

CLUB DRUGS

Um Novo Perfil de Abuso de Substâncias em Adolescentes e Jovens Adultos

Diogo Frasquilho GUERREIRO, Ana Lisa CARMO, Joaquim Alves da SILVA, Rita NAVARRO, Carlos GÓIS

RESUMO

As substâncias de abuso conhecidas como *club drugs* são as seguintes: Metilenedioximetanfetamina (MDMA); Metanfetamina; Ácido lisérgico dietilamida (LSD); Quetamina; Gamma-hidroxibutirato (GHB) e Flunitrazepam. São utilizadas maioritariamente por adolescentes e jovens adultos, em contexto de saídas à noite, discotecas e festas rave.

Apresentam efeitos psicotrópicos diversos, estando associadas a diversos graus de toxicidade, dependência e efeitos adversos a longo termo. Algumas destas são utilizadas há algumas décadas, enquanto que outras são drogas de abuso relativamente recentes.

As *club drugs* têm propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas distintas, sendo que o seu reconhecimento nem sempre é fácil e o seu uso é sub-diagnosticado. Apesar de serem drogas de uso cada vez mais comum, poucos técnicos de saúde estão à vontade no diagnóstico e manejo das mesmas.

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, com o objectivo de criar um resumo das principais propriedades de cada droga, nomeadamente da sua epidemiologia, modo de acção, reconhecimento clínico e analítico, efeitos adversos e tratamento.

O propósito deste artigo é criar uma base de conhecimento na língua Portuguesa acerca das *club drugs* que os técnicos de saúde de diferentes especialidades possam utilizar como referência ao deparar-se com indivíduos com estes tipos de consumo.

D.F.G., A.L.C., J.A.S., R.N., C.G.: Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental. Hospital de Santa Maria. Lisboa

© 2011 CELOM

SUMMARY

CLUB DRUGS

Club drugs are the following substances: Methylenedioxymethamphetamine (MDMA); Methamphetamine; Lysergic Acid Diethylamide (LSD); Ketamine; Gamma-hydroxybutyrate (GHB) and Flunitrazepam. These substances are mainly used by adolescents and young adults, mostly in recreational settings like dance clubs and rave parties.

These drugs have diverse psychotropic effects, are associated with several degrees of toxicity, dependence and long term adverse effects. Some have been used for several decades, while others are relatively recent substances of abuse.

They have distinct pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, are not easy to detect and, many times, the use of club drugs is under diagnosed. Although the use of these drugs is increasingly common, few health professionals feel comfortable with the diagnosis and treatment. The authors performed a systematic literature review, with the goal of synthesising the existing knowledge about club drugs, namely epidemiology, mechanism of action, detection, adverse reactions and treatment.

The purpose of this article is creating in Portuguese language a knowledge data base on club drugs, that health professionals of various specialities can use as a reference when dealing with individual with this kind of drug abuse.

INTRODUÇÃO

O termo *club drugs* refere-se a uma variedade de substâncias de abuso que são cada vez mais frequentemente utilizadas por adolescentes e jovens adultos no contexto de saídas à noite em discotecas, *raves* e bares¹. Incluem as seguintes:

1. **Metilendioximetanfetamina (MDMA)**, também conhecida como *Ecstasy*, XTC, X, pílula do amor, Eva e Pastilhas.
2. **Metanfetamina**, também conhecida por *Speed* e Anfes.
3. **Ácido lisérgico dietilamida (LSD)**, também conhecido como *Ácido*, Viagem, *Flashback*, *Trips* e *Flash*.
4. **Quetamina**, também conhecida como *Special K*, K e Vitamina K.
5. **Gamma-hidroxibutirato (GHB)**, também conhecido como *Ecstasy* líquido e Líquido X.
6. **Flunitrazepam**, também conhecido como *Roofies* ou *Rape Drug*.

Na sua maioria são utilizadas com objectivo recreativo, estando ligadas a contextos de lazer. Apresentam acções psicotrópicas diversas, desde a supressão de sensações negativas à potenciação de emoções positivas^{1,2}.

Podem levar a problemas graves a nível de saúde física e mental. Existe também a associação entre algumas destas drogas e risco de violação, gravidez indesejada e transmissão de doenças infecciosas como HIV/SIDA^{1,3}.

OBJECTIVOS

Os autores pretendem criar uma base de conhecimento, em língua Portuguesa, acerca das *club drugs*. Esta base poderá ser utilizada por técnicos de saúde de diferentes especialidades ao depararem-se com indivíduos com estes tipos de consumos.

MÉTODOS

Foi efectuada uma pesquisa sistemática da literatura até Abril de 2009 através de bases de dados médicas, nomeadamente MEDLINE, PsycINFO, SciELO. Foram também pesquisados sites de agências governamentais relacionados com abuso de substâncias. Utilizaram-se como palavras-chave: *Club Drugs*; MDMA; GHB; Quetamina; Flunitrazepam, Metanfetamina; LSD; Adolescentes; Abuso de substâncias.

A selecção das referências foi feita tendo em conta a sua adequação aos objectivos desta revisão e a informação foi dividida em cinco partes: Contextualização

incluindo dados epidemiológicos, motivações para o uso, notas históricas); Mecanismo de acção (incluindo a farmacocinética e farmacodinâmica de cada droga); Como reconhecer (incluindo aspectos clínicos e laboratoriais); Efeitos adversos (a curto e longo prazo); Tratamento (da intoxicação aguda e quando relevante da dependência).

RESULTADOS

MDMA (Metilendioximetanfetamina)

Contextualização:

A MDMA é um derivado sintético das anfetaminas comumente utilizado como droga recreacional de abuso. Foi sintetizado em 1912 pela *Merck Pharmaceuticals* e patenteada em 1914 como substância anorexizante, embora nunca tenha sido comercializada⁴. No entanto só a partir da década de 70 se tornou mais popular, quando foi promovida como um fármaco adjuvante útil a psicoterapias, alegadamente por melhorar a auto-estima e a comunicação emocional⁵. Desde 1985, foi considerada pela *Drug Enforcement Administration* (DEA), nos EUA, como uma droga de classe I, ou seja, substância com alta tendência para abuso e sem qualquer uso médico aceite⁶. A MDMA é habitualmente distribuída sob a forma de pequenos comprimidos, cápsulas ou pó branco. Os comprimidos e cápsulas podem conter outros químicos para além da MDMA pura, incluindo, análogos da MDMA (MDA, 3,4 Metilendioxitilanfetamina), cafeína, quetamina, metanfetamina, cocaína, diazepam, etc⁷. A própria quantidade de MDMA é muito variável, segundo estudos realizados no Reino Unido, as dosagens encontradas em amostras variavam entre 16 e 150 mg por comprimido^{8,9}, tornando impossível para os utilizadores controlar a sua dose, arriscando a toma acidental de quantidades tóxicas.

O estudo *Monitoring the Future Survey* tem examinado as tendências e atitudes de adolescentes e jovens adultos perante o abuso de substâncias. Este verificou que a prevalência anual do consumo de MDMA em 2007, variou entre 1,5% (em estudantes do oitavo ano) e 4,5% (em estudantes do 12º ano), sendo que cerca de metade não considerou um *grande risco* a utilização desta droga uma ou duas vezes¹⁰. Segundo dados do *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* estima-se que 9,5 milhões de europeus (3% da população) já utilizaram MDMA e se considerarmos apenas a população entre os 15 e os 34 anos esse valor sobe para 5%¹¹.

Um estudo recente apresenta como principais factores de risco para o consumo de MDMA (em adolescentes a sua

utilização pelos pares e traços de personalidade envolvendo falta de auto-controlo e procura de prazer imediato (*sensation seeking*). Embora não tenha sido encontrada associação estatisticamente significativa foi observada uma tendência para a relação entre o consumo de MDMA e baixo grau de monitorização parental¹².

Este tipo de droga é utilizada pelos efeitos eufóricos, efeito *entactógeno* (termo que reflecte maior auto-consciência emocional, empatia, proximidade e confiança com os outros¹³), elevação da percepção sensorial, aumento da *drive* psicomotora e sexual².

A utilização de MDMA é muitas vezes feita em festas nocturnas e *raves*. Estudos nos EUA, Canadá e Reino Unido, referem que entre 75 a 85% dos frequentadores de festas *rave* já utilizaram pelo menos uma vez MDMA¹.

O *Drug Abuse Warning Network*, (EUA), tem estudado dados relativos à utilização de serviços de urgência relacionados com abuso de várias drogas, ingestões acidentais, toxicidade, tentativas de suicídio e doentes que procuram tratamento. O número de idas à urgência por uso de MDMA subiu de 253 em 1994 para 10752 em 2005, sendo que 70% dos indivíduos tinham menos de 24 anos¹⁴. Num estudo com 173 adolescentes e jovens adultos, entrevistados utilizando o módulo de abuso de substâncias do *Composite International Diagnostic Interview*, 43% apresentavam critérios do DSM-IV para dependência de MDMA e 34% critérios de abuso¹⁵.

Mecanismo de acção:

A designação química da MDMA é: N-metil-1-(3,4-metilenedioxifenil)-2 aminopropano. Estruturalmente assemelha-se tanto ao estimulante anfetamina como ao halucinogénio mescalina¹⁶.

A concentração máxima ocorre 1 a 2 horas após a ingestão, sendo a semi-vida de cerca de 8 a 9 horas¹⁷. A sua principal via de metabolização é hepática. A CYP2D6 é a isoenzima primária responsável pela desmetilação da MDMA, formando o metabolito 3,4-dihidroximetamfetamina. A baixa expressão desta enzima em determinados sujeitos pode ser responsável por maior toxicidade em doses habituais¹⁸.

Foi observado que a MDMA segue um padrão farmacocinético não-linear, sugerindo que existe uma saturação ou inibição do metabolismo da droga no passo de desmetilação. Isto implica que pequenos aumentos da dose de MDMA ingerida podem ser traduzidos em elevações desproporcionais na concentração da mesma, com o risco de desenvolvimento de toxicidade aguda¹⁹. A eliminação é por via renal, tendo sido observada uma eliminação constante dos seus metabolitos, ao mesmo tempo que se

observa uma acumulação de MDMA plasmático quando se aumenta a dose. Isto apoia que a limitação do processo de excreção ocorre a nível hepático e não renal¹⁹.

Em termos farmacodinâmicos o MDMA é um potente agonista indirecto monoaminérgico e um inibidor da recaptação das monoaminas²⁰. Leva à libertação simultânea de serotonina (5-HT), dopamina (DA), noradrenalina (NA) e possivelmente acetilcolina (ACh), em múltiplas regiões cerebrais²¹.

A 5-HT está envolvida na regulação de variantes comportamentais, incluindo, humor, ansiedade, agressão, apetite e sono. A DA é o neurotransmissor primordial na chamada *via de recompensa* e está envolvida em processos motivacionais como *recompensa e reforço*. A NA tem um papel importante nos processos de atenção e vigília²².

A 5-HT é o neurotransmissor mais afectado, estudos indicam que após a toma de MDMA, cerca de 80% da 5-HT pré-sináptica é libertada na fenda sináptica, sendo este excesso de 5-HT responsável pelo efeito “entactógeno” da droga²³. Cerca de dois dias após a ingestão de MDMA é habitual o aparecimento de humor depressivo, que é consistente com a depleção de 5-HT²⁴. Para além de causar a libertação e diminuir a recaptação das monoaminas, a MDMA pode ter efeito agonista directo nos receptores 5-HT (nomeadamente 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}) e DA²². Foi observado que fármacos inibidores da recaptação da serotonina (citalopram e fluoxetina), bloqueiam a libertação de 5-HT induzida pelo MDMA, bloqueando os seus efeitos subjectivos em humanos, sugerindo que essa libertação depende do sistema de transporte da serotonina²⁵. A hiperactividade parece ser mediada em parte pela activação dos receptores 5-HT_{1B} e a hipertermia comumente observada está relacionada com a estimulação dos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}. O efeito tipo alucinogénico (distorções sensoriais) é mediado pela actividade agonista 5-HT_{2A}²⁶.

A MDMA aumenta os níveis de DA no cérebro (especialmente no striatum e no hipocampo) e a neurotransmissão a nível dos gânglios da base. Existe uma interacção significativa entre o sistema serotoninérgico e o dopaminérgico, em que a estimulação 5-HT leva a aumento da libertação de DA (através da estimulação dos receptores 5-HT_{2A} localizados no neurónios GABA estriato-niagrais, que leva a inibição do sistema de controle de produção de DA). O sistema dopaminérgico parece ter um papel importante na mediação da euforia, no efeito *de recompensa* e no aumento da actividade motora²⁶.

No que diz respeito ao sistema noradrenérgico, apesar de menos investigado, sabe-se que o aumento de libertação de NA é responsável pelo efeitos simpaticomiméticos

da MDMA (taquicardia, aumento da pressão arterial). Possivelmente a NA está também envolvida no efeito de recompensa^{26,27}.

Como reconhecer:

A suspeita de intoxicação com MDMA deve surgir num doente com alterações do estado mental como, ansiedade, agitação, confusão ou mesmo psicose, em associação com algumas alterações do exame físico como midriase, taquicardia, elevação da pressão arterial, hipertermia, nistagmo ou bruxismo²⁸.

Complicações mais severas são também observadas como: morte súbita; síndrome serotoninérgico; hiperpirexia levando a rabdomiolise e insuficiência multi-orgãos; hiponatremia e edema cerebral; insuficiência hepática aguda; acidentes cérebro-vasculares; alterações neuropsiquiátricas²⁹.

É possível detectar o consumo de MDMA, na urina e no cabelo, através de técnicas de cromatografia e espectrometria, podendo ser observados resultados positivos até 8 dias depois de uma toma única³⁰. Apesar disso é necessário ter em conta as limitações destes testes toxicológicos tendo em conta o elevado número de falsos positivos e negativos²⁸.

Analiticamente pode encontrar-se aumento da enzima creatinina quinase (CK), hiponatremia, hipercaliémia, elevação das enzimas hepáticas e cardíacas. Alterações a nível da coagulação e da função renal em casos mais graves. O exame sumário de urina pode revelar urina escura e proteinúria.

Efeitos adversos:

Morte súbita – parece estar relacionado com o efeito simpaticomimético, provocando arritmias agudas, quer em sujeitos saudáveis, quer em doentes com alterações da condução não diagnosticadas (ex: síndrome de Wolff-Parkinson-White). Tem sido também relatado aumento do intervalo QT após utilização de MDMA²⁹.

Hipertermia, rabdomiólise e insuficiência multi-orgãos – este síndrome tem sido bem descrito³¹. Sabe-se que a 5-HT e a DA estão envolvidas na regulação da temperatura corporal e que a toma de MDMA leva a activação de mecanismo de preservação e geração de calor a nível hipotalâmico²². Isto associado à agitação psicomotora, ao aumento do tónus muscular, à diminuição do reconhecimento de sinais corporais e ao contexto de um ambiente quente e de festa, pode levar a hipertermia potencialmente fatal. Estes doentes, estão em risco para desenvolver rabdomiólise grave, sendo frequentes valores acima de 30000 UI/L, coagulação intravascular disseminada e insuficiência renal e de outros órgãos²⁹.

Síndrome serotoninérgico – é caracterizado por início súbito de confusão, diaforese, diarreia e instabilidade cardiovascular. Observa-se aumento do tonus muscular e rigidez, hiper-reflexia e mioclonias. Apresenta semelhanças ao síndrome acima descrito, pois também pode levar a hipertermia com as consequências acima descritas, tendo uma taxa de mortalidade entre 10 e 15%²⁹.

Hiponatremia e edema cerebral – é possível que a hiponatremia seja um efeito neuroendócrino directo do consumo de MDMA, que leva a síndrome de secreção inapropriada de hormona anti-diurética (ADH)³². Para além desta alteração endócrina é comum a ingestão de grandes quantidades de fluidos durante as festas em que a droga é utilizada, podendo levar a uma hiponatremia de diluição²². Os sintomas incluem náuseas, tonturas, vômitos, cefaleias, cãibras musculares, fraqueza muscular, que pode progredir para obnublação, convulsões e coma, provavelmente secundários a edema cerebral²⁸.

Hepatotoxicidade – é rara, mas de gravidade variável, desde ligeira a fulminante necessitando de transplante hepático³³. Alguns casos parecem estar relacionados com necrose, secundária à hipertermia. Enquanto outros parecem resultar de acção tóxica directa nos hepatócitos. A maioria dos doentes apresenta-se com icterícia e perda de peso, que recorre sempre que há exposição à MDMA. Alguns indivíduos apresentam toxicidade grave algumas horas após a toma de MDMA^{28, 33}.

Acidentes cérebro-vasculares – a utilização de MDMA tem sido ligada a hemorragia intracerebral, habitualmente associada a malformação vascular já existente, que é desencadeada pelas alterações simpaticomiméticas da droga. Outra hipótese postula que a alteração do sistema 5-HT, envolvido na regulação da microvasculatura cerebral, podem levar a esta consequência. Foram também descritos com o uso de MDMA os seguintes, hemorragia subaracnoideia, enfarte cerebral e trombose do seio venoso cerebral²².

Alterações neuropsiquiátricas – a utilização de MDMA, pode levar a complicações neuropsiquiátricas severas (agudas e crónicas), incluindo psicoses atípicas, depressão e perturbações de ansiedade²⁸. Pode observar-se agudamente um síndrome psicótico habitualmente caracterizado por delírio do tipo persecutório, despersonalização, desrealização e alterações da percepção visual. É comum o desencadear de ataques de pânico, insónia e maior impulsividade, parecendo o risco de todas estas alterações aumentado em doentes com diagnóstico psiquiátrico ou com história familiar de doença psiquiátrica²². Um estudo longitudinal em adolescentes e jovens adultos associou o diagnóstico de distímia (depressão ligeira e persistente) ao

consumo de MDMA³⁴.

O défice cognitivo mais consistentemente reportado tem sido alteração na memória a curto prazo e de trabalho verbal, embora outras alterações cognitivas tenham sido relatadas²⁸.

Está bem documentado que a administração repetida de MDMA resulta em redução das concentrações cerebrais de 5-HT e redução da recaptação da 5-HT, sendo considerada uma substância selectivamente neurotóxica para os terminais serotoninérgicos²¹. Os mecanismos para esta neurotoxicidade parecem envolver a activação dos receptores 5-HT_{2A}, levando a stress oxidativo intracelular, com consequente apoptose neuronal mediado pela activação da enzima caspase 3³⁵. Isto pode explicar a persistência de sintomas afectivos e alterações cognitivas mesmo após a cessação do consumo de MDMA.

Tratamento:

Não existe antídoto para a intoxicação por MDMA, e em geral, o tratamento da intoxicação por MDMA é semelhante ao das intoxicações por anfetaminas ou metanfetaminas. Na figura 1, descrevemos a sequência de tratamento da intoxicação por MDMA.

Sublinhamos algumas particularidades do tratamento da intoxicação aguda por MDMA.

A primeira prioridade será sempre manter a permeabilidade das vias áreas, a respiração e a circulação (ABC)²². Após surgir a suspeita deste diagnóstico e considerando as importantes complicações que podem surgir, é necessário uma observação cuidadosa quer a nível de exame físico, de análises laboratoriais ou outros exames complementares, quer a nível de monitorização cardiovascular, sendo o tempo mínimo de observação recomendado de 4 horas. O carvão activado deverá ser dado até 1 hora depois da ingestão e a reposição de fluidos em caso de desidratação, hipertermia e rabdomiólise deve ser feita urgentemente²⁹. Devem evitar-se beta-bloqueantes ao tratar a hipertensão induzida por estimulantes pois podem levar a vasoconstrição a-adrenérgica sem qualquer oposição agravando o quadro²², o labetalol pode ser uma terapêutica de escolha pois bloqueia tanto os receptores a como b²⁹.

A mortalidade após o consumo de MDMA tem sido associada com o grau e a duração da hipertermia²², assim sendo não só a reposição de fluidos e o arrefecimento externo estão indicados, mas o controle da agitação é essencial sendo a primeira linha o uso de benzodiazepinas (ex: lorazepam, diazepam)

e caso seja necessário deve proceder-se a anestésicos, relaxantes musculares e consequente intubação^{28, 29}. A terapêutica antipsicótica deve ser evitada pelo seu potencial de induzir síndrome maligno dos neurolépticos, baixar o limiar convulsivo ou produzir hipotensão²⁸. No caso de doentes com hiponatremia o habitual é não apresentarem hipertermia, sendo a restrição de fluidos a principal medida a tomar²⁹, deve ser sublinhado que as concentrações devem regressar gradualmente ao normal, para reduzir possibilidade de mielinose central pônica. Se existir edema cerebral com grande risco de morte, pode ser introduzido manitol ou um diurético da ansa²⁸.

Poucos estudos se tem focado no tratamento do abuso e da dependência de MDMA, no entanto algumas investigações têm explorado a possibilidade de bloquear ou atenuar os efeitos da MDMA farmacologicamente. Observou-se que o pré-tratamento com citalopram atenua os efeitos psicológicos da MDMA, incluindo a euforia, desrealização e despersonalização e a perda de controlo sobre pensamento e corpo. Observou-se também que o pré-tratamento com haloperidol, reduz a euforia induzida pelo MDMA. Por outro lado o pré-tratamento com quetanserina (antagonista 5-HT₂) atenuou as alterações da percepção e a excitação emocional, observando-se menor temperatura corporal após a toma de MDMA. Estudos em animais colocam a hipótese que a memantina³⁶ (antagonista não competitivo dos receptores NMDA) ou a fluoxetina³⁷ poderão ter um efeito protector da neurotoxicidade induzida pela MDMA, embora isto não tenha sido estudado em humanos.

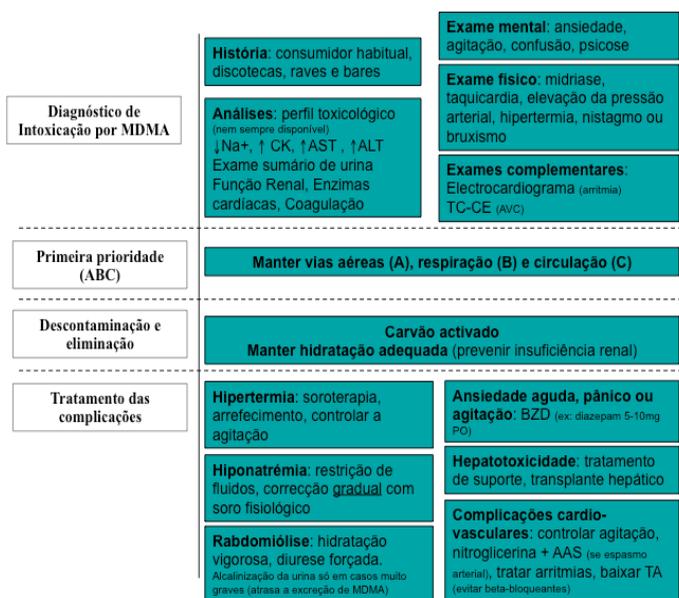


Fig. 1 – Tratamento da intoxicação aguda por MDMA (muito semelhante também para a intoxicação por Metanfêntaminas)

2) METANFETAMINAS

Contextualização:

A metanfetamina (MA) é uma amina simpaticomimética, pertencente ao grupo das feniletilaminas, sendo uma poderosa droga sintética estimulante, com elevado potencial de adicção³⁸. É vulgarmente designada por *speeds* ou *anfes*.

A anfetamina e a metanfetamina foram pela primeira vez sintetizadas em 1893, pelo químico japonês Nagayoshi Nagai. A intenção era criar um novo fármaco para substituir a efedrina, utilizada durante séculos para o tratamento de problemas respiratórios, no entanto, uma das duas primeiras utilizações ocorreu durante a segunda Guerra Mundial, para manter a capacidade de combate dos militares, sendo distribuída (adicionada aos chocolates) aos militares do exército alemão, sob o nome de Pervitina³⁹.

Em 1950 houve um aumento significativo da prescrição legal de MA, que existia numa associação com dextroanfetamina em comprimidos, sendo utilizada para o tratamento da narcolepsia, obesidade, perturbação de hiperactividade e déficit de atenção, entre outros. Com este aumento da utilização de MA, aumentou também o seu abuso, sendo que o pico de consumo desta droga se deu nos anos 80³⁹. A síntese de MA requer equipamento laboratorial pouco diferenciado, sendo utilizados como precursores a pseudoefedrina e a efedrina⁴⁰. A maioria da MA é feita em *super-laboratórios*, com capacidade para produzir cerca de 4,5 Kg num período de 24 horas, o que requer um desvio em larga escala de efedrina/pseudoefedrina das indústrias legais. Estes compostos podem ser extraídos de alguns medicamentos, tais como broncodilatadores, descongestionantes nasais e suplementos energéticos^{39,40}. Ao contrário de muitas outras drogas ilegais, a metanfetamina é utilizada igualmente pelo sexo feminino e masculino. O *consumidor tipo* é de raça caucasiana e com idade compreendida entre os 20 e 30 anos³⁹.

Nos EUA, 4,5% dos jovens do ensino secundário têm história de consumo de metanfetamina. Apesar de haver evidência de que o consumo desta droga está a diminuir, tem-se assistido a um aumento das admissões em Serviços de Urgência, por intoxicação por metanfetaminas⁴¹.

Mecanismo de acção:

A designação química da MA é: n-metil-1-fenil-propano-2-amina. A anfetamina pertence à classe das feniletilaminas, com uma substituição de um grupo metilo na posição do carbono alfa. A MA tem um segundo grupo metilo, que aumenta a sua lipofilia e actividade no SNC⁴².

A MA pode ser administrada por via oral, injectável,

inalada, fumada ou através das mucosas (anal e vaginal). A forma *fumada* tem uma absorção praticamente imediata, provocando um prazer intenso ou *flash*, que dura apenas alguns minutos, sendo que esta forma de uso é extremamente aditiva. A administração por via oral ou inalatória provoca euforia mais prolongada, mas não tão intensa como o *flash*. A metanfetamina vaporizada cristalizada, quando inalada, é rapidamente absorvida através dos capilares pulmonares, produzindo efeito em 3 a 5 minutos, enquanto que a via oral demora cerca de 15 a 20 minutos a produzir efeito⁴².

A quantidade usada numa administração pode variar até dez vezes, dependendo da tolerância do indivíduo, do modo de administração e do grau de pureza⁴⁰.

As feniletilaminas são estimulantes do sistema nervoso central (SNC), sendo que o tipo de alteração na estrutura básica da feniletilamina vai determinar o grau de penetração no SNC, a degradação pela enzima monoaminoxidase (MAO), a afinidade para receptor e a intensidade dos efeitos. Esta droga, por possuir elevada lipossolubilidade, atravessa facilmente a barreira hemato-encefálica e atinge as suas concentrações máximas nos rins, pulmões, líquido cefalorraquidiano e cérebro⁴². O seu metabolismo é hepático, podendo ocorrer por N-desalquilação, hidroxilação aromática, desaminação e oxidação. O tempo de semi-vida média é de 9 a 15 horas, sendo eliminada por via renal. A excreção urinária começa cerca de três horas após a ingestão e pode prolongar-se durante quatro a sete dias, dependendo da dose administrada e do pH da urina (maior semi-vida em urina alcalina)⁴².

A MA actua no SNC, aumentando acentuadamente as quantidades de dopamina (DA), noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT) na fenda sináptica, aumentando a neurotransmissão monoaminérgica. Ao contrário da cocaína, que actua apenas no bloqueio da recaptção das monoaminas, a metanfetamina provoca o aumento das monoaminas por vários mecanismos moleculares (bloqueio da recaptção das monoaminas por ligação às proteínas transportadoras; inibição do armazenamento desses neurotransmissores nas vesículas localizadas nos terminais neuronais; inibição da MAO, levando ao aumento do tempo de vida das monoaminas, entre outros), aumentando muito mais significativamente a quantidade de monoaminas na fenda sináptica⁴².

A estimulação dos receptores alfa e beta-adrenérgicos produz hipertensão, taquicardia, hipertermia e vasoespasmo. A activação 5-HT vai contribuir para as alterações do humor, assim como para as alterações ao nível dos mecanismos da saciedade e da sede. A estimulação dos receptores da DA é responsável pelos mecanismos de

craving e outros sintomas psiquiátricos. A MA parece exercer um efeito neurotóxico, ao danificar as células que contêm DA e 5-HT, interrompendo os terminais nervosos das células e limitando o seu crescimento. Pode levar a uma redução contínua de DA, podendo resultar em sintomas parkinsonianos⁴².

Como reconhecer:

Deve-se suspeitar de intoxicação por metanfetaminas quando na presença de um indivíduo com aumento da vigília, euforia, agitação psicomotora e sintomas psicóticos, sudorese intensa, hipertermia, hipertensão e taquicardia, podendo também ocorrer, em casos graves, acidose metabólica, rabdomiólise secundária, insuficiência renal e choque cardiogénico, que podem provocar a morte, se não tratados rapidamente^{39, 41}.

Para além de análises laboratoriais (ionograma, lactato sérico, função hepática, função renal, provas de coagulação, CK) e outros exames complementares de diagnóstico necessários para detectar as principais complicações da intoxicação por metanfetaminas, poder-se-á efectuar um *screening* toxicológico. Este *screening* pode apresentar resultados falsos positivos e falsos negativos, devendo ser interpretados de acordo com o contexto clínico⁴³. Algumas substâncias, tais como a bupropiona e a selegilina, podem dar resultados positivos⁴⁴. Por outro lado, a análise urinária, que é dependente da clearance renal, pode não detectar a presença de metanfetamina, se não tiver passado o tempo suficiente para a sua excreção urinária⁴⁵. Por estes motivos, quando se suspeita de intoxicação por metanfetaminas, não se deve adiar o tratamento até ao resultado final dos testes toxicológicos.

Efeitos adversos:

Sintomas cardio-vasculares - para além da hipertensão e taquicardia já mencionadas, pode ocorrer, isquémia cardíaca, cardiomiopatia, patologia valvular, dissecação da aorta e colapso cardiovascular⁴⁶.

Sintomas respiratórios - poderá ocorrer taquipneia e polipneia, edema pulmonar agudo, hipertensão pulmonar, pneumotórax, pneumomediastino e hemorragia pulmonar⁴⁷.

Manifestações neurológicas - as mais frequentes devem-se a alterações na neurotransmissão da DA, podendo manifestar-se alterações do movimento (coreias por exemplo)⁴⁸, podem ocorrer défices neurológicos focais (devido a isquémia ou hemorragia) e convulsões, que geralmente são auto-limitadas e breves^{49,50}.

Outros efeitos - anorexia, emagrecimento, midríase, palidez, xerostomia e outras alterações estomatológicas (*meth mouth*). Esta última condição é característica dos

consumidores crónicos de MA, sendo provavelmente causada pela combinação da xerostomia, má higiene oral e alto consumo calórico⁵¹.

Alterações neuropsiquiátricas - o consumo crónico de MA está associado a diversos efeitos nocivos, que podem persistir mesmo após cessação dos consumos. Os mais comuns são: dependência, ansiedade, confusão mental, insónia, alterações do humor, ideação suicida, comportamento agressivo e sintomas psicóticos (delírios e alucinações visuais, acústico-verbais e cenestésicas)³⁸. Os sintomas de abstinência incluem depressão, ansiedade, fadiga e craving acentuado. O consumo crónico de metanfetaminas produz ainda alterações cerebrais, estruturais e funcionais (alterações na actividade do sistema dopaminérgico, associadas a redução da actividade motora e redução da capacidade cognitiva: memória e atenção), que são apenas parcialmente reversíveis^{40,51,52}.

Tratamento:

A abordagem da intoxicação aguda por MA é muito semelhante aquela que deve ser feita no caso da MDMA (consultar figura 1).

O controlo da agitação psicomotora e da hipertermia é prioritário. No caso de agitação psicomotora grave, as benzodiazepinas intravenosas são o tratamento de eleição, podendo também ser utilizados antipsicóticos atípicos ou butirofenonas como terapêutica adjuvante, quando a dose de benzodiazepinas não é suficiente^{53,54}.

O controlo da hipertermia passa pela redução da actividade muscular excessiva, através da sedação com benzodiazepinas, indução de paralisa neuromuscular e reposição de fluidos, recorrendo-se também ao uso de técnicas físicas de arrefecimento. Os antipiréticos não têm utilidade uma vez que o aumento de temperatura resulta da excessiva actividade muscular e não de alterações hipotalâmicas⁵⁴.

Actualmente, os tratamentos mais eficazes para a dependência de MA são as terapias comportamentais, tais como as terapias cognitivo-comportamentais e terapias *contingency management*, que fornecem incentivos para melhor aderência e manutenção ao tratamento^{41,55}.

A nível farmacológico as opções são muito limitadas, foram feitos vários ensaios comparativos, tendo como base o tratamento usado para a dependência em cocaína, tendo sido realizados estudos com vários fármacos (Inibidores selectivos da recaptção da serotonina, antidepressivos tricíclicos, IMAO, gabapentina e baclofeno), com resultados negativos ou inconclusivos⁵¹. Estudos recentes demonstraram a eficácia da bupropiona na redução dos efeitos agudos provocados pela MA, na redução do *craving*

e no aumento da duração da abstinência em indivíduos com dependência baixa a moderada^{56,57}.

Entre as estratégias terapêuticas mais promissoras, ainda em investigação, está a imunofarmacoterapia, que consiste na produção e administração de anticorpos capazes de se ligar à MA antes que esta chegue ao cérebro⁵⁸.

3) LSD (Ácido lisérgico dietilamida)

Contextualização:

O LSD, também chamado Ácido, Viagem, *Flashback*, *Trips* e *Flash*, é um produto sintético com acção alucinogénica ou *psicadélica*. Foi primeiramente sintetizado em 1938, nos Laboratórios Sandoz, na Suíça, pelo químico Albert Hofmann. Na sua tentativa de encontrar substâncias com propriedades terapêuticas, Hofmann produziu várias moléculas sintéticas a partir da cravagem de um fungo do centeio (*Claviceps purpúrea*), sendo que a vigésima quinta foi denominada, em alemão, de *Lyserg-Saure-Diethylamid 25* ou LSD-25. As propriedades alucinatórias deste composto só foram descobertas cinco anos mais tarde quando Hofmann, após absorção tópica acidental de uma pequena quantidade, inicia quadro de alterações da percepção. Até 1966, esta droga era fornecida gratuitamente aos cientistas interessados, pelos Laboratórios Sandoz, sob a marca chamada *Delysid*, chegando a ser utilizada por médicos psiquiatras, com o intuito de melhor entenderem a experiência psicótica de um esquizofrénico⁵⁹.

O LSD é um derivado da ergolina, sendo geralmente produzido a partir da reacção da dietilamina com uma forma activa de ácido lisérgico. Dado que uma dose activa de LSD é muito pequena, uma pequena quantidade de matéria-prima é suficiente para produzir um grande número de doses. Por este motivo, o tráfico ilícito de LSD é muito mais fácil que o de outras drogas ilegais, em iguais quantidades e doses. Esta droga é uma substância inodora, incolor e hidrossolúvel, sendo primeiramente produzido na sua forma cristalina, podendo apresentar-se sob diversas formas: barras, cápsulas, tiras de gelatina, micropontos, entre outras. A forma de apresentação mais comum é denominada de *blotter acid*, que consiste em folhas de papel perfurado embebidas em LSD, divididas em pequenos quadrados, cada um representando uma dose, muitas vezes *decorados* em forma de selo ou autocolante, o que facilita a sua circulação⁶⁰.

Segundo a DEA (Drug Enforcement Administration), o LSD é utilizado em doses de 20-80 mcg de LSD2. É uma das drogas psicoactivas mais potentes, sendo que doses na ordem de 1-1,5 mcg/Kg já são suficientes para produzir efeitos psicoactivos⁶¹.

O consumo desta droga para fins recreativos teve o seu auge na década de 1960, tendo-se difundido nos meios universitários, hippies, ambientes literários, entre outros. O seu consumo torna-se ilegal nos EUA, a partir de 1967⁶². O LSD ganhou maior popularidade nos anos 90, maioritariamente entre adolescentes, devido principalmente ao seu baixo custo e fácil disponibilidade, sendo nesta altura, o alucinogénio mais utilizado. Actualmente, o seu consumo diminuiu. A prevalência anual do consumo de LSD entre os jovens do ensino secundário tem diminuído ao longo dos anos, com prevalência mínima no ano de 2003 (1,3% no oitavo ano; 1,7% no 10º ano e 1,9% no 12º ano de escolaridade); no entanto, no ano de 2007, observou-se a um ligeiro aumento do consumo de LSD nos grupos escolares estudados¹⁰. É utilizado maioritariamente mas não exclusivamente, nas festas de música electrónica (*raves*)⁶³.

Mecanismo de acção:

O LSD é um derivado da ergolina, produzido pela reacção da dietilamina com uma forma activada do ácido lisérgico. A sua designação química é: (6aR,9R)-N, N-Dietil-7-metil-4,6,6a,7,8,9-hexahidroindolo-(4,3-fg)quinolina-9-carboxamida⁶⁴.

O LSD é geralmente consumido por via oral, absorção sublingual, injectada ou inalada. Após administração oral, é absorvido rapidamente, demorando cerca de 30-60 minutos a surgir os primeiros efeitos. Os efeitos psicoactivos têm o seu pico 2-4 horas após o consumo. O LSD é metabolizado no fígado e excretado por via renal, tendo uma semivida de aproximadamente 2,5 horas; no entanto, os seus efeitos mantêm-se por aproximadamente 12 horas, dependendo da dose administrada, tolerância, peso e idade. Parece haver uma relação directa entre a presença de LSD no plasma e os efeitos produzidos⁶⁵.

O LSD actua nos receptores 5-HT cerebrais, produzindo efeitos agonistas ou antagonistas parciais na actividade serotoninérgica. Pensa-se que promove a libertação de glutamato nos terminais tálamo-corticais, produzindo dissociação entre os centros sensoriais e o *output* cortical^{66,67}. O LSD actua essencialmente no córtex cerebral, produzindo alterações no humor, percepção e cognição, e no locus coeruleus, que recebe sinais sensoriais das restantes partes do corpo, onde produz efeitos simpaticomiméticos^{63,64}.

O LSD não provoca dependência física nem síndrome de abstinência e apresenta uma dependência psicológica muito baixa, pelo que o seu uso continuado não é comum⁶⁷.

Como reconhecer:

Os efeitos psicológicos do LSD (denominados de *viagem*) são muito variáveis, dependendo de experiências anteriores, estado mental e ambiente, assim como da dose administrada e tolerância⁶⁴. Os efeitos psicológicos mais comuns são alterações do pensamento, humor e percepção visual e auditiva, com alguns efeitos ao nível da memória e orientação. Apesar de poderem ocorrer verdadeiras alucinações, mais frequentemente visuais, o LSD produz maioritariamente pseudo-alucinações. As alterações da percepção visual mais comuns são: percepção de movimento de objectos estáticos, rasto de objectos em movimento, visualização de padrões geométricos coloridos com os olhos fechados, intensificação das cores e da luz. As alterações da percepção auditiva podem incluir distorção dos sons (tipo eco), dificuldade na distinção de sons diferentes, intensificação de sons musicais, entre outros. Podem ainda ocorrer sinestias, fenómeno *ouve cores e sente sons*. Geralmente, o indivíduo tem consciência de que o está a ver ou ouvir não é real; no entanto, por vezes podem ocorrer ataques de pânico, psicoses ou sintomas depressivos. O indivíduo pode apresentar um profundo sentimento de alegria, de paz, de sintonia e união com os outros. Podem também ocorrer *intensas experiências espirituais*, onde o indivíduo sente que está em contacto com uma grandeza superior, de origem cósmica ou religiosa⁶⁴.

Os efeitos físicos mais comuns são sinais simpaticomiméticos, tais como midríase, hipertensão, taquicardia e, raramente, hipertermia⁶⁸.

O consumo de LSD pode ser detectado pela técnica de radioimunoensaio e posteriormente comprovado pela técnica de cromatografia líquida/gás de alta performance. Os testes urinários podem ser positivos até 120 horas após o consumo. Devido à elevada complexidade das técnicas de detecção do LSD, estas não são usadas por rotina⁶⁴.

Efeitos adversos:

Más viagens - A sobredosagem pode dar origem às denominadas “más viagens”, caracterizadas por ansiedade intensa, agitação psicomotora, confusão mental e pânico⁶⁴.

Disfunção sistema nervoso vegetativo - os efeitos físicos mais comuns são sinais simpaticomiméticos, tais como midríase, hipertensão, taquicardia e, raramente, hipertermia, cujas complicações estão associadas à maior parte dos casos de morbidade e mortalidade (rabdomiólise, insuficiência renal, necrose hepática, coagulação intravascular disseminada)^{64,68}. Outras reacções físicas que também podem estar presentes são: contracções uterinas, hiperglicémia, *boca seca*, náuseas, parestesias, hiperreflexia e tremores⁶⁸.

Alterações neuropsiquiátricas - o consumo crónico pode originar, além de sintomas depressivos, de ansiedade e psicose persistente, a chamada Perturbação Persistente da Percepção por Alucinogénios (*flashbacks*). Esta entidade consiste no aparecimento espontâneo e recorrente das alterações da percepção provocadas pelo LSD, após várias semanas de abstinência, podendo durar anos após a interrupção do consumo⁶⁹. No entanto, a frequência, duração e intensidade dos *flashbacks* tem tendência a diminuir ao longo do tempo de abstinência^{69,70}.

Mortalidade - A mortalidade devido aos efeitos directos do LSD não está bem documentada, são necessárias grandes concentrações de LSD para produzir *overdose*. Geralmente, as mortes relacionadas com o consumo de LSD resultam da *toxicidade comportamental*, dado que a agitação psicomotora intensa de uma *má viagem* pode levar ao suicídio ou à morte acidental (quando o indivíduo tenta fugir das alucinações)⁷⁰.

Tratamento:

No caso das *más viagens*, é importante manter o contacto físico com o doente, mas tendo algumas precauções de segurança, dado que estes indivíduos podem apresentar comportamentos heteroagressivos. O tratamento da ansiedade, depressão, psicose ou outros sintomas psiquiátricos é semelhante ao efectuado quando estes sintomas não surgem no contexto de abuso de substâncias. Em casos de agitação psicomotora, as benzodiazepinas de acção rápida são a melhor opção. A clorpromazina, apesar de não terminar a *má viagem*, vai diminuir a sua intensidade⁷¹.

As sobredosagens graves devem ter tratamento de suporte, com tratamento da hipertensão, taquicardia e hipertermia, podendo ser necessária a entubação endotraqueal. Devido à rápida absorção do LSD, o esvaziamento gástrico é de pouca utilidade clínica, podendo ser causador de maior agitação⁷¹.

Apesar de não existirem ensaios clínicos relativos ao tratamento da Perturbação Persistente da Percepção por Alucinogénios, existem descrições de casos de tratamento eficaz antipsicóticos, anticonvulsivantes, benzodiazepinas e clonidina⁷².

4) QUETAMINA**Contextualização:**

A quetamina é um hidróclorido de fenciclidina¹, utilizado em Portugal como agente anestésico em medicina e veterinária⁷³. A sua utilização em Medicina é limitada, pois apesar de ter sido introduzida para substituir a fenciclidina, partilha com esta a propriedade de desencadear reacções

pós anestésicas desagradáveis (eg. sonhos agitados, sintomas psicóticos)²⁸.

A quetamina está a ser monitorizada na EU desde Março de 2001, após ter sido realizada uma avaliação do risco do seu uso, no contexto da acção conjunta sobre novas drogas sintéticas, pelo European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction. Curiosamente, esta avaliação foi pedida pela Presidência Portuguesa do concelho Europeu em 2000⁷³. É conhecida entre os utilizadores sob diferentes nomes. Special K, Vitamina K e K, são as designações mais utilizadas^{1,2}.

Os dados epidemiológicos europeus relativos ao consumo ilícito desta substância são escassos. A utilização ilícita de quetamina, na Europa, foi reportada pela primeira vez no Reino Unido em 1990⁷³. Uma revisão recente sobre epidemiologia de *club drugs*, que incluiu estudos publicados entre Novembro de 2006 e Dezembro de 2007, identificou apenas dois estudos europeus, nenhum dos quais fazia referência à utilização ilícita de quetamina⁷⁴. Riley et al descrevem uma prevalência de utilização de quetamina de mais de 10%, numa população de frequentadores de eventos de dança *Rave* em Edimburgo⁷⁵. No Reino Unido a prevalência de quetamina tem vindo a aumentar neste grupo¹. Reynaud-Maurupt et al caracterizaram o consumidor habitual de quetamina como sendo um adulto jovem (24 anos de idade média), do sexo masculino com consumo simultâneo de várias drogas e com uma situação laboral instável⁷⁶.

Devido à complexidade da sua síntese, a maior parte da quetamina que é consumida de forma ilícita é obtida através do desvio de fontes legítimas².

Pode ser adquirida sob a forma de um líquido ou um pó e posteriormente fumada, inalada, ingerida ou injectada. A via de administração preferencial dos utilizadores recreativos é a inalatória¹. Os utilizadores procuram o que é designado de *k-hole*. Trata-se de um estado dissociativo com imobilização física, acompanhada por uma sensação de desrealização acentuada e alterações da percepção do espaço e do tempo (ex: alguns minutos podem parecer horas, um pequeno quarto pode parecer do tamanho de um estádio)^{1,77}. Estas alterações psicopatológicas facilitam a vivência de experiências sentidas como *transcendentais* pelos utilizadores. Doses menores provocam sintomas dissociativos mais ligeiros, distorção do tempo e do espaço menos acentuada e alucinações⁷⁷.

Mecanismo de acção:

O início de acção é rápido, variando consoante a via de administração (1-30 min) e dura entre 30-180 min³. Geralmente é consumida em doses elevada (eg. 100-150 mg).

Funciona como um agonista não-competitivo ao nível dos receptores NMDA bloqueando os canais de cálcio. Este bloqueio determina uma diminuição da neurotransmissão associada aos aminoácidos excitatórios, glutamato e aspartato²⁸. A acção ao nível destes receptores leva a um aumento da neurotransmissão dopaminérgica no lobo pré-frontal e no mesencéfalo².

Como reconhecer:

Deverá suspeitar-se de intoxicação com quetamina em indivíduos com quadro de instalação súbita de agitação psicomotora, hiperexcitabilidade e sintomas psicóticos. Apesar de tudo, devido à sua semi-vida curta (aproximadamente 2 horas), cerca de metade dos indivíduos intoxicados com quetamina que necessitam de cuidados médicos, encontram-se assintomáticos quando chegam ao hospital².

A pesquisa toxicológica de quetamina não é realizada rotineiramente. A sua detecção é feita pela pesquisa do metabolito mais estável norquetamina, através de cromatografia gasosa ou espectrometria, na urina, sangue ou cabelo^{78,79}. Poderão observar-se aumento da CK devido a eventual rabdomiólise ou hipocaliémia originada pelos vómitos.

Efeitos adversos:

Disfunção sistema nervoso vegetativo – o consumo de quetamina está associado a taquicardia, aumento da pressão arterial e náuseas. Em alguns casos pode surgir hipotermia associada à imobilização prolongada e depressão respiratória transitória^{2,28}.

Alterações neuropsiquiátricas - os efeitos provocados pela quetamina considerados como mais atractivos pelos utilizadores são as experiências autoscópicas, alucinações visuais e sensação de fusão com o meio circundante⁷⁷. Para além destes efeitos, a quetamina provoca alterações da memória de trabalho, semântica e episódica¹. Alguns destes sintomas, como por exemplo os sintomas dissociativos, psicóticos e as alterações da memória podem permanecer durante alguns dias mesmo quando os indivíduos se mantêm sem consumir. Os consumidores frequentes de quetamina, mesmo quando comparados com consumidores esporádicos e ex-consumidores, apresentam deficit da memória de trabalho, memória episódica, função executiva e maior intensidade de sintomas psicóticos e dissociativos⁸⁰. A utilização crónica de quetamina está associada a complicações somáticas específicas, tais como câibras e cistite ulcerosa⁷⁷.

Tratamento:

O tratamento é essencialmente de suporte e sintomático. Deve se ter em particular atenção as alterações cardíacas, respiratórias e da temperatura corporal, e tomadas medidas de prevenção da aspiração de vômito (devido às propriedades eméticas já referidas). Pode ser administrada uma benzodiazepina ou um antipsicótico para controlo da agitação psicomotora. A rabdomiólise pode surgir como uma complicação da intoxicação aguda com quetamina e deve ser tratada com hidratação adequada^{1,2,28}. Como já foi referido, a semi-vida da quetamina é curta, por isso, caso as alterações atribuídas a uma intoxicação aguda se mantenham por períodos mais extensos, devem ser procuradas outras causas, como por exemplo intoxicação por outras drogas²⁸.

Não há evidência de uma síndrome fisiológica de abstinência associada ao consumo de quetamina. Por vezes os utilizadores desenvolvem um padrão de dependência semelhante ao da cocaína caracterizada por tolerância elevada e craving⁸¹.

5) GHB (Ácido γ-hidroxibutírico)

Contextualização:

O ácido γ-hidroxibutírico (GHB) é um composto que existe

naturalmente no organismo humano, mas é também um fármaco e uma droga de abuso. Trata-se de um depressor do sistema nervoso central (SNC) e foi sintetizado pela primeira vez em França em 1960, numa tentativa de criar um análogo ao neurotransmissor GABA (ácido γ-aminobutírico), com capacidade de atravessar a barreira hemato-encefálica⁸². O GHB tem uma estrutura semelhante à do GABA. A sua capacidade de induzir um coma profundo rápido, com efeitos mínimos a nível do sistema cardiovascular e em termos de depressão respiratória, foi a característica que levou à investigação do seu uso como anestésico. Porém, a ausência de um efeito analgésico consistente e a tendência para induzir crises epiléticas, rapidamente fizeram diminuir o entusiasmo em torno do seu uso clínico, não tendo chegado a ser aprovado como anestésico nos EUA²².

A crença de que o GHB promove a perda de peso e a síntese da hormona de crescimento (GH), levou a um aumento da sua utilização nos anos 80 por culturistas, como suplemento alimentar. Quando o L-triptofano, reportado como tendo efeitos semelhantes, foi retirado do mercado, tal impulsionou o uso do GHB. Sendo facilmente obtido em ervanárias e ginásios nessa altura, o GHB começou a ser usado também como alucinogénio, euforizante e hipnótico. Esta nova popularidade coincidiu com o aumento

da morbidade e da mortalidade associada ao GHB²². Actualmente, este é frequentemente utilizado em raves e discotecas como alternativa à MDMA e a anfetaminas. É muitas vezes utilizado em conjunto com álcool e foi implicado, juntamente com o flunitrazepam, como uma droga facilitadora de abusos sexuais ou *rape drug*⁸³.

O uso de GHB como droga de abuso conheceu uma importante expansão nos últimos anos, sobretudo nos países

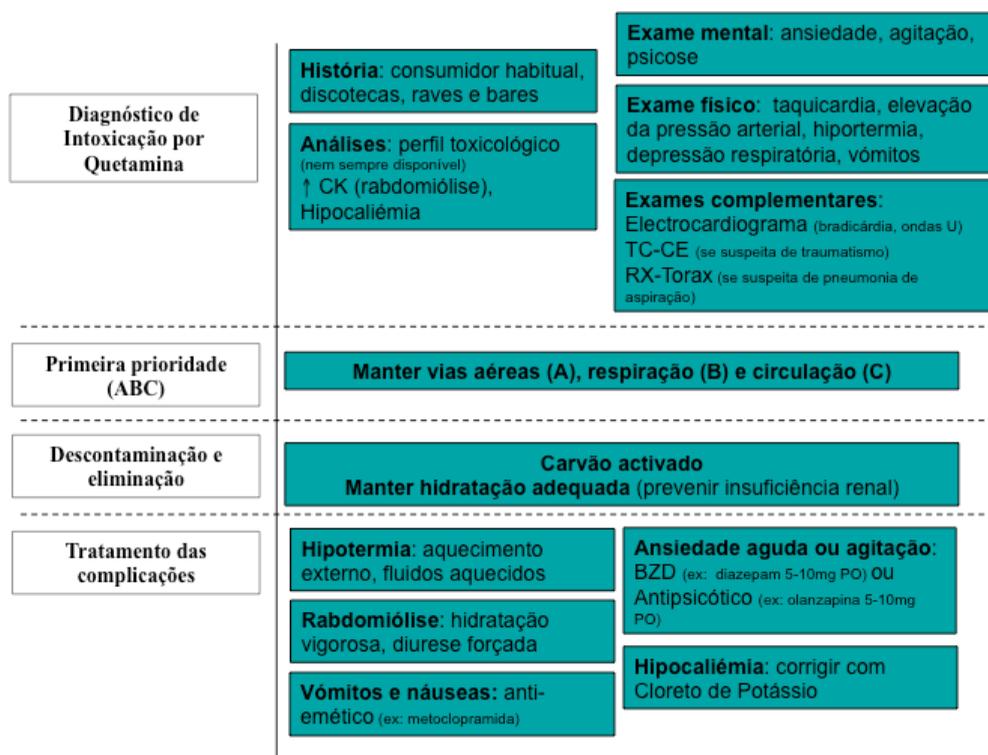


Fig. 2 – Tratamento da intoxicação aguda por Quetamina

ocidentais. Este é conhecido como “ecstasy líquido”, sendo procurado pelos seus efeitos semelhantes ao álcool, e tendo ressurgido nos anos 90 no cenário da vida nocturna da Europa, EUA e Austrália⁸⁴.

O GHB está sob vigilância a nível da União Europeia (UE) desde o ano 2000 e foi adicionado à Tabela 1 da Lei de Substâncias Controladas⁸⁵. Porém, enquanto os suplementos contendo GHB já não são comercializados de forma legal, os seus precursores γ -butirolactona (GBL) e 1,4-butanediol (BD), utilizados a nível industrial, continuam a ser facilmente acessíveis à compra. Estes são vendidos sob a forma de solventes orgânicos não tóxicos e produtos de limpeza. O GHB pode ser sintetizado em casa a partir do GBL, encontrando-se as instruções necessárias disponíveis na Internet⁸⁶.

A prevalência para uso de GHB, em pelo menos uma ocasião, foi estimada em cerca de 0,5 a 1,4% em jovens dos 15 aos 16 anos na União Europeia. No entanto, no contexto do mundo da dança e da música, a prevalência estimada parece ser mais elevada, tendo sido estimada em cerca de 3 a 19%. Este número baixa para 3% quando inquirido o uso no último mês. Outras sondagens a nível Europeu apuraram prevalências da ordem dos 3,4% em frequentadores de festivais de música e outros eventos de ar livre em Inglaterra, 12,6% em frequentadores de raves na Áustria e 10% em frequentadores de *pubs* na Holanda⁸⁷. Nos EUA, o estudo *Monitoring the Future* do *National Institute of Drug Abuse*, reporta uma prevalência de uso que varia entre 0,7 e 1,1%, numa amostra limitada de alunos do liceu e estudantes universitários¹⁰.

A idade pico para início do uso de GHB e dos seus precursores parece ser a idade adulta jovem e não a adolescência, tal como sucede no caso do início do uso de cannabis. Dados recolhidos através do programa *Drug Abuse Warning Network* indicam que os indivíduos que compareceram nos Serviços de Urgência por intoxicação com GHB ou os seus precursores são tendencialmente homens, de raça branca e com idades compreendidas entre os 18 e os 25 anos¹⁴.

Geralmente é ingerido na forma líquida, embora também seja vendido na forma de pó. O GHB líquido é incolor e hidrossolúvel. As concentrações do produto são muito variáveis, podendo ir de 500 mg a 5 gr por dose. Habitualmente, 1 ml do líquido contém 1 gr de GHB. A dose oral para obtenção de efeitos euforizantes é de cerca de 2,5 gr, mas pode ser muito variável⁸⁸.

Mecanismo de acção:

O GHB é um ácido gordo de cadeia curta, sendo um neurotransmissor inibidor do SNC, que existe de forma

endógena no tecido de mamíferos. Pensa-se que o GHB se liga aos receptores GABA-B e a receptores específicos para GHB, levando a uma libertação da dopamina (DA) e opióides endógenos a nível cerebral, e afectando outros neurotransmissores, tais como a serotonina (5-HT), glutamato e acetilcolina^{82,89}.

O GHB atravessa facilmente a barreira hemato-encefálica e também pode ser encontrado no sangue periférico. Este é rapidamente absorvido depois da ingestão, levando 20-30 minutos a atingir a concentração plasmática máxima depois da ingestão de uma dose de 12,5 mg/Kg e 30-60 minutos após uma dose de 50 mg/Kg. Os efeitos clínicos tornam-se aparentes cerca de 5 a 15 minutos após a ingestão e podem durar até 3 a 4 horas. A semi-vida de eliminação é de 27 minutos e o GHB é indetectável na urina cerca de 12 h após ingestão, sendo eliminado pela expiração através dos pulmões. A farmacocinética do GHB nos alcoólicos é semelhante à de não alcoólicos, ainda que a frequência de efeitos adversos seja menor nos primeiros, sugerindo uma tolerância cruzada entre álcool e GHB^{88,89}.

Como reconhecer:

O GHB tem efeitos semelhantes aos do álcool, tendo efeito relaxante, euforizante, desinibidor ou sedativo, conforme a dose em causa. Deverá suspeitar-se em indivíduos com alterações agudas do estado de consciência, muitas vezes sem possibilidade de colheita da história clínica.

A detecção de GHB no soro ou urina não está disponível nos exames toxicológicos de rotina, sendo o diagnóstico de intoxicação aguda habitualmente realizado através da história clínica e exame físico. A confirmação definitiva pode ser feita através da cromatografia de gás/espectrometria de massa, mas não estará pronta em tempo útil, podendo apenas ser úteis em questões legais⁹⁰.

Sobretudo para diagnóstico diferencial, devem ser obtido hemograma, ionograma, testes de função hepática, análises toxicológicas, níveis de amónia, gasimetria, osmolaridade plasmática, culturas, análise de LCR e teste de gravidez. Os exames imagiológicos não são úteis, mas a TAC ou RMN podem ajudar a excluir traumatismo ou AVC. A radiografia do tórax pode permitir excluir a existência de pneumonia de aspiração⁹¹. O electrocardiograma e a monitorização cardíaca são importantes, podendo a ingestão de GHB estar associada a bradicárdia. A presença de ondas U é frequente, mesmo na ausência de hipocaliémia⁹¹.

Efeitos adversos:

Alterações cardiovasculares – A bradicárdia surge em aproximadamente 30 a 35% das intoxicações por GHB. A hipotensão foi descrita em vários estudos de caso,

sobretudo no caso de ingestão conjunta com etanol ou com outros tóxicos^{22,28}.

Depressão respiratória - a intoxicação por GHB pode conduzir à depressão respiratória e apneia e mesmo à paragem respiratória^{22,28}.

Hipotermia – cerca de um terço dos doentes apresentam temperaturas inferiores a 35°C^{22,28}.

Queimaduras aparelho digestivo – o GHB pode ser produzido a partir de produtos de limpeza, quando este método não é correctamente realizado pode condicionar graves queimaduras alcalinas da mucosa oral, faringe, esófago e estômago, pela dissolução incompleta da soda cáustica²².

Morte – A mortalidade está geralmente associada à paragem respiratória, mas também à pneumonia de aspiração, asfixia posicional e traumatismo^{22,28}.

Alterações neuropsiquiátricas – é comum observar-se na intoxicação quadro de heteroagressividade, ataxia e alucinações. Doentes que tenham ingerido GHB de forma crónica e em doses elevadas podem desenvolver uma síndrome de abstinência caracterizada por delirium com agitação grave²⁸.

Tratamento

O tratamento pré-hospitalar é de suporte, incluído permeabilização das vias aéreas e o suporte vascular como principais objectivos. Deve ser fornecido oxigénio e a entubação é necessária se os reflexos das vias aéreas estiverem comprometidos. Os acessos endovenosos e os fluidos são úteis no caso de hipotensão e a monitorização cardíaca deve estar presente para todos os doentes com alterações da consciência^{28,92}.

No Serviço de Urgência o tratamento da overdose por GHB é

primariamente de suporte, não existindo antídoto específico para a intoxicação por este composto. A ingestão pode cursar com uma recuperação rápida, e muitos dos doentes não chegam a ser admitidos em regime de internamento. A permeabilidade das vias aéreas e prevenção da aspiração são de importância vital. Normalmente o impulso respiratório e os reflexos protectores das vias respiratórias estão preservados, mas se estiverem comprometidos o doente deve ser entubado. O uso de contenção física ou química pode ser necessário nos casos de agitação, sendo que as benzodiazepinas ou os antipsicóticos podem ser utilizados. A lavagem gástrica e o carvão activado não são geralmente efectuados devido à rapidez de absorção do GHB, sendo considerados apenas quando a co-ingestão de outros tóxicos for suspeitada. A entubação endotraqueal deve preceder a lavagem gástrica para prevenir a aspiração. Os doentes devem estar monitorizados, podendo surgir bradicardia ou outras disrritmias. A orofaringe deve ser cuidadosamente observada e excluídas queimaduras mucosas por contaminação do GHB com hidróxido de sódio. Se o doente apresentar compromisso respiratório grave ou outras complicações, deve ser admitido em internamento⁹².

A síndrome de abstinência pode durar cerca de 5 a 15 dias e cursar com alucinações acústico-verbais. O tratamento do quadro pode requerer o uso de doses altas de sedativos, e contenção química ou mesmo física. Benzodiazepinas (lorazepam, diazepam, clordiazepóxido), barbitúricos, sedativos (propofol) e anti-hipertensores (β-bloqueantes) demonstraram utilidade terapêutica. Os antipsicóticos parecem fornecer um controlo limitado dos sintomas de abstinência⁹³.

6) FLUNITRAZEPAM (Rohypnol®)

Contextualização:

O flunitrazepam (Rohypnol) é pertence à classe das benzodiazepinas (BZD) de curta acção do tipo hipnótico. Foi comercializado nos anos 70, pelos laboratórios Roche, com indicação para o tratamento a curto prazo de insónia e como indutor anestésico. Este fármaco nunca foi aprovado para uso médico nos EUA, sendo considerado pela *Drug Enforcement Administration* (DEA), em 1984, como uma droga de classe IV⁹⁴. É ainda comercializado de forma legal em vários países, incluindo Portugal⁹⁵. Nas últimas décadas, este medicamento ganhou a reputação de ser usado como *droga*

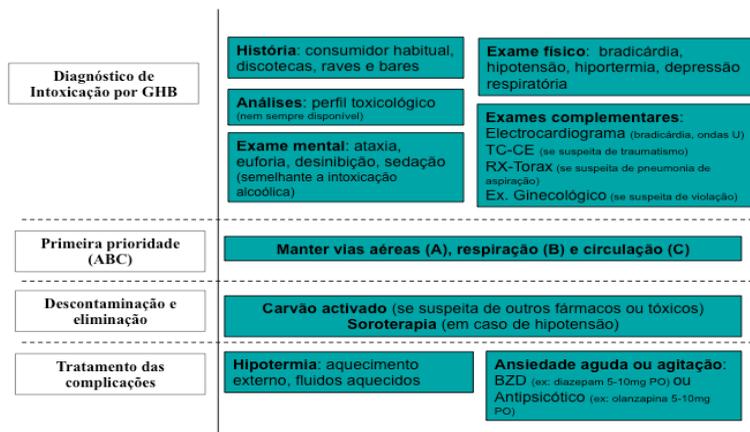


Fig. 3 – Tratamento da intoxicação aguda por GHB

da violação pois, quando adicionado a bebidas, é inodoro, incolor e não possui sabor, sendo portanto indetectável a olho nu, provocando amnésia anterógrada (as vítimas não se recordam do que sucedeu enquanto sob o efeito do fármaco)⁹⁶. Para além da sua relação com violações, tem sido documentada uma alta frequência de abuso por parte de adolescentes e jovens adultos, em discotecas e raves^{97,98}. Um estudo em adolescentes e jovens adultas do sexo feminino verificou que cerca de 6% utilizou em alguma altura este fármaco, sendo frequente a associação com álcool e outras drogas ilícitas, 10% das utilizadoras reportaram abuso sexual ou físico subsequente⁹⁹.

O flunitrazepam é vendido em comprimidos revestidos de 1mg, sob o nome de Rohypnol, custando cerca de oito cêntimos cada dose⁹⁵.

O flunitrazepam é utilizado pelo seu efeito sedativo, dando uma sensação de relaxamento semelhante à da intoxicação alcoólica^{100, 101}. Por vezes é tomado em conjunto com heroína, tanto para potenciar os efeitos ou como modo a contrariar a síndrome de abstinência opióide^{100, 102}. É também referido a diminuição da ansiedade, aumentando o conforto do indivíduo em situações sociais^{100, 101} e, ocasionalmente, indução de estados de euforia¹⁰³.

De acordo com o estudo de 2005, Monitoring the Future, no EUA 0,7% dos adolescentes no oitavo ano e 1,2% dos adolescentes no 12º ano utilizaram no último ano esta substância¹⁰.

Mecanismo de acção:

De forma similar às outras BZD, o flunitrazepam é uma agonista dos receptores GABA, actuando como um inibidor da neurotransmissão a nível cerebral e da medula espinhal. Liga-se aos receptores GABA, levando à abertura dos canais de cloro, resultado num influxo de cloro intracelular e hiperpolarização celular, reduzindo a sua excitabilidade. De um ponto de vista clínico, leva a sedação, redução da ansiedade e do limiar convulsivo².

O flunitrazepam é quase completamente absorvido após a administração oral, 10-15% do fármaco sofre um metabolismo de primeira passagem no fígado, originando uma biodisponibilidade absoluta de 70-90%. As concentrações plasmáticas máximas ocorrem 0.75-2 horas após a administração oral, sendo que a presença de alimentos no estômago reduz a velocidade de absorção. Apresenta um perfil de farmacocinética linear para doses entre 0.5 e 4 mg. Trata-se de um composto muito lipofílico, passando rapidamente a barreira hemato-encefálica, explicando a sua rapidez de acção. O efeito persiste cerca de 8 horas, podendo ser observadas alterações motoras até 12 horas após ingestão¹⁰⁴.

Estudos evidenciam que o flunitrazepam tem muito mais afinidade com os receptores das BZD que o clobazam, o diazepam, o oxazepam, e o alprazolam, e menos afinidade que o midazolam e o triazolam. A sua elevada afinidade e eficácia fazem com que este fármaco seja uma das BZD mais potentes, por exemplo dez vezes mais potente que diazepam, mas no que respeita ao desenvolvimento de alterações psicomotoras, tem vinte vezes mais actividade¹⁰⁵.

Como reconhecer:

A suspeita de intoxicação com flunitrazepam deve surgir num doente com diminuição do estado de vigília, alterações psicomotoras, confusão e amnésia. Poderá existir depressão respiratória, especialmente quando utilizado em conjunto com outros depressores do sistema nervoso central. Uma overdose é caracterizada por discurso arrastado, ataxia, depressão respiratória, bradicardia, hipotensão e, em casos extremos, coma²⁸.

É possível detectar o seu consumo na urina e no sangue, através de técnicas de cromatografia¹⁰⁶, podendo ser observados resultados positivos até 72 horas depois da toma. Apesar disso é necessário ter em conta as limitações destes testes toxicológicos, sendo comuns falsos negativos pela rápida eliminação do fármaco e pelas suas baixas concentrações plasmáticas.

Efeitos adversos:

Alterações de comportamento – estudos com populações de delinquentes juvenis mostraram que o uso de flunitrazepam pode levar a comportamentos violentos, em indivíduos com vulnerabilidade ao nível da personalidade¹⁰⁷. Foi também demonstrada uma tendência entre o uso desta droga e a propensão para cometer crimes¹⁰⁸.

Risco de acidentes de viação – um estudo Norueguês, mostrou a associação entre o uso de flunitrazepam e maior incapacidade para a condução¹⁰⁹.

Potenciação de intoxicação opióide/ Risco de Overdose de Heroína – apesar do mecanismo da interacção opióides – flunitrazepam ainda não ser claro, e da interacção não ser previsível, existe um risco pelo menos teórico de *overdose* accidental de heroína, quando tomada em associação com esta droga⁹⁷.

Dependência e síndrome de abstinência – a utilização de Flunitrazepam, tal como das BZD em geral, pode levar a dependência com sintomas de abstinência, tais como cefaleias, ansiedade, irritabilidade, dores musculares, sensibilidade à luz, tremor e parestesias das extremidades, ou em casos extremos, convulsões².

Tratamento

A sobredosagem com Flunitrazepam deve ser tratada como uma emergência, uma vez que, tal como no caso de outras BZD, pode levar a perda da consciência e depressão respiratória com consequente risco de vida²⁸.

Deverá ser utilizado carvão activado para absorção da droga no tracto gastro-intestinal e medidas de suporte ventilatório se indicadas. Poderá ser utilizado o flumazenil, mas sempre tendo em conta o possível surgimento de episódio convulsivo².

De notar que o flunitrazepam é muitas vezes utilizado de forma ilícita como droga de violação⁸³, sendo que uma parte significativa das pessoas pode não reportar este facto. O tratamento para a dependência de flunitrazepam é em todo semelhante ao utilizado para as outras BZD, sendo indicado a substituição por uma BZD de longa acção e redução progressiva²⁸.

CONCLUSÃO

Neste artigo os autores pretenderam, de uma forma clara e com rigor científico, criar uma base de conhecimento na língua Portuguesa acerca das *club drugs*. Tratam-se de substâncias muito disponíveis e de utilização comum em adolescentes e jovens adultos. Apresentam diferentes perfis, quer em termos de objectivo da utilização, quer a nível de complicações, reconhecimento e tratamento.

- O seu uso é muitas vezes sub-diagnosticado pelos técnicos de saúde e as consequências da sua utilização desvalorizadas pelos jovens. Ao longo do artigo foram referidas consequências graves, muitas vezes com risco de vida, a curto e a longo prazo da utilização destas drogas.

- O problema do uso de *club drugs* é transversal aos diversos técnicos de saúde. As suas complicações agudas podem surgir no contexto de urgência hospitalar, as consequências mais tardias podem surgir durante uma consulta do Médico de Família, do Psiquiatra ou do Psicólogo.

- É nossa noção que cada vez é mais necessário estar atento a este novo padrão de consumo de drogas, especialmente nos jovens. Fazer intervenções precoces e informar acerca dos riscos, é o dever de qualquer técnico de Saúde perante um consumidor de *club drugs*.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. MAXWELL JC: Party drugs: properties, prevalence, patterns, and problems. *Subst Use Misuse* 2005;40(9-10):1203-40
2. BRITT GC, MCCANCE-KATZ EF: A brief overview of the clinical pharmacology of *club drugs*. *Subst Use Misuse* 2005;40(9-10):1189-1201
3. COLFAX G, GUZMAN R: Club drugs and HIV infection: a review. *Clin Infect Dis* 2006;42(10):1463-9
4. Shulgin AT: The background and chemistry of MDMA. *J Psychoactive Drugs* 1986;18(4):291-304
5. GREER G, TOLBERT R: Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. *J Psychoactive Drugs* 1986;18(4):319-327
6. LAWN JC: Schedules of controlled substances: scheduling of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) into Schedule I. *Federal Register* 1988;51:36552-60
7. WOLFF K, HAY AW, SHERLOCK K, CONNER M: Contents of *ecstasy*. *Lancet* 1995;346:1100-1
8. SHERLOCK K, WOLFF K, HAY AW, CONNER M: Analysis of illicit *ecstasy* tablets: implications for clinical management in the accident and emergency department. *J Accid Emerg Med* 1999;16(3):194-7
9. HAYNER GN, MCKINNEY H. MDMA: The dark side of *ecstasy*. *J Psychoactive Drugs* 1986;18(4):341-7
10. JOHNSTON LD, O'MALLEY PM, BACHMAN JG, SCHULENBERG JE ed: Monitoring the Future national results on adolescent drug use: Overview of key findings, 2007 (NIH Publication No. 08-6418). Bethesda: National Institute on Drug Abuse 2008
11. European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction: General population surveys of drug use. Available from: <http://stats04.emcdda.europa.eu/html.cfm/index5324EN.html> [Acedido em Julho de 2008]
12. MARTINS SS, STORR CL, ALEXANDRE PK, CHILCOAT HD: Adolescent *ecstasy* and other drug use in the National Survey of Parents and Youth: the role of sensation-seeking, parental monitoring and peer's drug use. *Addict Behav* 2008;33(7):919-933
13. NICHOLS DE, OBERLENDER R: Structure-activity relationships of MDMA and related compounds: a new class of psychoactive drugs? *Ann N Y Acad Sci* 1990;600:613-623; discussion 623-615 [Está Certa esta Referência??]
14. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Office of Applied Studies: Drug Abuse Warning Network, 2005: National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits. Rockville, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Administration, Office of Applied Studies 2007
15. COTTLER LB, WOMACK SB, COMPTON WM, BEN-ABDALLAH A: *Ecstasy* abuse and dependence among adolescents and young adults: applicability and reliability of DSM-IV criteria. *Hum Psychopharmacol* 2001;16(8):599-606
16. STEELE TD, MCCANN UD, RICAURTE GA: 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, *Ecstasy*): pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1994;89(5):539-551
17. DE LA TORRE R, FARRE M, ROSET PN et al: Pharmacology of MDMA in humans. *Ann N Y Acad Sci* 2000;914:225-237
18. KRETH K, KOVAR K, SCHWAB M, ZANGER UM: Identification of the human cytochromes P450 involved in the oxidative metabolism of "Ecstasy"-related designer drugs. *Biochem Pharmacol* 2000;59(12):1563-71
19. DE LA TORRE R, FARRE M, ORTUNO J et al: Non-linear pharmacokinetics of MDMA ('*ecstasy*') in humans. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49(2):104-9
20. PARROTT AC: MDMA (3,4-Methylenedioxymethamphetamine)

- or ecstasy: the neuropsychobiological implications of taking it at dances and raves. *Neuropsychobiology* 2004;50(4):329-335
21. GUDELSKY GA, YAMAMOTO BK: Actions of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on cerebral dopaminergic, serotonergic and cholinergic neurons. *Pharmacol Biochem Behav* 2008;90(2):198-207
 22. TETER CJ, GUTHRIE SK: A comprehensive review of MDMA and GHB: two common club drugs. *Pharmacotherapy* 2001;21(12):1486-1513
 23. GREENAR, CROSSAJ, GOODWINGM: Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or *Ecstasy*). *Psychopharmacology (Berl)* 1995;119(3):247-260
 24. VOLLENWEIDER FX, GAMMA A, LIECHTI M, HUBER T: Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA (*ecstasy*) in MDMA-naïve healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 1998;19(4):241-251
 25. LIECHTI ME, BAUMANN C, GAMMA A, VOLLENWEIDER FX: Acute psychological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, *Ecstasy*) are attenuated by the serotonin uptake inhibitor citalopram. *Neuropsychopharmacology* 2000;22(5):513-521
 26. UYS JD, NIESINK RJ: Pharmacological aspects of the combined use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, *ecstasy*) and gamma-hydroxybutyric acid (GHB): a review of the literature. *Drug Alcohol Rev* 2005;24(4):359-368
 27. ROTHMAN RB, BAUMANN MH, DERSCH CM et al: Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse* 2001;39(1):32-41
 28. RICAURTE GA, MCCANN UD: Recognition and management of complications of new recreational drug use. *Lancet* 2005;365(9477):2137-45
 29. HALL AP, HENRY JA: Acute toxic effects of 'Ecstasy' (MDMA) and related compounds: overview of pathophysiology and clinical management. *Br J Anaesth* 2006;96(6):678-685
 30. CHEZE M, DEVEAUX M, MARTIN C, LHERMITTE M, PEPIN G: Simultaneous analysis of six amphetamines and analogues in hair, blood and urine by LC-ESI-MS/MS. Application to the determination of MDMA after low ecstasy intake. *Forensic Sci Int* 2007;170(2-3):100-4
 31. SCHIFANO F: A bitter pill. Overview of ecstasy (MDMA, MDA) related fatalities. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;173(3-4):242-8
 32. HENRY JA, FALLON JK, KICMAN AT, HUTT AJ, COWAN DA, FORSLING M: Low-dose MDMA (*ecstasy*) induces vasopressin secretion. *Lancet* 1998;351:1784
 33. ELLIS AJ, WENDON JA, PORTMANN B, WILLIAMS R: Acute liver damage and ecstasy ingestion. *Gut* 1996;38(3):454-8
 34. LIEB R, SCHUETZ CG, PFISTER H, VON SYDOW K, WITTCHE H: Mental disorders in ecstasy users: a prospective-longitudinal investigation. *Drug Alcohol Depend* 2002;68(2):195-207
 35. CAPELA JP, FERNANDES E, REMIAO F, BASTOS ML, MEISEL A, CARVALHO F: Ecstasy induces apoptosis via 5-HT(2A)-receptor stimulation in cortical neurons. *Neurotoxicology* 2007;28(4):868-875
 36. CHIPANA C, CAMARASA J, PUBILL D, ESCUBEDO E: Memantine prevents MDMA-induced neurotoxicity. *Neurotoxicology* 2008;29(1):179-183
 37. LINGFORD-HUGHES A, NUTT D: Neurobiology of addiction and implications for treatment. *Br J Psychiatry* 2003;182:97-100.
 38. ZWEBEN JE, COHEN JB, CHRISTIAN D et al: Psychiatric symptoms in methamphetamine users. *Am J Addict* 2004;13(2):181-190
 39. HUNT D, KUCK S, TRUITT L: Methamphetamine Use: Lessons Learned, final report to the National Institute of Justice. Washington 2006
 40. NORDAHL TE, SALO R, LEAMON M: Neuropsychological effects of chronic methamphetamine use on neurotransmitters and cognition: a review. *Summer J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003;15(3):317-325
 41. National Institute on Drug Abuse: Methamphetamine Abuse and Adiction. Bethesda: National Institute on Drug Abuse; 1998
 42. SULZER D, SONNERS MS, POULSEN NW, GALLI A: Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. *Prog Neurobiol* 2005;75(6):406-433
 43. ELSOHLI MA, JONES AB: Drug testing in the workplace: could a positive test for one of the mandated drugs be for reasons other than illicit use of the drug? *J Anal Toxicol* 1995;19(6):450-8
 44. NIXON AL, LONG WH, PUOPOLO PR, FLOOD JG: Bupropion metabolites produce false-positive urine amphetamine results. *Clin Chem* 1995;41(6 Pt 1):955-6
 45. VALENTINE JL, KEARNS GL, SPARKS C et al: GC-MS determination of amphetamine and methamphetamine in human urine for 12 hours following oral administration of dextro-methamphetamine: lack of evidence supporting the established forensic guidelines for methamphetamine confirmation. *J Anal Toxicol* 1995;19(7):581-590
 46. KAYE S, MCKETIN R, DUFLOU J, DARKE S: Methamphetamine and cardiovascular pathology: a review of the evidence. *Addiction* 2007;102(8):1204-11
 47. CHIN KM, CHANNICK RN, RUBIN LJ: Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? *Chest* 2006;130(6):1657-63
 48. SPERLING LS, HOROWITZ JL: Methamphetamine-induced choreoathetosis and rhabdomyolysis. *Ann Intern Med* 1994;121(12):986
 49. ALLDREDGE BK, LOWENSTEIN DH, SIMON RP: Seizures associated with recreational drug abuse. *Neurology* 1989;39(8):1037-9
 50. OLSON KR, KEARNEY TE, DYER JE, BENOWITZ NL, BLANC PD: Seizures associated with poisoning and drug overdose. *Am J Emerg Med* 1994;12(3):392-5
 51. BARR AM, PANENKA WJ, MACEWAN GW et al: The need for speed: an update on methamphetamine addiction. *J Psychiatry Neurosci* 2006 Sep;31(5):301-313.
 52. WANG GJ, VOLKOW ND, CHANG L et al: Partial recovery of brain metabolism in methamphetamine abusers after protracted abstinence. *Am J Psychiatry* 2004;161(2):242-8
 53. MARTEL M, STERZINGER A, MINER J, CLINTON J, BIROS M: Management of acute undifferentiated agitation in the emergency department: a randomized double-blind trial of droperidol, ziprasidone, and midazolam. *Acad Emerg Med* 2005;12(12):1167-72
 54. RICHARDS JR, DERLET RW, DUNCAN DR: Methamphetamine toxicity: treatment with a benzodiazepine versus a butyrophenone. *Eur J Emerg Med* 1997;4(3):130-5
 55. ROLL JM, PETRY NM, STITZER ML et al: Contingency management for the treatment of methamphetamine use disorders. *Am J Psychiatry* 2006;163(11):1993-9
 56. NEWTON TF, ROACHE JD, DE LA GARZA R et al: Bupropion reduces methamphetamine-induced subjective effects and cue-induced craving. *Neuropsychopharmacology* 2006;31(7):1537-44
 57. ELKASHEF AM, RAWSON RA, ANDERSON AL et al: Bupropion for the treatment of methamphetamine dependence. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(5):1162-70
 58. MEIJLER MM, MATSUSHITA M, WIRSCHING P, JANDA KD: Development of immunopharmacotherapy against drugs of abuse. *Curr Drug Discov Technol* 2004;1(1):77-89
 59. PASSIE T, HALPERN JH, STICHTENOTH DO, EMRICH HM,

- HINTZEN A: The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS Neurosci Ther* Winter 2008;14(4):295-314
60. National Institute on Drug Abuse: Hallucinogens: LSD, Peyote, Psilocybin, and PCP. Nida InfoFact ed: National Institutes of Health 2008
61. US Drug Enforcement Administration (DEA): d-Lysergic Acid Diethylamide 2007
62. FUSAR-POLIP, BORGWARDT S.: Albert Hofmann, the father of LSD (1906-2008). *Neuropsychobiology* 2008;58(1):53-4
63. National Institute on Drug Abuse: Hallucinogens and Dissociative Drugs. Bethesda 2001; Report No.:01-4209
64. ABRAHAM HD, ALDRIDGE AM, GOGIA P: The psychopharmacology of hallucinogens. *Neuropsychopharmacology* 1996;14(4):285-298
65. AGHAJANIAN GK, BING OH: Persistence of Lysergic Acid Diethylamide in the Plasma of Human Subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1964;5:611-4
66. AGHAJANIAN GK, MAREK GJ: Serotonin and hallucinogens. *Neuropsychopharmacology* 1999;21(2 Suppl):16S-23S
67. NICHOLS D: Hallucinogens. *Pharmacol Ther* 2004;101(2):131-181
68. SCHIFF PL: Ergot and its alkaloids. *Am J Pharm Educ* 2006;70(5):98
69. HALPERN JH, POPE HG: Hallucinogen persisting perception disorder: what do we know after 50 years? *Drug Alcohol Depend* 2003;69(2):109-119
70. STRASSMAN RJ: Adverse reactions to psychedelic drugs. A review of the literature. *J Nerv Ment Dis* 1984;172(10):577-595
71. GABEL M, IANZITO BM: Treatment for ingestion of LSD. *J Pediatr* 1972;81(3):634-5
72. LERNER AG, FINKEL B, OYFFE I, MERENZON I, SIGAL M: Clonidine treatment for hallucinogen persisting perception disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155(10):1460
73. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction: Report on the risk assessment of ketamine in the framework of the joint action on new synthetic drugs. Lisbon 2002
74. LEUNG KS, COTTLER LB: Ecstasy and other club drugs: a review of recent epidemiologic studies. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21(3):234-241
75. RILEY S, JAMES C, GREGORY D, DINGLE H, CADGER M: Patterns of recreational drug use at dance events in Edinburgh, Scotland. *Addiction* 2001;96:1035-47
76. REYNAUD-MAURUPT C, BELLO PY, AKOKA S, TOUFIK A: Characteristics and behaviors of ketamine users in France in 2003. *J Psychoactive Drugs* 2007;39(1):1-11
77. MUETZELFELDT L, KAMBOJ SK, REES H, TAYLOR J, MORGAN CJ, CURRAN HV: Journey through the K-hole: phenomenological aspects of ketamine use. *Drug Alcohol Depend* 2008;95(3):219-229
78. MOORE KA, SKLEROV J, LEVINE B, JACOBS AJ: Urine concentrations of ketamine and norketamine following illegal consumption. *J Anal Toxicol* 2001;25(7):583-8
79. KIM JY, IN MK, KIM JH: Determination of ketamine and norketamine in hair by gas chromatography/mass spectrometry using two-step derivatization. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2006;20(20):3159-62
80. MORGAN CJ, MUETZELFELDT L, CURRAN HV: Ketamine use, cognition and psychological wellbeing: a comparison of frequent, infrequent and ex-users with polydrug and non-using controls. *Addiction* 2009;104(1):77-87
81. JANSEN KL, DARRACOT-CANKOVIC R: The nonmedical use of ketamine, part two: A review of problem use and dependence. *J Psychoactive Drugs* 2001;33(2):151-8
82. SNEAD OC, GIBSON KM: Gamma-hydroxybutyric acid. *N Engl J Med* 2005;352(26):2721-32
83. WEIR E: Drug-facilitated date rape. *CMAJ* 2001;165(1):80
84. ANDERSON IB, KIM SY, DYER JE et al: Trends in gamma-hydroxybutyrate (GHB) and related drug intoxication: 1999 to 2003. *Ann Emerg Med* 2006 Feb;47(2):177-183.
85. Federal Register: Addition of gamma-hydroxybutyric acid to schedule I. *Federal Register* 2000:13235-8
86. SANGUINETI VR, ANGELOA, FRANK MR: GHB: a home brew. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1997;23(4):637-642
87. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction: GHB and its precursor GBL: an emerging trend case study. EMCDDA thematic papers 2008; Available from: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/thematic-papers/gbh> [Acedido em Abril de 2009]
88. GONZALEZ A, NUTT DJ: Gamma hydroxy butyrate abuse and dependency. *J Psychopharmacol* 2005;19(2):195-204
89. CRUNELLI V, EMRI Z, LERESCHE N: Unravelling the brain targets of gamma-hydroxybutyric acid. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6(1):44-52
90. KINTZ P, GOULLE JP, CIRIMELE V, LUCES B: Window of detection of gamma-hydroxybutyrate in blood and saliva. *Clin Chem* 2001;47(11):2033-4
91. LIJ, STOKES SA, WOECKENER A: A tale of novel intoxication: a review of the effects of gamma-hydroxybutyric acid with recommendations for management. *Ann Emerg Med* 1998;31(6):729-736
92. CHIN RL, SPORER KA, CULLISON B, DYER JE, WU TD: Clinical course of gamma-hydroxybutyrate overdose. *Ann Emerg Med* 1998 Jun;31(6):716-722.
93. Tarabar AF, Nelson LS: The gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Toxicol Rev* 2004;23(1):45-9
94. WOODWORTH T: Abuse and Trafficking of Rohypnol. 1996 Available from: <http://www.usdoj.gov/dea/pubs/cngttest/ct960516.htm> [Acedido em Abril de 2009]
95. INFARMED: Prontuário Terapêutico Online - Flunitrazepam; Available from: <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php> [Acedido em Abril de 2009]
96. ANGLIN D, SPEARS KL, HUTSON HR: Flunitrazepam and its involvement in date or acquaintance rape. *Acad Emerg Med* 1997;4(4):323-6
97. DARKE SG, ROSS JE, HALL WD: Benzodiazepine use among injecting heroin users. *Med J Aust* 1995;162(12):645-7
98. SIMMONS MM, CUPP MJ: Use and abuse of flunitrazepam. *Ann Pharmacother* 1998;32(1):117-9
99. RICKERT VI, WIEMANN CM, BERENSON AB: Prevalence, patterns, and correlates of voluntary flunitrazepam Use. *Pediatrics* 1999;103(1):E6
100. CALHOUN SR, WESSON DR, GALLOWAY GP, SMITH DE: Abuse of flunitrazepam (Rohypnol) and other benzodiazepines in Austin and south Texas. *J Psychoactive Drugs* 1996;28(2):183-9
101. SCHWARTZ RH, WEAVER AB: Rohypnol, the date rape drug. *Clin Pediatr (Phila)* 1998;37(5):321
102. SAN L, TATO J, TORRENS M, CASTILLO C, FARRE M, CAMI J: Flunitrazepam consumption among heroin addicts admitted for in-patient detoxification. *Drug Alcohol Depend* 1993;32(3):281-6
103. FARRE M, TERAN MT, ROSET PN, MAS M, TORRENS M, CAMI J: Abuse liability of flunitrazepam among methadone-maintained patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;140(4):486-495
104. GAFNI I, BUSTO UE, TYNDALE RF, KAPLAN HL, SELLERS

EM: The role of cytochrome P450 2C19 activity in flunitrazepam metabolism *in vivo*. J Clin Psychopharmacol 2003;23(2):169-175

105. MINTZER MZ, GRIFFITHS RR: Flunitrazepam and triazolam: a comparison of behavioral effects and abuse liability. Drug Alcohol Depend 1998;53(1):49-66

106. LORD HL, RAJABI M, SAFARI S, PAWLISZYN J: Development of immunoaffinity solid phase microextraction probes for analysis of sub ng/mL concentrations of 7-aminoflunitrazepam in urine. J Pharm Biomed Anal 2006;40(3):769-780

107. DADERMAN AM, FREDRIKSSON B, KRISTIANSSON M, NILSSON LH, LIDBERG L: Violent behavior, impulsive decision-

making, and anterograde amnesia while intoxicated with flunitrazepam and alcohol or other drugs: a case study in forensic psychiatric patients. J Am Acad Psychiatry Law 2002;30(2):238-251

108. DADERMAN AM, EDMAN G: Flunitrazepam abuse and personality characteristics in male forensic psychiatric patients. Psychiatry Res 2001;103(1):27-42

109. BRAMNESS JG, SKURTVEIT S, MORLAND J: Clinical impairment of benzodiazepines--relation between benzodiazepine concentrations and impairment in apprehended drivers. Drug Alcohol Depend 2002;68(2):131-141