

Mefedrona, a Nova Droga de Abuso: Farmacocinética, Farmacodinâmica e Implicações Clínicas e Forenses



Mephedrone, the New Designer Drug of Abuse: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical and Forensic Issues

Emanuel RIBEIRO, Teresa MAGALHÃES, Ricardo Jorge DINIS-OLIVEIRA
Acta Med Port 2012 Mar-Apr;25(2):111-117

RESUMO

A mefedrona é um derivado semissintético da catinona usada como droga de abuso. Semelhante às anfetaminas, quer na estrutura química, quer nos sinais e sintomas clínicos associados, tem ganho popularidade desde 2007, sendo já a sexta droga mais consumida no Reino Unido. Pode ser facilmente comprada na internet ou em *smart shops*, onde é publicitada como fertilizante para plantas e sais de banho, apesar de não estar provada a sua eficácia como tal. O presente artigo tem como objetivo proceder à revisão do estado da arte relativo à mefedrona, nomeadamente no que diz respeito à sua estrutura química, formas de apresentação, farmacocinética, farmacodinâmica, intoxicação aguda, diagnóstico e terapêutica das intoxicações.

Os principais sintomas pelos quais a mefedrona é procurada são a euforia, desinibição social, empatia e aumento da libido. No entanto, o seu consumo está associado a vários efeitos adversos a nível cardiovascular, gastrointestinal, neurológico, psiquiátrico, geniturinário, entre outros. Existem também casos descritos de consumidores que desenvolveram tolerância e dependência após um consumo regular de mefedrona. No Reino Unido foram já confirmadas várias mortes diretamente relacionadas com o consumo de mefedrona. Atualmente esta droga está legalmente controlada em vários países, porém ainda pouco se sabe acerca da sua farmacocinética e farmacodinâmica. Os dados existentes sobre os efeitos da mefedrona provêm apenas de relatos de consumidores, dos profissionais de saúde que trabalham nos serviços de emergência médica e de sondagens feitas através da internet. Recentemente, Portugal, através da Lei n.º 13/2012, de 26 de março, incluiu a mefedrona na lista de substâncias controladas, pelo que se justifica conhecer melhor este xenobiótico.

ABSTRACT

Mephedrone is a semisynthetic derivative of cathinone used as a drug of abuse. Similar to amphetamine, both in chemical structure and associated signs and symptoms, has gained popularity since 2007 and it is currently the sixth most abused drug in United Kingdom. It can be easily purchased by the internet or smart shops where it is advertised as a fertilizer for plants or bath salts, although such efficacy was never proved. This article aims to review the state-of-the-art literature of mephedrone, particularly its chemical structure, forms of presentation, pharmacokinetics, pharmacodynamics, acute intoxications, diagnosis and therapy of intoxications.

Mephedrone is mainly sought for the following symptoms: euphoria, social disinhibition, empathy, and increased libido. However, its use is associated with several adverse effects on cardiovascular, gastrointestinal, neurological, psychiatric and genitourinary systems, among others. There are also reported cases of consumers who have developed tolerance and dependence after a regular abuse of mephedrone.

Several deaths in the United Kingdom have been confirmed as being directly related to the consumption of mephedrone. Currently this drug is legally controlled in many countries, but little is known about its pharmacokinetics and pharmacodynamics. Most data comes only from users and health professional's reports and internet surveys. Recently, the Portuguese Law 13/2012, 26 of March, included mephedrone in the list of controlled substances, and therefore it is important to better understand this xenobiotic.

INTRODUÇÃO

Mefedrona, também conhecida como *miau-miau*, *meow meow*, *meph*, *bubbles*, *spice E*, *M-Cat*, etc., tem adquirido popularidade desde 2007 como uma nova droga recreativa em consequência das suas propriedades psicoestimulantes.¹⁻⁵ É um derivado semissintético da catinona, um alcalóide estruturalmente relacionado com as anfetaminas presente nas folhas e ramos frescos do arbusto africano *Catha edulis* (Khat). A mefedrona é o derivado da catinona mais frequentemente consumido e foi considerada a sexta droga mais popular entre consumidores no Reino Unido, depois

do tabaco, álcool, cannabis, 3,4-metilenodioximetanfetamina (*ecstasy*) e cocaína.²

Vários fatores podem explicar o aumento súbito do consumo de mefedrona:⁶⁻¹⁰

- Baixo custo;
- Efeitos psicoestimulantes semelhantes aos da *ecstasy* e cocaína;
- Não estar sujeita a controlo legal em alguns países, ao contrário de outras drogas de abuso, nomeadamente da cocaína e anfetaminas;

E.R.: Departamento de Medicina Legal e Ciências Forenses, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. Porto. Portugal.

T.M.: Departamento de Medicina Legal e Ciências Forenses, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto & Delegação do Norte do Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses, I.P. Porto. Portugal

R.J.D.-O.: Departamento de Medicina Legal e Ciências Forenses, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. Porto. & Departamento de Ciências, Instituto Superior de Ciências da Saúde Norte, CESPU, CRL. Gandra. Portugal.

Recebido: 29 de Novembro de 2011 - Aceite: 28 de Maio de 2012 | Copyright © Ordem dos Médicos 2012

- d) Facilidade de compra em *websites*, *smart shops*, discotecas e bares noturnos ou mesmo na rua. Publicitada como fertilizante para plantas (tipicamente na Europa), sais de banho (tipicamente nos Estados Unidos), químico para investigação e a advertência de que não é indicada para consumo humano, são meios utilizados que visam dificultar a ação das autoridades judiciais.^{2,4,7,8} É raramente comercializada como *legal high* (substância psicoativa lícita);
- e) Ser vendida na internet com uma pureza superior a 99%, em oposição à diminuição do grau de pureza que se tem verificado com a *ecstasy* e cocaína.

Pela crescente popularidade, bem como pela ocorrência de mortes suspeitas de estarem relacionadas com o seu consumo, atualmente esta substância está legalmente controlada no Reino Unido (desde abril de 2010), Dinamarca, Estónia, Alemanha, França, Croácia, Noruega, Suécia, Finlândia, Holanda, Roménia, Irlanda, Canada e Israel.^{4,7,11} No Reino Unido, país da Europa onde a mefedrona apresenta maior popularidade, até outubro de 2010 foram identificados 60 casos fatais com suspeita de estarem relacionados com o consumo de mefedrona.²

Em Portugal, a Lei n.º 13/2012 de 26 de março (Artigo 2.º), que altera pela décima nona vez o Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro, incluiu a mefedrona na lista de substâncias controladas.¹²

O presente trabalho tem como objetivo rever o estado da arte da mefedrona, nomeadamente no que diz respeito à sua estrutura química, formas de apresentação, farmacocinética, farmacodinâmica, intoxicação aguda, diagnóstico e terapêutica das intoxicações. A pesquisa bibliográfica foi efetuada na PubMed, utilizando a palavra *mephedrone*, tendo-se obtido 109 artigos até maio de 2012. Foi também recolhida informação (até à mesma data) em *websites* governamentais e jornalísticos, utilizando o motor de busca Google.

Estrutura química e formas de apresentação

A catinona é estruturalmente semelhante à anfetamina, diferindo desta pela presença de um grupo cetónico no carbono β (Fig. 1). É, por isso, considerada uma β-cetoanfetamina e designada muitas vezes como anfetamina natural.^{2,6,10}

Todos os derivados da catinona, também designados catinonas, apresentam o grupo β-ceto na sua estrutura química e, como são substâncias produzidas maioritariamente de forma sintética, são muitas vezes referidas como *beta-keto (bk) designer drugs*.² As catinonas são estruturalmente semelhantes às anfetaminas e seus derivados: a metilona é análoga da *ecstasy*, a metcatinona da metanfetamina (*crystal meth*) e a catinona da anfetamina.¹³ A mefedrona é análoga da 4-metilmetanfetamina, a qual não é normalmente alvo de abuso.^{10,13}

A mefedrona deriva da catinona por metilação do grupo amina, originando a metcatinona, e posterior metilação do carbono 4 do anel benzénico⁶ (Fig. 1).

Respeitando as regras da International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), o nome químico da mefedrona é (RS)-2-(metilamina)-1-(4-metilfenil)propano-1-ona, à qual corresponde a fórmula molecular C₁₁H₁₅NO.^{2,8} Existem várias outras designações, donde se destaca pela maior prevalência com que são referidas na literatura a 4-metilmetcatinona e 4-MMC.

A catinona e seus derivados existem sob a forma de 2 enantiómeros (S e R) e são vendidos geralmente na forma de mistura racémica. No que concerne à catinona o enantiómero S é o mais potente e pensa-se que o mesmo se verifique com os seus derivados, incluindo a mefedrona.^{2,6,10}

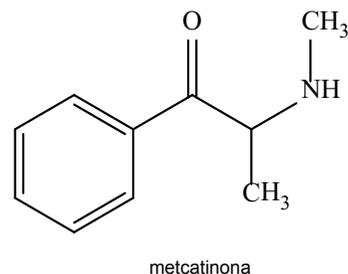
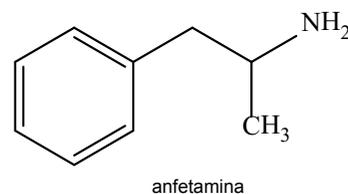
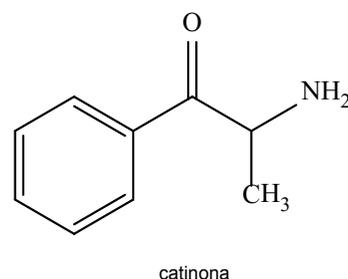
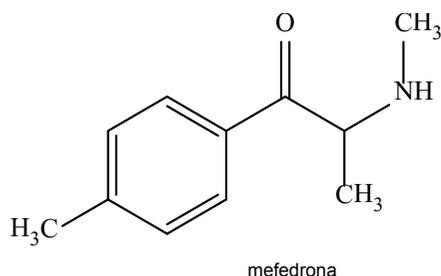


Fig. 1 – Estruturas químicas da mefedrona, catinona, anfetamina e metcatinona.

Tabela 1 – Propriedades físico-químicas da mefedrona.¹⁴

Propriedades físico-químicas	
Peso molecular (C ₁₁ H ₁₅ NO)	177,2429 g/mol
Ponto de fusão	251,18°C
Constante de dissociação	pKa = 8,69
Coefficiente de partilha	LogP = 1,96
Número de registo na "Chemical Abstracts Service" (CAS)	1189805-46-6 (base) e 1189726-22-4 (cloridrato)

O cloridrato de mefedrona é um pó branco, enquanto a base livre é um líquido amarelado à temperatura ambiente.¹⁴ A mefedrona é vendida maioritariamente sob a forma de um pó branco, amarelado, bege ou castanho e mais raramente na forma de cápsulas ou pastilhas.^{2,7,8,10} Os serviços forenses do Reino Unido têm identificado vários adulterantes nas amostras de mefedrona: benzocaína, cafeína, paracetamol, cocaína, cetamina, anfetamina e 1-benzilpiperazina.¹⁰ A tabela 1 resume algumas propriedades físico-químicas da mefedrona.

Farmacocinética

A forma de administração mais frequentemente usada pelos consumidores de mefedrona é a via inalatória, seguida pela via oral.^{2,6,9} Uma sondagem realizada através da internet relativamente ao consumo de mefedrona revelou que, de uma amostra de 1506 consumidores de mefedrona, 57% usavam a via inalatória como forma de administração preferencial, 28% usavam a via oral e 3% a via intravenosa e/ou intramuscular.⁹ A via inalatória favorece o desenvolvimento de lesões da mucosa nasal e aumenta o risco de dependência, quando comparada com a via oral.^{2,6} A administração oral inclui a ingestão de cápsulas, pastilhas ou da mefedrona em pó envolvida em papel (*bombing*) ou diluída em água ou noutra bebida, dado o seu sabor desagradável.^{2,6,8} As vias intravenosa, intramuscular e retal (através de enemas ou cápsulas de gelatina) são possíveis devido à moderada solubilidade da mefedrona em água.^{2,8}

A presença do grupo cetónico torna a mefedrona mais hidrossolúvel do que as anfetaminas, o que dificulta a sua passagem pela barreira hematoencefálica, sendo, por isso, maior a dose necessária para produzir os mesmos efeitos.^{6,7,13} A dose normalmente consumida varia em função da via de administração utilizada e segundo alguns autores é de: 5 a 75 mg para a via inalatória; 150 a 250 mg para a via oral; 100 mg, em média, para a via retal e 75 a 167 mg (aproximadamente) para as vias intramuscular e intravenosa.^{2,6} Quando administrada por via oral o período de latência pode variar de 15 minutos a duas horas, em função do conteúdo gástrico, persistindo os efeitos durante duas a cinco horas. A via inalatória permite um início mais rápido

dos sintomas (inferior a 30 minutos), mas com menor duração de ação (duas a três horas).^{2,7} Alguns consumidores utilizam simultaneamente a via oral e inalatória de forma a obter os efeitos mais rapidamente e durante um período de tempo mais longo.²

Relativamente ao metabolismo da mefedrona, estão até à data identificados os metabolitos N-desmetil-mefedrona (ou nor-mefedrona), dihidromefedrona, N-desmetil-dihidromefedrona, hidroxitoluilmefedrona, N-desmetil-hidroxitoluilmefedrona, 4-carboximefedrona e 4-carboxidihidromefedrona, os quais são excretados na urina.^{2,6,8,15-17} (Fig. 2). Em amostras de urina humana já foram também detetados, para além da mefedrona, conjugados de hidroxitoluilmefedrona e N-desmetil-hidroxitoluilmefedrona com o ácido glucurónico e sulfato.^{6,15,16} A isoforma do citocromo P450, CYP2D6, foi recentemente descrita como sendo a principal enzima envolvida no metabolismo da mefedrona.¹⁷ Não existem dados na literatura, relativos ao tempo que os metabolitos permanecem detetáveis e à estabilidade em amostras biológicas.

Farmacodinâmica

Dada a semelhança estrutural das anfetaminas com a mefedrona é de esperar que esta atue como facilitador da libertação e como inibidor da recaptção de monoaminas. Foi exatamente isto que alguns autores demonstraram em sinaptossomas obtidos de cérebros de ratos. Kehr *et al.* concluíram que a mefedrona estimula de forma rápida (até três horas) e significativa a libertação de serotonina (5-HT) e de dopamina (DA) no núcleo accumbens de rato e que atua preferencialmente nos neurónios serotoninérgicos, à semelhança do que se verifica com a *ecstasy*.¹⁸ Em concordância com estes resultados estão os de Martinez-Clemente *et al.*, os quais demonstraram a capacidade da mefedrona em inibir a recaptção de 5-HT e de DA ao nível do córtex e núcleo estriado, respetivamente, fazendo-o também de forma preferencial nos neurónios serotoninérgicos.¹⁹ Apesar desta preferencial atuação serotoninérgica, a mefedrona aumenta a concentração de DA para níveis superiores aos induzidos pela *ecstasy* e que são sobrepostos aos da anfetamina e metanfetamina.^{18,20} A mefedrona

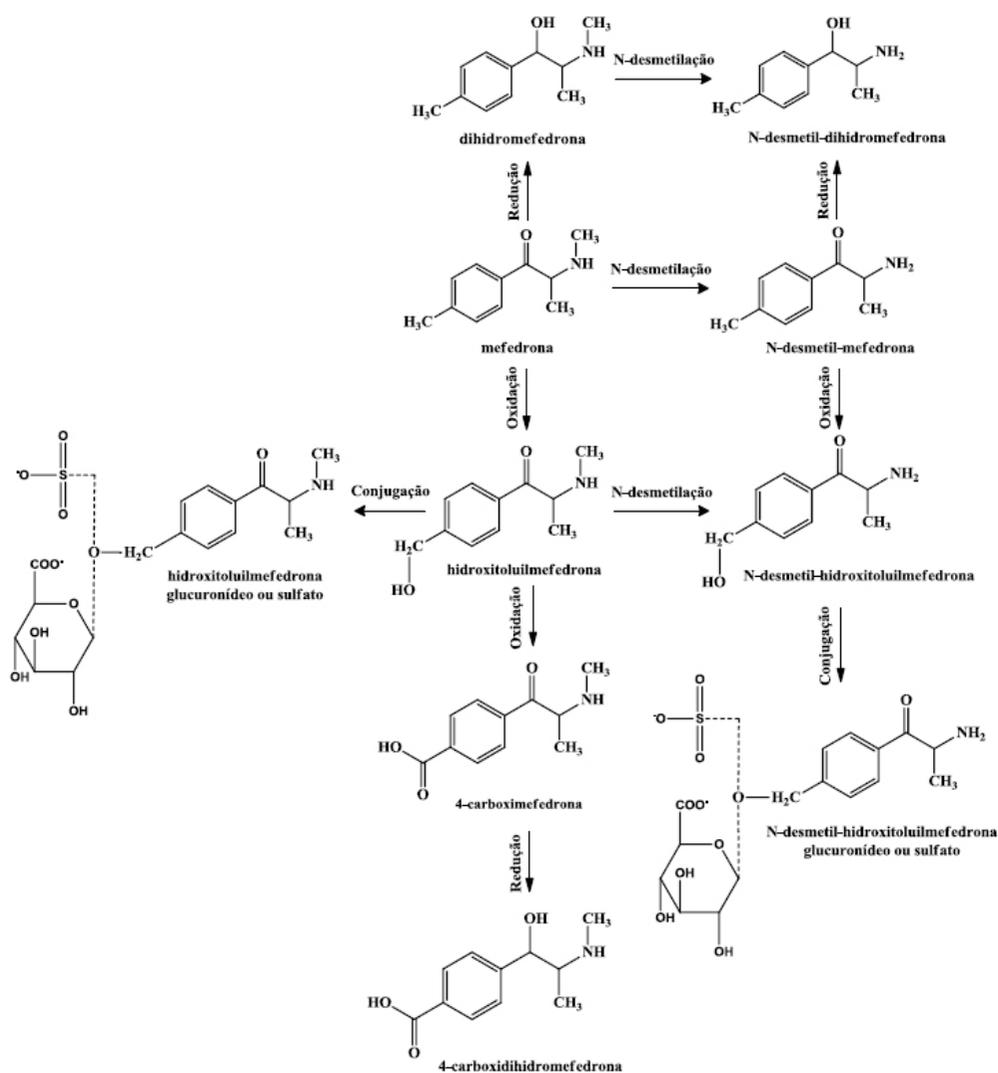


Fig. 2 – Metabolismo da mefedrona.

apresenta também afinidade para os recetores 5-HT₂ e D₂, em particular para o primeiro. A atuação em 5-HT₂ poderá justificar as propriedades alucinogénias da mefedrona.¹⁹

A capacidade de adição de uma droga está relacionada com o aumento da concentração de DA ao nível do Sistema Nervoso Central, nomeadamente no sistema de recompensa ou também designado sistema mesolímbico.²⁰ O facto de a mefedrona aumentar a libertação de DA para níveis superiores aos que se verificam após o consumo de *ecstasy* pode justificar a maior tendência da mefedrona para o desenvolvimento de adição.²⁰ Para além disso, a taxa de eliminação da DA após o consumo de mefedrona é dez vezes mais rápida, o que justifica os comportamentos compulsivos para múltiplos consumos na mesma sessão que alguns consumidores relatam.^{10,18}

Segundo Sprague *et al.*, durante o consumo de *ecstasy* uma parte da DA libertada para a fenda sináptica é recaptada pelos terminais serotoninérgicos e metabolizada pela monoaminoxidase (MAO)-B, produzindo-se peróxido de hidrogénio, que é neurotóxico.²¹ Martinez-Clemente, *et al.*,

demonstraram que a mefedrona, ao contrário da *ecstasy*, inibe a recaptação de DA pelo transportador serotoninérgico, no entanto, fá-lo para doses muito mais elevadas que muito dificilmente serão atingidas *in vivo*.¹⁹ Assim, o mecanismo proposto para explicar a neurotoxicidade da *ecstasy* poderá, em grande medida, ser extrapolado para a mefedrona. Atualmente, apesar de não haver nenhum estudo publicado que demonstre o efeito da mefedrona sobre a concentração de noradrenalina (NA), os relatos de sintomas tipicamente simpaticomiméticos (midríase, agitação, taquicardia, hipertensão) associados ao consumo de mefedrona (*vide infra*) levou vários autores a assumirem que esta atua também nos transportadores de NA, aumentando a concentração de NA, tal como se verifica para as anfetaminas e para outras cationas.^{2,6,9,10,22,23}

Efeitos, dependência e síndrome de privação

A informação atual sobre os efeitos da mefedrona provém dos relatos de profissionais de saúde que trabalham nos serviços de emergência médica, dos próprios

consumidores e de sondagens feitas através da internet. Segundo estes, a mefedrona desencadeia no organismo um conjunto de sintomas semelhantes aos da cocaína e da *ecstasy*, nomeadamente euforia, aumento do estado de alerta, empatia, desinibição social, aumento moderado da libido e intensificação da percepção musical.^{2,5-8} No entanto, a mefedrona tem uma menor duração de ação em comparação com a *ecstasy*, o que resulta em administrações repetidas, de modo semelhante à cocaína. Estão descritos muitos efeitos adversos associados ao consumo de mefedrona (Tabela 2): taquicardia, palpitações, hipertensão, dor precordial, dispneia, fadiga, náuseas, vômitos, dor abdominal, anorexia, xerostomia, rubor facial, tremores, trismo, bruxismo, epistaxes, rinite, sinusite, tinitus, nistagmo, midríase, visão enevoada, convulsões, cefaleias, hiperreflexia, ansiedade, agitação, irritabilidade, agressividade, confusão, depressão, anedonia, distorção temporal, delírios, alucinações, insónia, défices de atenção e de memória a curto prazo, ideação suicida, nefrotoxicidade, anorgasmia, hipersudorese (suor com um odor muito intenso, conhecido por suor da mefedrona), secreção inapropriada de hormona antidiurética (com risco de hiponatremia e edema cerebral), arrefecimento e coloração azulada das extremidades devido a vasoconstricção periférica, podendo mesmo ocorrer isquemia do miocárdio com tradução eletrocardiográfica.^{2,5-8,10,24,25} Alguns autores concluíram que os efeitos adversos mais frequentemente observados nos serviços de emergência médica são a agitação, taquicardia, ansiedade, hipertensão, convulsões, dor precordial e confusão.^{24,26} Aos efeitos diretos no organismo associam-se problemas de

correntes das alterações cognitivas, como por exemplo a diminuição da capacidade de condução, tem sido responsável por acidentes de viação fatais.^{6,22} Recentemente foi descrito pela primeira vez enfisema cervical na sequência de inalação de mefedrona.²⁷

Karila *et al.* referem a possibilidade de ocorrer síndrome de abstinência após um consumo regular de mefedrona, que se caracteriza por tremores, alterações da percepção e hiper ou hipotermia.⁷ Em oposição, Dargan *et al.* consideram pouco provável que a mefedrona induza dependência física (mais recentemente designada de dependência), e consequente síndrome de abstinência, referindo apenas o risco do consumidor desenvolver dependência psicológica (ou mais recentemente designada de adição).⁸ A Organização Mundial de Saúde (OMS) define adição como uma vontade incontrolável para consumir uma determinada substância (*craving*), enquanto o termo dependência se aplica à ocorrência de tolerância e síndrome de abstinência associados ao consumo de determinada substância.²⁸ Dargan *et al.* citam um caso clínico que preenchia os critérios de síndrome de dependência da Classificação Internacional de Doenças (ICD-10), tratando-se de um indivíduo do sexo masculino com história de consumo de mefedrona por um período de 18 meses, sem doenças psiquiátricas conhecidas nem dependência para outras drogas.⁸ Segundo o ICD-10 para o diagnóstico de síndrome de dependência basta estarem presentes pelo menos três critérios de um conjunto de 6, donde faz parte a síndrome de abstinência, mas que não é obrigatório para classificar a pessoa como dependente de uma determinada substância.²⁹

Tabela 2 – Efeitos causados pela mefedrona.^{1,8,20,23}

Cardiovascular	Hipertensão, taquicardia, miocardite, toracalgia, diaforese, hipoventilação, palpitações, paragem cardíaca
Cognitivo	Confusão, melhoria da concentração e estado de alerta, amnésia, “craving”, empatia
Dermatológico	Suor com odor não habitual, eritema
Otorrinolaringológico	Rinorreia, epistaxes, odinofagia
Gastrointestinal	Náuseas, vômitos, anorexia, xerostomia, dor abdominal, faringite
Metabólico	Hiponatremia, aumento da creatinina
Humor	Ansiedade, pânico, depressão, irritabilidade, anedonia, aumento da libido, desinibição social, euforia
Músculo-esquelético	Aumento do tônus muscular, trismo
Neurológico	Tremores, insónia, bruxismo, cefaleias, fotossensibilidade, tinitus, convulsões, nistagmo, midríase, visão turva, extremidades frias e com coloração azulada, febre, parestesias
Percepção	Alucinações visuais, alucinações auditivas, delírios, intensificação da percepção sensorial, diminuição do estado de consciência.
Psicomotor	Agitação, agressividade
Pulmonar	Dispneia

Por outro lado, parece haver unanimidade entre os autores relativamente à capacidade da mefedrona em induzir tolerância, embora esta faça parte da definição de dependência física. Consumidores regulares de mefedrona relatam a necessidade de aumentar progressivamente a dose para obterem os mesmos efeitos e, em alguns estudos, muitos deles (mais de 80%) referem comportamentos de *craving* pela mefedrona.^{2,6-8,10}

O facto da mefedrona ser muitas vezes consumida em associação com outras drogas, nomeadamente o etanol, cannabis, cocaína, anfetaminas, ácido γ -hidroxibutírico, benzodiazepinas, heroína, cetamina, sildenafil e outros derivados da catinona (metilona, butilona, etilcatinona, metoximetcatinona, fluorometcatinona, metilendioxipirovalerona),^{2,6,7} pode enviesar em grande medida as conclusões relativas aos sinais e sintomas descritos por alguns autores.

Diagnóstico e terapêutica das intoxicações agudas

Wood *et al.* descreveram o primeiro caso de intoxicação aguda por mefedrona confirmada com estudo toxicológico.²³ Tratava-se de um indivíduo do sexo masculino, 22 anos de idade, que ingeriu 200 mg e injetou via intramuscular 3,8 g de mefedrona diluída em água. Pouco tempo após a sua administração desenvolveu palpitações, visão turva, sensação de pressão torácica, sudorese e uma crença de estar intoxicado por mercúrio. Na admissão ao serviço de urgência apresentava-se agitado, taquicárdico, hipertenso e com midríase. Foi medicado com lorazepam oral e mantido em observação, tendo-lhe sido dado alta seis horas após a admissão ao serviço de urgência com melhoria do quadro clínico. O estudo toxicológico do sangue e urina foi positivo para mefedrona, não tendo sido detetadas outras drogas de abuso.²³

Na Suécia foi documentado o primeiro caso fatal atribuído ao consumo de mefedrona, tratando-se de um indivíduo do sexo feminino, 18 anos, que faleceu por paragem cardiorrespiratória e cujo estudo toxicológico revelou a presença de mefedrona, não tendo sido detetadas outras drogas de abuso.⁸

Atualmente apenas as mortes ocorridas na Suécia e algumas no Reino Unido foram confirmadas como estarem diretamente relacionadas com o consumo de mefedrona.^{2,8} Muitos casos fatais reportados, quer na imprensa, quer na literatura médica, carecem de confirmação toxicológica, baseando-se apenas no relato dos consumidores ou de testemunhas que referem o consumo de mefedrona.^{2,8} Dargan *et al.* alertam para a necessidade de interpretar com cautela os dados relativamente às mortes atribuídas ao consumo de mefedrona. Segundo os autores muitos efeitos adversos reportados pelos consumidores poderão estar relacionados com outras drogas de abuso consumidas concomitantemente, tornando-se difícil ou mesmo impossível confirmar o papel da mefedrona como causa de morte. Para além disso, o interesse por parte da imprensa é máximo na altura da morte, quando ainda não estão disponíveis os resultados do rastreio toxicológico. Mais tarde quando os mesmos confirmam ou excluem a mefedrona como causa de morte,

a cobertura dada pela imprensa é menor, acabando nalguns casos por ficar atribuída erroneamente à mefedrona a causa da morte.⁸

A deteção da mefedrona e dos seus metabolitos é possível através de técnicas de cromatografia gasosa ou líquida. Santali *et al.* descreveram dois métodos cromatográficos, cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa (GC-MS), que permitem identificar e quantificar a mefedrona tanto na sua forma pura como na presença de adulterantes.¹¹ Meyer *et al.* identificaram em amostras de urina humana por GC-MS todos os metabolitos da mefedrona descritos anteriormente.¹⁵ Uma técnica de cromatografia líquida de ultra performance, acoplada a espectrometria de massa (UPLC-QTOF-MS) foi também recentemente descrita.^{17,30} Imunoensaios para metanfetamina originam reações cruzadas (falsos positivos) com alguns derivados da catinona.³¹

Até à data não existe nenhuma *guideline* para o tratamento das intoxicações por mefedrona. Este deve ser, por isso, orientado em função dos sintomas que o doente apresenta. Para repor défices de volume é importante administrar fluídos endovenosos e, se necessário, controlar os vômitos com antieméticos. A ansiedade e agitação são tratadas com benzodiazepinas. Se o doente apresentar alterações do estado de consciência, com uma pontuação menor ou igual a oito na Escala de Coma de Glasgow, deve ser entubado para proteção da via aérea.^{2,6,26,32} Em situações de arritmia e paragem cardiorrespiratória os profissionais de saúde poderão orientar-se pelas *guidelines* do European Resuscitation Council.³²

CONCLUSÕES

O baixo preço e a pureza com que a mefedrona é vendida têm atraído cada vez mais consumidores, nomeadamente jovens, que vêm na mefedrona uma alternativa favorável à *ecstasy*,^{5,7} sobretudo nos países onde a venda de mefedrona ainda é permitida. Apesar da pouca informação existente sobre a farmacologia da mefedrona, são já conhecidos os efeitos e as consequências nefastas a curto prazo associados ao seu consumo, pelo que as autoridades judiciais destes países deverão recorrer a todos os meios disponíveis para controlar o mais rapidamente possível a venda desta nova droga de abuso.

Contudo, é importante salientar que nos países onde a mefedrona está legalmente controlada começaram já a surgir substitutos para ela, outros derivados da catinona que são estruturalmente semelhantes a drogas ilegais mas que ainda não estão incluídos nas listas de substâncias ilícitas.² A facilidade com que estas substâncias são produzidas permite que a *indústria* das drogas recreativas esteja sempre um passo à frente das autoridades judiciais e de controlo das drogas.⁵ Na Europa, o European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), a Euro-pol e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) desempenham um papel central na deteção e análise de novas substâncias psicoativas. A informação proveniente destas

agências permite avaliar o impacto social dessas substâncias e os riscos que acarretam para a saúde dos indivíduos, o que possibilita uma implementação mais rápida de medidas de controlo das novas substâncias por parte dos Estados Membros.³³

Por todas estas razões é importante investir no estudo da catinona e dos seus derivados, em particular no desenvolvimento de métodos eficazes de rastreio toxicológico dos mesmos. Em Portugal, a realidade destas intoxicações é praticamente desconhecida, pelo que fará sentido protocolos rápidos de atuação entre o Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses, I.P., como entidade

capaz de realizar estas perícias, e os Hospitais que contactam com estes doentes.

AGRADECIMENTOS

Ricardo Dinis-Oliveira agradece à FCT a sua bolsa de Pós-Doutoramento (SFRH/BPD/36865/2007).

CONFLITO DE INTERESSES

Não declarado.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não declaradas.

REFERÊNCIAS

- Wood DM, Dargan PI. Mephedrone (4-methylmethcathinone): What is new in our understanding of its use and toxicity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012. In press.
- Schifano F, Albanese A, Fergus S, Stair JI, Deluca P, Corazza O et al. Mephedrone (4-methylmethcathinone; 'meow meow'): chemical, pharmacological and clinical issues. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;214(3):593-602.
- Karila L, Reynaud M. GHB and synthetic cathinones: clinical effects and potential consequences. *Drug Test Anal* 2011;3(9):552-559.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Annual report on the state of the drugs problem in Europe. Publications Office of the European Union 2010.
- Oyemade, A. Meow meow or miaow miaow: a new drug of concern. *Psychiatry (Edgmont)* 2010;7(12):10.
- Kelly JP. Cathinone derivatives: A review of their chemistry, pharmacology and toxicology. *Drug Test Anal* 2011;3(7-8):439-435.
- Karila L, Reynaud M. GHB and synthetic cathinones: clinical effects and potential consequences. *Drug Test Anal* 2011;3(9):552-559.
- Dargan PI, Sedefov R, Gallegos A, Wood DM. The pharmacology and toxicology of the synthetic cathinone mephedrone (4-methylmethcathinone). *Drug Test Anal* 2011;3(7-8):454-463.
- Carhart-Harris RL, King LA, Nutt DJ. A web-based survey on mephedrone. *Drug Alcohol Depend* 2011;118(1):19-22.
- Advisory Council on the Misuse of Drugs. Consideration of the Cathinones. London, 2010.
- Santali EY, Cadogan AK, Daeid NN, Savage KA, Sutcliffe OB. Synthesis, full chemical characterisation and development of validated methods for the quantification of (+/-)-4'-methylmethcathinone (mephedrone): A new "legal high". *J Pharm Biomed Anal* 2011;56(2):246-255.
- Presidência da República. Alteração pela décima nona vez do Decreto -Lei n.º 15/93, de 22 de março. in *Diário da República*, 1.ª série - N.º 61 (Lei n.º 13/2012, 26 de março).
- Gibbons S, Zloh M. An analysis of the 'legal high' mephedrone. *Bioorg Med Chem Lett* 2010;20(14):4135-4139.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Report on the risk assessment of mephedrone in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances. Publications office of the European Union, <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index116639EN.html> 2011 [Acedido em 13 de Julho de 2011].
- Meyer MR, Maurer HH. Metabolism of designer drugs of abuse: an updated review. *Curr Drug Metab* 2010;11(5):468-482.
- 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):1225-1233.
- Pedersen AJ, Reitzel LA, Johansen SS, Linnert K. In vitro metabolism studies on mephedrone and analysis of forensic cases. *Drug Test Anal* 2012. In press.
- Kehr J, Ichinose F, Yoshitake S, Gojny M, Sievertsson T, Nyberg F et al. Mephedrone, compared to MDMA (ecstasy) and amphetamine, rapidly increases both dopamine and serotonin levels in nucleus accumbens of awake rats. *Br J Pharmacol* 2011;164(8):1949-1958.
- Martinez-Clemente J, Escubedo E, Pubill D, Camarasa J. Interaction of mephedrone with dopamine and serotonin targets in rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22(3):231-236.
- Hadlock GC, Webb KM, McFadden LM, Chu PW, Ellis JD, Allen SC et al. 4-Methylmethcathinone (mephedrone): neuropharmacological effects of a designer stimulant of abuse. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;339(2):530-536.
- Sprague JE, Everman SL, Nichols DE. An integrated hypothesis for the serotonergic axonal loss induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Neurotoxicology* 1998;19(3):427-441.
- Maskell PD, De Paoli G, Seneviratne C, Pounder DJ. Mephedrone (4-methylmethcathinone)-related deaths. *J Anal Toxicol* 2011;35(3):188-191.
- Wood DM, Davies S, Puchnarewicz M, Button J, Archer R, Ovaska H et al. Recreational use of mephedrone (4-methylmethcathinone, 4-MMC) with associated sympathomimetic toxicity. *J Med Toxicol* 2010;6(3):327-330.
- James D, Adams RD, Spears R, Cooper G, Lupton DJ, Thompson JP et al. Clinical characteristics of mephedrone toxicity reported to the U.K. National Poisons Information Service. *Emerg Med J* 2011;28(8):686-689.
- Sammler EM, Foley PL, Lauder GD, Wilson SJ, Goudie AR, O'Riordan JL. A harmless high? *Lancet* 2010;376(9742):742.
- Wood DM, Greene SL, Dargan PL. Clinical pattern of toxicity associated with the novel synthetic cathinone mephedrone. *Emerg Med J* 2011;28(4):280-282.
- Maan ZN, D'Souza AR. Spontaneous subcutaneous emphysema associated with mephedrone usage. *Ann R Coll Surg Engl* 2012;94(1):e38-e40.
- World Health Organization. Lexicon of alcohol and drug terms, http://www.who.int/substance_abuse/terminology/who_ladt/en/index.html 1994 [Acedido em 11 de Outubro de 2011].
- World Health Organization. ICD-10 classification of mental and behavioural disorders, http://www.who.int/substance_abuse/terminology/icd_10/en/index.html 1993 [Acedido em 11 de Outubro de 2011].
- Reitzel LA, Dalsgaard PW, Muller IB, Cornett C. Identification of ten new designer drugs by GC-MS, UPLC-QTOF-MS, and NMR as part of a police investigation of a Danish Internet company. *Drug Test Anal* 2012;4(5):342-354.
- Torrance H, Cooper G. The detection of mephedrone (4-methylmethcathinone) in 4 fatalities in Scotland. *Forensic Sci Int* 2010;202(1-3):e62-e63.
- European Resuscitation Council. Guidelines for Resuscitation 2010
- EMCDDA-Europol 2011 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA.