Anal Toxicol.* 2001;25(7):525–30.
 51. Meyer MR, Wilhelm J, Peters FT, Maurer HH. 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. *Anal Bioanal Chem.* 2010;397(3):1225–33.
 52. Kamata HT, Shima N, Zaitso K, Kamata T, Miki A, Nishikawa M, et al. Metabolism of the recently encountered designer drug, methylone, in humans and rats. *Xenobiotica.* 2006;36(8):709–23.
 53. Zaitso K, Katagi M, Tatsuno M, Sato T, Tsuchihashi H, Suzuki K. Recently abused β -keto derivatives of 3,4- methylenedioxyphenylalkylamines: A review of their metabolisms and toxicological analysis. *Forensic Toxicol.* 2011;29(2):73–84.
 54. Meyer MR, Peters FT, Maurer HH. The role of human hepatic cytochrome P450 isozymes in the metabolism of racemic 3,4-methylenedioxyethylamphetamine and its single enantiomers. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(6):1152–6.
 55. Sauer C, Peters FT, Haas C, Meyer MR, Fritschi G, Maurera HH. New designer drug α -pyrrolidinovalerophenone (PVP): Studies on its metabolism and toxicological detection in rat urine using gas chromatographic/mass spectrometric techniques. *J Mass Spectrom.* 2009;44(6):952–64.
 56. Zaitso K, Katagi M, Tsuchihashi H, Ishii A. Recently abused synthetic cathinones, α -pyrrolidinophenone derivatives: A review of their pharmacology, acute toxicity, and metabolism. *Forensic Toxicol.* 2014;32(1):1–8.

57. Meyer MR, Du P, Schuster F, Maurer HH. Studies on the metabolism of the α -pyrrolidinophenone designer drug methylenedioxy-pyrovalerone (MDPV) in rat and human urine and human liver microsomes using GC-MS and LC-high-resolution MS and its detectability in urine by GC-MS. *J Mass Spectrom.* 2010;45(12):1426–42.
58. Zaitso K, Katagi M, Kamata HT, Kamata T, Shima N, Miki A, et al. Determination of the metabolites of the new designer drugs bk-MBDB and bk-MDEA in human urine. *Forensic Sci Int.* 2009;188(1–3):131–9.
59. Ellefsen KN, Concheiro M, Huestis MA. Synthetic cathinone pharmacokinetics, analytical methods, and toxicological findings from human performance and postmortem cases. *Drug Metab Rev.* 2016;48(2):237–65.
60. López-Arnau R, Martínez-Clemente J, Carbó M, Pubill D, Escubedo E, Camarasa J. An integrated pharmacokinetic and pharmacodynamic study of a new drug of abuse, methylone, a synthetic cathinone sold as “bath salts.” *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry [Internet].* 2013;45:64–72.
61. Martínez-Clemente J, López-Arnau R, Carbó M, Pubill D, Camarasa J, Escubedo E. Mephedrone pharmacokinetics after intravenous and oral administration in rats: Relation to pharmacodynamics. *Psychopharmacology (Berl).* 2013;229(2):295–306.
62. Anizan S, Concheiro M, Lehner KR, Bukhari MO, Suzuki M, Rice KC, et al. Linear pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxy-pyrovalerone (MDPV) and its metabolites in the rat: Relationship to pharmacodynamic effects. *Addict Biol.* 2016;21(2):339–47.
63. Wyman JF, Lavins ES, Engelhart D, Armstrong EJ, Snell KD, Boggs PD, et al. Postmortem tissue distribution of MDPV following lethal intoxication by “bath salts.” *J Anal Toxicol.* 2013;37(3):182–5.

64. Karila L, Lafaye G, Scocard A, Cottencin O, Benyamina A. MDPV and α -PVP use in humans: The twisted sisters. *Neuropharmacology* [Internet]. 2018;134:65–72.
65. Quesada L, Gomila I, Yates C, Barcelo C, Puiguriguer J, Barcelo B. Elimination half-life of alpha-pyrrolidinovalerophenone in an acute non-fatal intoxication. *Clin Toxicol*. 2016;54(6):531–2.
66. Rickli A, Hoener MC, Liechti ME. Monoamine transporter and receptor interaction profiles of novel psychoactive substances: Para-halogenated amphetamines and pyrovalerone cathinones. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2015;25(3):365–76.
67. Umebachi R, Aoki H, Sugita M, Taira T, Wakai S, Saito T, et al. Clinical characteristics of α -pyrrolidinovalerophenone (α -PVP) poisoning. *Clin Toxicol*. 2016;54(7):563–7.
68. Namera A, Konuma K, Kawamura M, Saito T, Nakamoto A, Yahata M, et al. Time-course profile of urinary excretion of intravenously administered α -pyrrolidinovalerophenone and α -pyrrolidinobutiophenone in a human. *Forensic Toxicol*. 2014;32(1):68–74.
69. Schechter MD. Rats become acutely tolerant to cathine after amphetamine or cathinone administration. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990;101(1):126–31.
70. Hysek CM, Brugger R, Simmler LD, Bruggisser M, Donzelli M, Grouzmann E, et al. Effects of the α 2-adrenergic agonist clonidine on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in healthy volunteers. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;340(2):286–94.
71. Nóbrega L, Dinis-Oliveira RJ. The synthetic cathinone α -pyrrolidinovalerophenone (α -PVP): pharmacokinetic and pharmacodynamic clinical and forensic aspects. *Drug Metab Rev* [Internet]. 2018;50(2):125–39.

72. Marusich JA, Antonazzo KR, Wiley JL, Blough BE, Partilla JS, Baumann MH. Pharmacology of novel synthetic stimulants structurally related to the “bath salts” constituent 3,4-methylenedioxypropylamphetamine (MDPV). *Neuropharmacology* [Internet]. 2014;87:206–13.
73. Aarde SM, Creehan KM, Vandewater SA, Dickerson TJ, Taffe MA. In vivo potency and efficacy of the novel cathinone α -pyrrolidinopentiophenone and 3,4-methylenedioxypropylamphetamine: Self-administration and locomotor stimulation in male rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(16):3045–55.
74. Gregg RA, Hicks C, Nayak SU, Tallarida CS, Nucero P, Smith GR, et al. Synthetic cathinone MDPV downregulates glutamate transporter subtype I (GLT-1) and produces rewarding and locomotor-activating effects that are reduced by a GLT-1 activator. *Neuropharmacology* [Internet]. 2016;108:111–9.
75. Zuba D, Adamowicz P. Analytical Methods Used for Identification and Determination of Synthetic Cathinones and Their Metabolites. In: Jolanta B. Zawilska, editor. *Synthetic Cathinones Novel Addictive and Stimulatory Psychoactive Substances* [Internet]. Poland: Springer International Publishing; 2018. Chapter 4. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-3-319-78707-7>.
76. Toole KE, Fu S, Shimmom RG, Kraymen N, Taflaga S. Color Tests for the Preliminary Identification of Methcathinone and Analogues of Methcathinone. *Microgram J*. 2007;9(1):27–32.
77. Joshi M, Cetroni B, Camacho A, Krueger C, Midey AJ. Analysis of synthetic cathinones and associated psychoactive substances by ion mobility spectrometry. *Forensic Sci Int* [Internet]. 2014;244:196–206.
78. Stojanovska N, Tahtouh M, Kelly T, Beavis A, Fu S. Presumptive analysis of 4-methylmethcathinone (mephedrone) using Desorption Electrospray Ionisation - Mass Spectrometry (DESI-MS). *Aust J Forensic Sci*. 2014;46(4):411–23.

79. Liu C, Jia W, Li T, Hua Z, Qian Z. Identification and analytical characterization of nine synthetic cathinone derivatives N-ethylhexedrone, 4-Cl-pentedrone, 4-Cl- α -EAPP, propylone, N-ethylnorpentylone, 6-MeO-bk-MDMA, α -PiHP, 4-Cl- α -PHP, and 4-F- α -PHP. *Drug Test Anal.* 2017;9(8):1162–71.
80. Rowe WF, Marginean I, Carnes S, Lurie IS. The role of diode array ultraviolet detection for the identification of synthetic cathinones. *Drug Test Anal.* 2017;9(10):1512–21.
81. Swortwood MJ, Hearn WL, Decaprio AP. Cross-reactivity of designer drugs, including cathinone derivatives, in commercial enzyme-linked immunosorbent assays. *Drug Test Anal.* 2014;6(7–8):716–27.
82. Karila L, Billieux J, Benyamina A, Lançon C, Cottencin O. The effects and risks associated to mephedrone and methyldrone in humans. In: Jolanta B. Zawilska, editor. *Synthetic Cathinones Novel Addictive and Stimulatory Psychoactive Substances* [Internet]. Poland: Springer International Publishing; 2018. Chapter 10. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-3-319-78707-7>.
83. Adebamiro A, Perazella MA. Recurrent acute kidney injury following bath salts intoxication. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2012;59(2):273–5.
84. Wood DM, Davies S, Greene SL, Button J, Holt DW, Ramsey J, et al. Case series of individuals with analytically confirmed acute mephedrone toxicity. *Clin Toxicol.* 2010;48(9):924–7.
85. Karila L, Benyamina A. The Effects and Risks Associated with Synthetic Cathinones Use in Humans [Internet]. Springer International Publishing; 2018. 191–202 p.
86. Garrett G, Sweeney M. The serotonin syndrome as a result of mephedrone

- toxicity. *BMJ Case Rep.* 2010;9–10.
87. Borek HA, Holstege CP. Hyperthermia and multiorgan failure after abuse of “bath salts” containing 3,4-methylenedioxypyrovalerone. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2012;60(1):103–5.
 88. Meng H, Cao J, Kang J, Ying X, Ji J, Reynolds W, et al. Mephedrone, a new designer drug of abuse, produces acute hemodynamic effects in the rat. *Toxicol Lett* [Internet]. 2012;208(1):62–8.
 89. Homman L, Seglert J, Morgan MJ. An observational study on the sub-acute effects of mephedrone on mood, cognition, sleep and physical problems in regular mephedrone users. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(9):2609–18.
 90. Martínez-Clemente J, López-Arnau R, Abad S, Pubill D, Escubedo E, Camarasa J. Dose and time-dependent selective neurotoxicity induced by mephedrone in mice. *PLoS One*. 2014;9(6).
 91. Siedlecka-Kroplewska K, Wrońska A, Stasiłojć G, Kmiec Z. The Designer Drug 3-Fluoromethcathinone Induces Oxidative Stress and Activates Autophagy in HT22 Neuronal Cells. *Neurotox Res*. 2018;34(3):388–400.
 92. Wojcieszak J, Andrzejczak D, Woldan-Tambor A, Zawilska JB. Cytotoxic Activity of Pyrovalerone Derivatives, an Emerging Group of Psychostimulant Designer Cathinones. *Neurotox Res*. 2016;30(2):239–50.
 93. Matsunaga T, Morikawa Y, Kamata K, Shibata A, Miyazono H, Sasajima Y, et al. α -Pyrrolidinononanophenone provokes apoptosis of neuronal cells through alterations in antioxidant properties. *Toxicology* [Internet]. 2017;386(April):93–102.
 94. Administration USD of JDE. Synthetic Cathinones - DEA Request for Information. System. 2011;(Mdmc):1–29.