



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

TOXICIDADE E RISCO DOS ALUCINOGÉNIOS

Trabalho submetido por
Patrícia Raquel Preto Garcia
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2016



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

TOXICIDADE E RISCO DOS ALUCINOGÊNIOS

Trabalho submetido por
Patrícia Raquel Preto Garcia
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Álvaro Augusto Teixeira Lopes

novembro de 2016

Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de agradecer aos meus pais e à minha irmã por toda a confiança que depositaram em mim ao longo destes 5 anos, por todo o apoio e carinho que me deram durante todo o meu percurso académico.

Gostaria de agradecer ao Professor Doutor Álvaro Lopes por ter despertado o meu interesse no desenvolvimento deste tema, por toda a confiança que depositou em mim na elaboração desta monografia, por toda a amabilidade e disponibilidade ao longo de todos estes meses.

Agradeço às minhas queridas amigas da faculdade Joana Landeiro, Vera Figueiredo, Mariana Jesus, Sara Guedes, Margarida Matos, Rita Marques, Mariana Lucas e Cristina Carrasco, e aos meus amigos Ricardo Sobral e Miguel Belchior, por toda a amizade, carinho e apoio em todos os momentos mais difíceis, e por me terem proporcionado ótimos momentos durante todo o percurso académico.

Agradeço também à Professora Doutora Carla Ascenso por toda a ajuda e motivação que me deu para realizar Erasmus no meu último ano.

Por fim, agradeço a todos os meus amigos, família e corpo docente do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, que, de alguma forma, contribuíram para o meu crescimento pessoal, académico e enquanto futura profissional de saúde.

A todos, um Grande Obrigada!

RESUMO

Os alucinogénios podem ser obtidos a partir de fontes naturais ou podem ser produzidos sinteticamente. São usados desde o passado remoto para fins religiosos e recreativos. A utilização destas substâncias como adjuvantes terapêuticos tem sido estudada ao longo do tempo, porém, ainda não existem conclusões concretas relativamente ao seu uso terapêutico.

Os alucinogénios são considerados drogas fisiologicamente seguras, porém, alguns alucinogénios sintéticos mais recentes têm sido associados a alguns casos de toxicidade graves e fatais. Os efeitos fisiológicos e psíquicos dos alucinogénios estão dependentes de vários fatores, nomeadamente das condições nas quais são consumidos e das características do consumidor. A capacidade que estas substâncias têm em alterar a perceção constitui o maior risco associado ao seu consumo. O mecanismo de ação subjacente a estes efeitos é bastante complexo e ainda permanece incerto. Contudo, têm sido realizados estudos bioquímicos, eletrofisiológicos e comportamentais com o intuito de esclarecer este mecanismo.

Palavras-Chave: Alucinogénios | Perceção | Risco | Toxicidade

ABSTRACT

Hallucinogens can be obtained from natural sources or can be produced synthetically. They have been always used for religious and recreational purposes. Their use as therapeutic adjuvants had been studied over time, however, there are no concrete conclusions regarding their therapeutic use.

Hallucinogens are considered physiologically safe drugs but some newer synthetic hallucinogens have been associated to some severe and fatal toxicity cases. The physiological and psychic effects of hallucinogens depend on several factors, namely the conditions under which they are consumed and consumer's conditions. Their ability to alter perception represents the greatest risk associated with their consumption. The mechanism of action underlying the effects is quite complex and remains uncertain. However, biochemical, electrophysiological and behavioral studies have been carried out in order to clarify this mechanism.

Keywords: Hallucinogens | Perception | Risk | Toxicity

ÍNDICE GERAL

RESUMO	1
ABSTRACT	3
ÍNDICE GERAL	5
ÍNDICE DE FIGURAS	7
ÍNDICE DE TABELAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS	11
CAPÍTULO 1 – Introdução.....	13
1.1 Novas Substâncias Psicoativas	13
1.2 Objetivos e Metodologia da monografia.....	17
CAPÍTULO 2 – Perspetiva histórica	19
CAPÍTULO 3 – Os alucinogénios	26
3.1 Características gerais	26
3.2 Classificação dos alucinogénios	27
3.2.1 Indolaminas	27
3.2.2 Fenilalquilaminas	29
CAPÍTULO 4 – Toxicocinética e toxicodinâmica dos alucinogénicos clássicos .	32
4.1 LSD.....	32
4.2 Triptaminas	34
4.2.1 DMT	34
4.2.2 Outras triptaminas não-substituídas	36
4.2.3 Psilocibina	36
4.2.4 Outras triptaminas substituídas na posição 4 do anel aromático.....	38
4.2.5 5-MeO-DMT e Bufotenina.....	38
4.2.6 Outras triptaminas substituídas na posição 5 do anel aromático.....	40
4.3 Fenilalquilaminas	40
4.3.1 Mescalina	40

4.3.2	Compostos 2C	41
4.3.3	Compostos NBOMe	42
4.3.4	Alucinogénios da classe “D”	43
CAPÍTULO 5 – Toxicidade dos alucinogénios clássicos		45
5.1	Dose Letal das triptaminas (DL50).....	45
5.2	Casos de toxicidade associados ao consumo de triptaminas	45
5.3	Casos de toxicidade associados ao consumo de fenilalquilaminas relatados em humanos	47
5.4	Dependência e potencial de abuso dos alucinogénios clássicos	49
CAPÍTULO 6 – Efeitos Psicofarmacológicos		51
CAPÍTULO 7 – Mecanismo de ação dos alucinogénios clássicos		53
7.1	Descoberta da serotonina e semelhança com o LSD	53
7.2	Ação agonista e/ou antagonista do LSD nos recetores da serotonina... 54	
7.3	Estudos realizados para verificara atividade agonista no recetor 5-HT2A 55	
7.4	Desenvolvimento de tolerância.....	57
7.5	Outros recetores envolvidos atividade dos alucinogénios	58
CAPÍTULO 8 – Avaliação de risco das substâncias psicoativas		61
8.1	Avaliação de risco da 2C-I.....	64
CAPÍTULO 9 – Utilização de alucinogénios em psicoterapia		65
9.1	Psicoterapia assistida	65
9.2	Utilização do LSD como coadjuvante em psicoterapia	65
CONCLUSÃO		67
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		69

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Número de NSP notificadas pela primeira vez ao sistema de alerta europeu de 2005 a 2015.....	15
Figura 2 - Cogumelo mágico do género <i>Psilocybe mexicana</i>	22
Figura 3 - Cravagem do centeio	23
Figura 4 - Estrutura química da serotonina	28
Figura 5 - Estruturas químicas das ergolíneas e triptamíneas naturais e sintéticas (.....	28
Figura 6 - Estrutura química da mescalina, TMA e TMA-2	30
Figura 7 - Compostos da "série D"	30
Figura 8 - Feniletilamíneas do grupo 2C.....	31
Figura 9 - Estrutura química dos alucinogénios NBOMe	31
Figura 10 - Estrutura química da 25-I-NBOMe	31
Figura 11 - Ilustração de papel absorvente que contém LSD.....	33
Figura 12- Metabolização da Psilocibina	37
Figura 14 - Exame de angiografia cerebral que evidencia as irregularidades vasculares (representado pelas setas)	48
Figura 15 - Representação do parênquima cerebral e vasos cerebrais sem presença de linfócitos, sugerindo a ausência de um processo inflamatório	48
Figura 16 - Estrutura química do LSD e serotonina.....	54
Figura 17 - Etapas a seguir na deteção de uma nova substância psicoativa: processo de avaliação de risco e adoção medidas de controlo	63

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Classificação química dos alucinogénios clássicos.....	27
Tabela 2 - Classificação química das triptaminas	29
Tabela 3 - Caso de intoxicação associado ao consumo da 5-MeO-DMT	45
Tabela 4 - Casos fatais associados ao consumo de triptaminas.....	46
Tabela 5 – Ficha clínica relativa ao internamento dos indivíduos admitidos no hospital após ingestão do alucinogénio 25I-NBOMe	49
Tabela 6 - Efeitos fisiológicos e psíquicos dos alucinogénios clássicos	51
Tabela 7 - Informação a apresentar num relatório técnico de uma substância psicoativa	61
Tabela 8- Relatório de avaliação de risco da 2C-I.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS

- AMT** – α -metil-triptamina
B.P.M. – Batimentos por minuto
CYP450 – Citocromo P450
DALT – N,N-dialiltriptamina
DiPT – Diisopropiltriptamina
DL50 – Dose letal média
DMT – N,N-dimetiltriptamina
DOB – 2,5-dimetoxi-4-bromoanfetamina
DOI – 4-iodo2,5-dimetoxianfetamina
DOM – Dimetoxianfetamina
DPT – N,N-dipropiltriptamina
EMA – Agência Europeia do Medicamento
EMCDA – Observatório Europeu da Droga e Toxicodependência
EUROPOL - Serviço Europeu de Polícia
iMAO - Inibidor da monoamina oxidase
kg - Quilograma
LSA - Amina do ácido lisérgico
LSD - Dietilamida do ácido lisérgico
MAO - Monoamina oxidase
MDMA - 3,4-metileno-dioxi-metanfetamina
mg – Miligrama
mmHg – Milímetro de mercúrio
NSP - Novas Substâncias Psicoativas
SNC - Sistema Nervoso Central
TMA - Trimetoxi anfetaminas
UDV - União do Vegetal
 μ g – Micrograma
2C-B - 4-bromo-2,5-dimetoxifenetilamina
2C-E - 2,5-Dimetoxifeniletilamina
2C-I - 2,5-dimetoxi-4-iodofeniletilamina
2C-T4 - 2,5-dimetoxi-4-isopropiltiofeniletilamina

2C-T-7 - 4-propiltio-2,5-dimetoxifeniletilamina

25B-NBOMe 2-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)-N-[(2-metoxifenil)metil]etanamina

25C-NBOMe - 2-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-N-[(2-metoxifenil)metil]etanamina

25I-NBOMe - 2-(4-iodo-2,5-dimetoxifenil)-N-[(2-metoxifenil)metil]etanamina

4-AcO-DIPT - 4-acetoxi-N,N-diisopropiltriptamina

4-AcO-DMT - 4-acetoxi-N,N-dimetiltriptamina

4-AcO-MET - 4-acetoxi-N-metil-N-etiltriptamina

4-HO-DET - 4-hidroxi-N,N-dietiltriptamina

4-HO-DIPT - 4-hidroxi-N,N-diisopropiltriptamina

4-HO-MET - 4-hidroxi-N-metil-N-etiltriptamina

5HT - 5-hidroxitriptamina (serotonina)

5-MeO-AMT - 5-metoxi- α -metiltriptamina

5-MeO-DALT - N,N-dialil5-metoxitriptamina

5-MeO-DET - 5-metoxi-N,N-dietiltriptamina

5-MeO-DIPT - 5-metoxi-N,N-di-isopropil-triptamina

5-MeO-DMT - 5-metoxi-dimetiltriptamina

5-MeO-DET - 5-metoxi-N,N-dipropiltriptamina

5-MeO-MiPT - 5-metoxi-N,N-metil-isopropil-triptamina

CAPÍTULO 1 – Introdução

As drogas recreativas como a cocaína, o LSD, as anfetaminas ou a heroína são consumidas pela sociedade há muitos anos (Araújo, Carvalho, Bastos, Guedes de Pinho, & Carvalho, 2015).

Para além destas drogas ilícitas tão conhecidas, o mercado das drogas tem crescido tanto a nível europeu como a nível mundial e a produção de novas substâncias psicoativas tem surgido a uma velocidade vertiginosa (Araújo et al., 2015).

1.1 Novas Substâncias Psicoativas

Define-se por nova substância psicoativa (NSP) “um novo estupefaciente ou um novo psicotrópico, puro ou numa preparação, que não seja controlado pela Convenção Única das Nações Unidas de 1961 sobre os estupefacientes, nem pela Convenção das Nações Unidas de 1971 sobre substâncias psicotrópicas, mas que possa constituir uma ameaça para a saúde pública comparável à das substâncias enumeradas nessas convenções” (SICAD, 2013).

A grande vantagem destas novas substâncias em relação às drogas clássicas é o facto de serem mais baratas, mais puras e estarem legalizadas em alguns países, dado que são vendidas sob designações tais como: “suplementos alimentares”, *legal highs*, *research chemicals* (substâncias químicas de investigação), *party pills* (drogas recreativas) ou ainda *designer drugs* (drogas laboratoriais ou de síntese). Podem ser adquiridas pela internet ou em lojas especializadas denominadas *head shops* e são vendidas sob uma variedade de formulações, tais como: pós, cristais, cápsulas, comprimidos ou misturas de ervas (Araújo et al., 2015; EMCDDA, 2015c; SICAD, 2013).

Apesar dos produtos serem vendidos com a advertência de não se destinarem a consumo humano, eles são intencionalmente comercializados como substitutos de drogas ilegais e sintetizados de forma a mimetizar os efeitos psicoativos das drogas ilícitas clássicas (Zawilska, 2015). A grande problemática destas drogas é o facto de surgirem e serem vendidas rapidamente, tornando difícil a adoção de leis e a submissão destas substâncias a medidas de controlo, uma vez que são processos morosos e extremamente complexos. Estas substâncias raramente são objeto de estudo em animais ou seres humanos e, portanto, quando uma nova substância psicoativa é introduzida pela

primeira vez no mercado, a informação relativa a efeitos agudos ou crónicos, possíveis interações

com outras substâncias ou riscos toxicológicos, é escassa, colocando em risco a saúde pública. O mercado crescente destes produtos tem resultado num aumento de casos de intoxicações e mortes relacionados com o consumo (Araújo et al., 2015; OEDT, 2011).

Em forma de resumo, pode então dizer-se que as “Novas Substâncias Psicoativas atualmente sintetizadas são criadas para imitar os efeitos das existentes naturais ou sintéticas já controladas no âmbito das leis e listas das referidas Convenções. Outras são quimicamente semelhantes às substâncias psicoativas controladas, mas ao mesmo tempo suficientemente diferentes em termos da sua estrutura molecular para não serem incluídas nas referidas listas”(SICAD, 2013).

Estas substâncias pertencem a diversas classes químicas, tais como: derivados de catinonas, piperazinas, canabinóides sintéticos e alucinogénios (feniletilaminas e triptaminas) (EMCDDA, 2016).

No ano de 2015, foram notificadas 98 novas substâncias psicoativas, nas quais predominaram as substâncias pertencentes ao grupo das catinonas e dos canabinóides sintéticos, e por isso são as drogas mais monitorizadas. No que diz respeito a alucinogénios, foram notificadas 9 novas feniletilaminas e 3 triptaminas. As restantes NSP notificadas pertencem a distintos grupos, tais como: benzodiazepinas, opióides, piperazinas, piperidinas, entre outros (EMCDDA, 2016).

A Figura 1 representa o número de substâncias psicoativas notificadas pela primeira vez entre 2005-2015 ao sistema de alerta europeu (Early Warning System do EMCDDA) (EMCDDA, 2016).

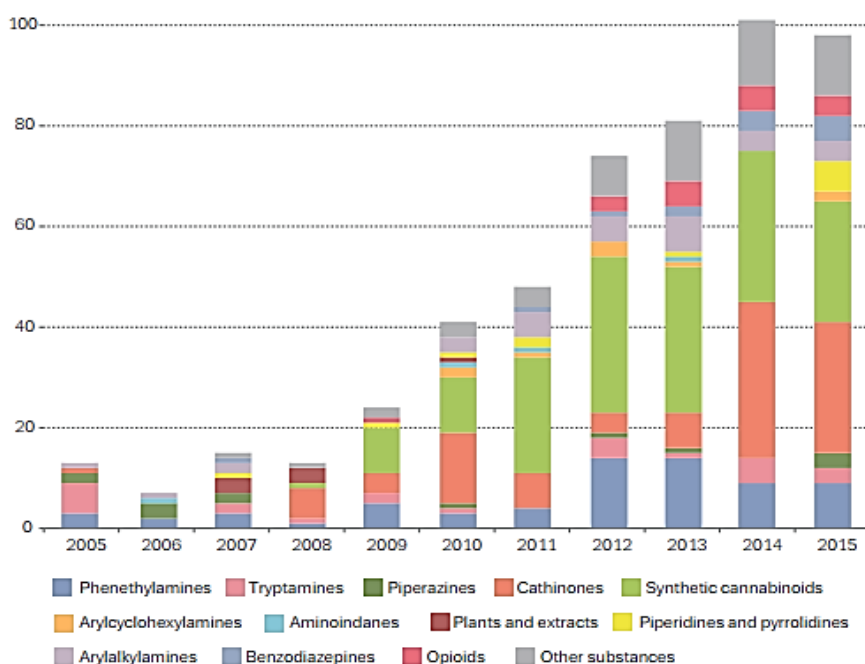


Figura 1- Número de NSP notificadas pela primeira vez ao sistema de alerta europeu de 2005 a 2015 (Adaptado de

EMCDDA, 2016)

Pela interpretação da Figura 1, é possível inferir que, até à data, o ano de 2014 é o que mais se destaca pela maior quantidade de NSP notificadas pela primeira vez (101 NSP notificadas). Em 2015, verificou-se uma ligeira diminuição, uma vez que se notificaram pela primeira vez 98 novas substâncias psicoativas. Atualmente são monitorizadas no total mais de 560 NSP (EMCDDA, 2015c).

1.2 Objetivos e Metodologia da monografia

Na presente monografia realizou-se uma revisão bibliográfica através de vários motores de busca, tais como o PubMed, B-on e PubChem, com o principal objetivo de estudar a toxicidade e risco dos alucinogénios.

CAPÍTULO 2 – Perspetiva histórica

Alguns autores afirmam que a história dos alucinogénios teve início na era do paleolítico e neolítico (Ml, Balma, Badilla, Badilla, & Rica, 2010). As plantas e os fungos alucinogénicos foram descobertos na antiguidade e tiveram uma enorme importância na formação e desenvolvimento das culturas dos povos primitivos, de tal forma que estes postulavam a ideia de que a divindade era resultado dos efeitos sobrenaturais destas substâncias. Eram utilizados em rituais religiosos e místicos e considerados um elemento sagrado em algumas tribos. Para os povos nativos, o conceito de doença ou morte não se relacionava com causas físicas ou orgânicas, mas sim com a intervenção do mundo espiritual. Os alucinogénios serviam como intermediários entre a comunicação dos curandeiros ou pacientes com o mundo divino. Desta forma, na farmacopeia nativa, eram considerados a medicina por excelência, uma vez que padeciam de mais importância do que os fármacos comuns, surgindo daí a prática médica da utilização dos alucinogénios em todas as sociedades antigas (Schultes, Hofmann, & Ratsch, 2001).

Atualmente há plantas e fungos que ainda são utilizadas por algumas culturas em várias partes do mundo. Desta forma, estas plantas têm sido objeto de estudo e o interesse em conhecer o seu uso e valor terapêutico tem crescido bastante na sociedade.

Destacarei então alguns alucinogénios que tiveram uma importância fulcral na formação e desenvolvimento dos povos nativos.

Ayahwasca

Durante o século XIX, no ano de 1850, exploradores europeus que se encontravam no Brasil e no Peru, utilizaram pela primeira vez a tão conhecida bebida enteogénica ayahuasca, também denominada hoasca, aya e yagé (Nichols, 2016; NIDA, 2015). É preparada através da fusão de duas plantas: *Psychotria viridis* e *Banisteriopsis caapi*. As plantas são fervidas por várias horas, de forma a ser possível extrair os constituintes psicoativos e produzir uma bebida viscosa (Barbosa, Mizumoto, Bogenschutz, & Strassman, 2012; Bonson, 2001).

O seu uso em rituais religiosos está espalhado por todo o mundo, desde a Amazônia aos países ocidentais e, segundo dados arqueológicos, a sua utilização e dispersão entre as tribos já ocorre desde há 2000 anos aC (Barbosa et al., 2012).

Ao longo dos últimos 35 anos, o uso da ayahuasca espalhou-se desde a floresta amazónica para todas as regiões do Brasil e algumas partes da Europa, Japão, Canadá e Estados Unidos da América, devido a movimentos religiosos organizados, sendo que os mais conhecidos são a UDV e o Santo Daime. Em 2006 o uso da ayahuasca pela UDV foi permitido pelo supremo tribunal dos Estados Unidos. A expansão do uso da ayahuasca levou à formação de variados grupos religiosos por todo o Mundo, dando origem a “comunidades ayahuasqueiras”(Araújo et al., 2015; Barbosa et al., 2012; Nichols, 2016).

Para além da Amazónia, o uso da ayahuasca é muito comum no Norte da América do Sul, com finalidades terapêuticas, como, por exemplo, para o tratamento de dependências (Araújo et al., 2015).

***Lophophora williamsii* (Peyote)**

O peyote, cujo nome científico é *Lophophora williamsii*, é um cacto cuja região nativa se estende desde o Sudoeste da América até ao Norte do México (Nichols, 2016). Durante milénios, foi utilizada pelos índios norte-americanos como medicamento, amuleto e alucinogénio em cerimónias religiosas (Kovacic & Somanathan, 2009). Segundo evidências arqueológicas, é utilizada há sensivelmente 3000 anos. O uso religioso pré-histórico do peyote difundiu-se de tal forma que atingiu as regiões Norte-Americanas e da América Central no século XIX (Bonson, 2001). Atualmente esta prática ainda não foi erradicada, dado que muitas tribos continuam a usar esta planta em práticas religiosas, como é o caso da famosa tribo Huichol que se encontra situada no México (Bonson, 2001). Nos Estados Unidos, o uso do peyote para fins recreativos é proibido, porém, está autorizado na igreja nativa americana em cerimónias religiosas. No Reino Unido a venda *online* e em *head shops* está legalizada. (Nichols, 2004; Schultes et al., 2001).

A maneira mais comum de ingerir o peyote é fervê-lo por várias horas e beber sob forma de chá (NIDA, 2015).

Psilocybe

Para além das plantas alucinogénicas, os fungos alucinogénicos tiveram igual importância nas culturas primitivas, como é o caso do fungo alucinogénico *Psilocybe*, conforme se encontra ilustrado na Figura 2. Estes cogumelos eram utilizados

principalmente pelos astecas, que denominavam os cogumelos por *teonanáctl* (Nichols, 2016). Encontram-se distribuídos por muitas regiões tropicais e subtropicais da América

do Sul, nomeadamente na Colômbia, México e Estados Unidos da América. Durante séculos, estes cogumelos foram utilizados pelas comunidades indígenas do México e América Central no decorrer das cerimónias religiosas e míticas (Araújo et al., 2015; NIDA, 2015).



Figura 2 - Cogumelo mágico do género *Psilocybe mexicana* (Adaptado de Schultes et al., 2001)

Estes fungos foram estudados ao longo de vários anos, e o cientista Albert Hoffman verificou que no fungo *Psilocybe mexicana* estavam presentes dois princípios psicoativos: a psilocibina e o seu metabolito, a psilocina. Ambos os princípios têm a capacidade de alterar a perceção e o comportamento e, por esta razão, são também conhecidos por “cogumelos mágicos” (Araújo et al., 2015; NIDA, 2015).

Como foi referido anteriormente, os alucinogénios podem ser obtidos através de fontes naturais ou podem ser sintetizados.

Alguns químicos aperceberam-se que, alterando a estrutura química dos alucinogénios naturais, poderiam obter-se alucinogénios sintéticos. O químico Alexander Shulgin, por exemplo, descobriu e sintetizou inúmeros componentes psicoativos, tendo inclusivamente escrito o livro TIHKAL (Tryptamines I Have Known And Loved) e PIHKAL (Phenethylamines I Have Known and Loved), nos quais estão descritos as doses e efeitos adversos das triptaminas e feniletilaminas, uma classe pertencente ao grupo dos alucinogénios que será abordado posteriormente (Araújo et al., 2015).

Apesar da vasta quantidade de alucinogénios sintéticos produzidos, aquele que teve mais impacto na sociedade atual é o tão conhecido LSD, ou LSD-25, que será abordado detalhadamente mais adiante.

A dietilamida do ácido lisérgico foi sintetizada por Albert Hoffman em 1938 nos laboratórios Sandoz, na Suíça, enquanto procurava derivados do ácido lisérgico farmacologicamente ativos (Passie, Halpern, Stichtenoth, Emrich, & Hintzen, 2008).

O LSD é um produto semissintético obtido a partir do ácido lisérgico, um composto natural extraído através da cravagem do fungo do centeio, *Claviceps purpurea.*, também conhecido como esporão/cravagem do centeio ou ergot, que infesta tanto o centeio como outras gramíneas silvestres (Figura 3) (Bonson, 2001; Passie et al., 2008).



Figura 3 - Cravagem do centeio (Adaptado de Schultes et al., 2001)

O esporão do centeio ingressa na Idade Média como portador de veneno, responsável pela epidemia que matou milhares de pessoas em várias partes da Europa, conhecida na altura por “Fogo de Santo António”, atualmente conhecida por ergotismo (Hofmann, 1991). A origem do nome advém do facto de os crentes acharem que a doença “era resultado da punição divina dos pecadores” e só os poderes do Santo António é que poderiam aliviar o sofrimento (Shibamoto & F. Bjeldanes, 2014).

O ergotismo apareceu em duas formas clínicas diferentes: a forma gangrenosa e a forma convulsiva. O ergotismo gangrenoso caracteriza-se por espasmos vasculares, isquémica, necrose e gangrena das extremidades, que em casos extremos pode levar à amputação das mãos e dos pés; e o ergotismo convulsivo manifesta-se por tremores, contorções, convulsões e alucinações (Eadie, 2003).

A origem destes sintomas está nos alcalóides do ergot, substâncias ativas que constituem o esclerócio do esporão do centeio e que derivam do ácido lisérgico. Os alcalóides apresentam propriedades vasoconstritoras e são utilizados no tratamento de problemas circulatórios (devido às suas propriedades vasoconstritoras), cefaleias, enxaquecas e hemorragias pós parto (Eadie, 2003; Hofmann, 1991).

Devido ao seu enorme interesse terapêutico, no século XIX começaram a ser realizados estudos com o intuito de isolar os alcalóides do ergot. Em 1907, dois químicos ingleses isolaram o primeiro alcalóide derivado do ergot, a ergotoxina, resultado da mistura de outros alcalóides: ergocristina, ergocornina, e ergocriptina (Eadie, 2003; Hofmann, 1991).

Em 1918 foi isolado o primeiro alcalóide puro do ergot, a ergotamina. A ergotamina é o alcaloide indólico mais potente. As suas propriedades vasoconstritoras dão origem à necrose de tecidos, edemas e perda de sensação periférica, sintomas típicos do ergotismo gangrenoso (Rang, Dale, Henderson, Flower, & Ritter, 2012).

Por fim, em 1935 foi isolado outro alcaloide indólico, a ergometrina. Tem utilização terapêutica na obstetrícia uma vez que induz a constrição uterina. É utilizada normalmente conjuntamente com outros fármacos para evitar hemorragias pós parto, porém, doses elevadas desta substância podem originar sintomas psicotrópicos (Eadie, 2003; Rang et al., 2012).

CAPÍTULO 3 – Os alucinogénios

3.1 Características gerais

Os alucinogénios são um grupo de substâncias psicoativas que tem a capacidade de alterar o humor, a percepção, pensamentos, emoções e alguns processos cognitivos. Em altas doses, estas substâncias podem induzir delírios, perda de contato com a realidade e alucinações (Nichols, 2004). As alucinações são definidas como a ocorrência de percepções na ausência de estímulos externos identificáveis. Variam muito na forma e intensidade, de leves alterações na percepção visual ou auditiva para efeitos mais graves, onde o controle consciente da experiência é perdido. As alucinações podem ocorrer como resultado da administração de alucinogénios ou podem constituir sintomas de doenças mentais como esquizofrenia ou bipolaridade (Kozlenkov & González-Maeso, 2013).

Para além dos alucinogénios, existem outros compostos que têm a capacidade de produzir alucinações, porém, o padrão de efeitos é ligeiramente diferente e atuam por um mecanismo de ação distinto. Por essa razão, não são considerados alucinogénios. Estes compostos incluem os canabinóides, a planta *Salvia divinorum*, o *ecstasy* e as drogas dissociativas como a cetamina e a fenciclidina (Kozlenkov & González-Maeso, 2013; Nichols, 2016).

Os alucinogénios são também denominados por psicadélicos, termo introduzido pela primeira vez em 1957 por Humphrey Osmond, devido à capacidade de alterações na mente (Nichols, 2016); por “psicomiméticos” ou “enteogénicos”, sendo que este último se refere à aptidão que estas substâncias têm em induzir experiências míticas e evocar o contacto com o divino (Nichols, 2004).

Os alucinogénios clássicos apresentam três características próprias que os distinguem dos restantes grupos de drogas (Galanter, Kleber, & Brady, 2015; Halberstadt, 2015):

- Atuam no SNC principalmente através da sua ação agonista nos recetores da serotonina, nomeadamente no recetor 5-HT_{2A};
- Os efeitos subjetivos descritos são muito idênticos entre todos os alucinogénios;
- Não existem evidências que provem que estas substâncias causam dependência.

3.2 Classificação dos alucinogénios

Os alucinogénios clássicos classificam-se em dois grupos principais, segundo a estrutura e funcionalidade: Indolaminas e Fenilalquilaminas, conforme representado na Tabela 1 (Halberstadt, 2015; Halberstadt & Geyer, 2013; Ministério da Saúde, 2013; NIDA, 2015).

Tabela 1- Classificação química dos alucinogénios clássicos

Alucinogénios Clássicos	
<p>Indolaminas</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ergolinas <ul style="list-style-type: none"> • LSD • LSA ➤ Triptaminas clássicas <ul style="list-style-type: none"> • AMT • DMT • DPT • 5-Meo-DMT • 5-MeO-AMT • Psilocibina ➤ Novas Triptaminas Psicoativas <ul style="list-style-type: none"> • 4-AcO-DIPT • 4-AcO-DMT • 4-AcO-MET • 4-HO-DET • 4-HO-DIPT • 4-HO-MET • 5-MeO-DIPT • 5-MeO-DALT • 5-MeO-DET • 5-MeO-DIPT 	<p>Fenilalquilaminas</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Feniletilaminas <ul style="list-style-type: none"> • Mescalina • 2C-B • 2C-I • 2C-E • 25I-NBOMe • 25B-NBOMe ➤ Novas Feniletilaminas Psicoativas <ul style="list-style-type: none"> • 2C-T4 • 2C-T-7 • 25C-NBOMe ➤ Fenilisopropilaminas/ “anfetaminas” <ul style="list-style-type: none"> • DOM • DOI (Nova Fenilisopropilamina psicoativa) • DOB • TMA • TMA-2

3.2.1 Indolaminas

As indolaminas assemelham-se estruturalmente à serotonina, cuja estrutura química se encontra representada na Figura 4 (Passie et al., 2008). Podem ser classificadas em ergolinas e triptaminas, conforme ilustrado na Figura 5. As ergolinas e as triptaminas distinguem-se pela sua ligeira diferença na estrutura química e afinidade aos recetores. As triptaminas são alcalóides monoamínicos que se relacionam quimicamente com o aminoácido triptofano (Greene, 2013). Contêm um anel indólico, isto é, possuem uma estrutura bicíclica na qual um anel benzénico se encontra acoplado a um anel pirrólico,

que por sua vez se encontra ligado a um grupo amina através de uma cadeia lateral de dois carbonos (Araújo et al., 2015; Galanter et al., 2015). As ergolinas apresentam igualmente um sistema indólico, porém, distinguem-se das triptaminas por conterem um anel tetracíclico (Passie et al., 2008).

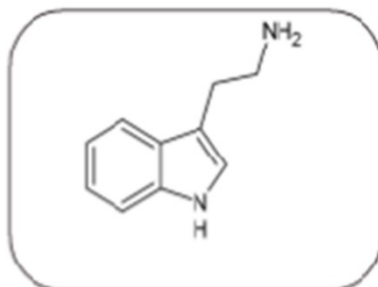


Figura 4 - Estrutura química da serotonina (Adaptado de Araújo et al., 2015)

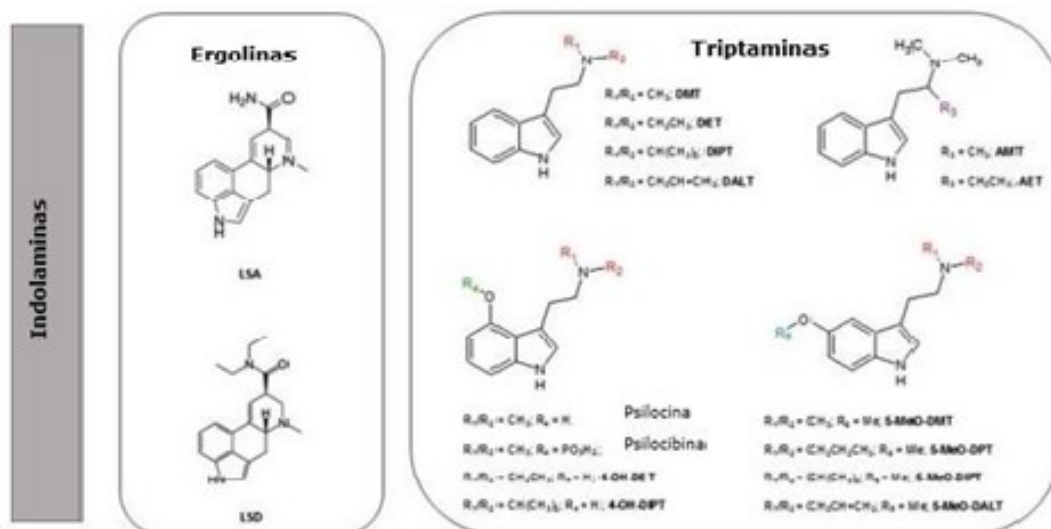


Figura 5 - Estruturas químicas das ergolinas e triptaminas naturais e sintéticas (Adaptado de Araújo et al., 2015)

Conforme ilustrado na Figura 5, existe uma ampla variedade de triptaminas que podem ser classificadas quimicamente em dois grupos principais, cujas características e respetivos exemplos se encontram representados na Tabela 2 (Araújo et al., 2015; Greene, 2013).

Tabela 2 - Classificação química das triptaminas

Classificação das Triptaminas			
Triptaminas sem substituição no anel aromático		Triptaminas com substituição no anel aromático	
Modificação do radical no átomo de nitrogénio da cadeia lateral	Substituição Localizada na posição α da cadeia lateral	Substituídas no posição 4 do anel aromático	Substituídas no posição 5 do anel aromático
Ex: DET, DMT, DiPT e DALT	Ex: AMT e AET	Ex: Psilocina, Psilocibina, 4-OH-DET, 4-OH-DiPT	Ex: 5-MeO-DMT, 5-MeO-DPT, 5-MeO-DiPT, 5-MeO-DALT

A grande vantagem das triptaminas que contêm substituições nas posições 4 e 5 do anel aromático, é o facto de serem mais potentes em relação às não-substituídas e, conseqüentemente, são necessárias doses mais baixas para que se produzam os efeitos desejados. De referir que há a possibilidade de haver substituições nas posições 6 e 7 do anel aromático, porém, as alterações nestas posições não são comuns uma vez que os alucinogénios sintetizados a partir destas modificações têm uma potência muito menor do que os restantes (Greene, 2013).

No que diz respeito à afinidade pelos recetores, as triptaminas são não-seletivas, uma vez que exibem afinidade para ambos os subtipos serotoninérgicos, 5-HT₁ e 5-HT₂, e para além disso interagem também com outro tipo de recetores, como os recetores σ -1 e para o transportador da serotonina (Greene, 2013). Relativamente às ergolinas, para além da afinidade que apresentam para os recetores serotoninérgicos, exibem ainda afinidade para os recetores dopaminérgicos D2 e os recetores α adrenérgicos (Halberstadt, 2015; Franz X. Vollenweider & Kometer, 2010).

3.2.2 Fenilalquilaminas

As fenilalquilaminas subdividem-se em feniletilaminas e fenilisopropilaminas. A feniletilamina é um alcalóide natural que está presente em alguns compostos endógenos como a dopamina. É constituída por um anel benzénico que se encontra acoplado a uma amina através de um grupo etilo (Bonson, 2001). A estrutura base da feniletilamina é compartilhada com outras classes de drogas como as anfetaminas, catinonas, catecolaminas, entre outras (Dean, Stellpflug, Burnett, & Engebretsen, 2013).

A mescalina (3,4,5-trimetoxifeniletilamina) representa o protótipo desta classe de alucinogénios. Através de modificações estruturais na mescalina, é possível originar uma diversidade de compostos com uma potência muito maior. Uma das primeiras modificações a ser efetuada foi a introdução de um grupo metilo na posição α , que deu origem à fenilisopropilamina (anfetamina) 3,4,5-TMA, que tem aproximadamente o

dobro da potência da mescalina. Através de rearranjos ou de remoções de um ou mais grupos “metoxi” na TMA, originam-se diversos derivados anfetamínicos. Por exemplo, o deslocamento do grupo “metoxi” da posição *meta* para a posição *orto*, origina o composto “trimetoxi” TMA-2, que é considerado o isômero da TMA mais potente. Na Figura 6, encontram-se representadas as estruturas químicas da mescalina, da TMA e da TMA-2 (Halberstadt & Geyer, 2013).

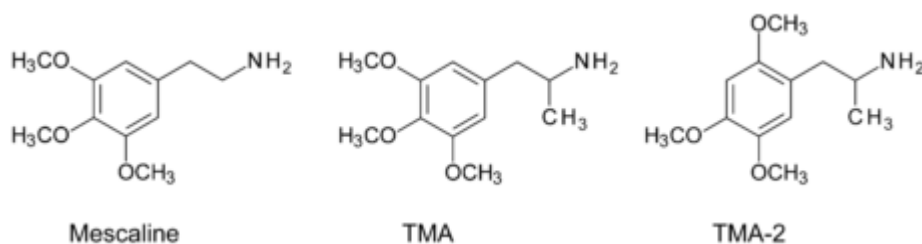


Figura 6 - Estrutura química da mescalina, TMA e TMA-2 (Adaptado de Halberstadt & Geyer, 2013)

Os derivados anfetamínicos “dimetoxi”, também denominados compostos da “série D”, caracterizam-se igualmente pela presença de grupos metoxi nas posições 2 e 5 do anel aromático, porém, diferem dos “trimetoxi” por apresentarem substituições na posição 4 do anel, que podem originar uma série de derivados, como se encontra representado na Figura 7. O primeiro composto a ser sintetizado deste grupo foi a DOM, porém, os alucinogénios mais potentes desta classe são a DOI e a DOB, por conterem átomos halogenados que aumentam a afinidade para os recetores (Halberstadt & Geyer, 2013).

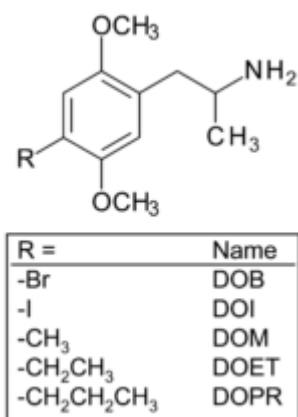


Figura 7 - Compostos da "série D" (Adaptado de Halberstadt & Geyer, 2013)

Existe ainda um outro grupo de feniletilaminas que é bastante semelhante aos compostos da série D, porém, difere destes pela inexistência do grupo metilo que se encontra localizado na posição α da cadeia lateral. Este grupo é designado por grupo 2C

esta designação deve-se ao facto da cadeia lateral conter apenas dois átomos de carbono, contrariamente aos derivados anfetamínicos que possuem três átomos de carbono). Tal como acontece com os compostos da série D, é possível criar uma variedade de alucinogénios através de diferentes substituições na posição 4 do anel aromático, conforme ilustrado na Figura 8 (Dean et al., 2013).

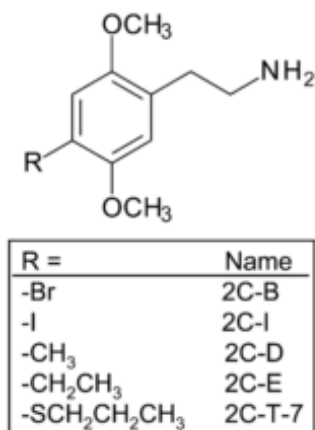


Figura 8 - Feniletilaminas do grupo 2C (Adaptado de Halberstadt & Geyer, 2013)

Mais recentemente, foi descrito um outro grupo de alucinogénios com uma potência maior em relação aos compostos 2C, a classe “NBOMe”, considerada uma das classes de drogas sintéticas mais recentes, e cuja estrutura química se encontra representada na Figura 9. Estes compostos derivam dos alucinogénios 2C e diferem estruturalmente destes pela substituição do grupo amina pelo 2-metoxibenzílico (BOMe). A introdução deste grupo aumenta a afinidade pelo recetor 5-HT_{2A} e, conseqüentemente, aumentam a potência do alucinogénio. Um exemplo de um composto deste grupo é a 25I-NBOMe, derivada da 2C-I, conforme ilustrado na Figura 10.

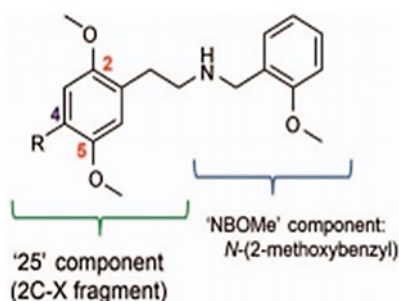


Figura 9 - Estrutura química dos alucinogénios NBOMe (Adaptado de Wood et al., 2015)

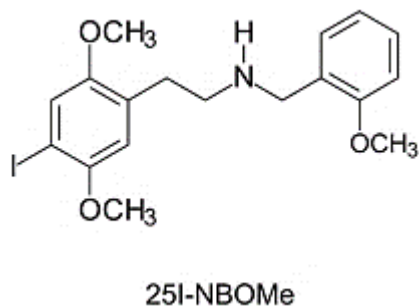


Figura 10 - Estrutura química da 25-I-NBOMe (Adaptado de Halberstadt & Geyer, 2013)

CAPÍTULO 4 – Toxicocinética e toxicodinâmica dos alucinogénicos clássicos

4.1 LSD

O LSD é o elemento representativo das ergolinas (Tittarelli, Mannocchi, Pantano, & Romolo, 2015). Como foi referido anteriormente, é um produto semissintético do ácido lisérgico, um composto derivado do fungo *Claviceps purpurea*.

A Denominação Comum Internacional é (+) - lisérgico. LSD é a sigla de LysergSäureDiethylamid, palavra alemã para a dietilamida do ácido lisérgico (EMCDDA, 2015b). Para além do nome científico, o LSD é conhecido por “ácido”, “Bart Simpsons”, “Sandoz” ou “Lucy in the Sky with Diamonds”. Foi descoberto em 1938, porém, os seus efeitos só foram descobertos 5 anos mais tarde, quando Hofman começou a ter alucinações após uma pequena quantidade de LSD (250 µg) ter sido absorvida por via subcutânea (S Parish, 2015).

Entre 1950 e 1960, os laboratórios Sandoz forneceram o LSD, cujo nome comercial era “Delysid”, aos investigadores para que estes pudessem usá-lo em investigações psiquiátricas. Assim sendo, começou a utilizar-se o LSD primeiramente em sessões de psicoterapia como adjuvante no tratamento de alcoolismo, neurose e distúrbios psicossomáticos (EMCDDA, 2015b; Gasser et al., 2014). Mais tarde, em 1963, Kast descobre que os efeitos do LSD poderiam ser utilizados em psicoterapia assistida, uma vez que aliviava a dor e melhorava o estado psicológico de pacientes oncológicos em estado terminal (Gasser et al., 2014).

É utilizado como droga recreativa desde 1940 (Bateman, Jefferson, Thomas, Thompson, & Vale, 2014). Hoje em dia continua a ser utilizado, essencialmente entre a população jovem e adulta (15-34 anos) (EMCDDA, 2015b).

Toxicocinética

O LSD é apresentado normalmente em cápsulas, microselos ou autocolantes, barras, cubos de açúcar ou papel absorvente, conforme ilustrado na Figura 11 (Bateman et al., 2014; EMCDDA, 2015b).



Figura 11 - Ilustração de papel absorvente que contém LSD

Pode ser administrado oralmente por deglutição, absorvido pela mucosa bucal quando se utiliza papel absorvente, sendo que esta é a forma mais comum, e pode ainda ser inalado, absorvido por via sublingual, nasal ou ocular (S Parish, 2015).

Quando é administrado oralmente, os efeitos fisiológicos e simpaticomiméticos manifestam-se cerca de 30 minutos após a toma, o auge dos efeitos ocorre entre 1.5-2.5h e podem perdurar por 8 a 12 horas. A durabilidade assim como a intensidade dos efeitos dependem da dose administrada (EMCDDA, 2015b; Passie et al., 2008).

Toxicodinâmica

Em 2015 foi efetuado um estudo com o intuito de analisar os efeitos do LSD no organismo. Neste estudo foram incluídos 16 voluntários saudáveis, 8 do sexo feminino e 8 do sexo masculino. A cada um deles foi administrado 200 µg de LSD ou placebo. A administração de LSD induziu alterações na consciência, incluindo alterações na perceção visual, desrealização, despersonalização e sinestesia (Schmid et al., 2014). Este último efeito define-se por uma condição na qual sentidos distintos se misturam, por exemplo, a audição de um som evoca a visualização de uma cor (Bateman et al., 2014; EMCDDA, 2015b). Foram observados estados de ansiedade apenas em dois indivíduos e foram rapidamente resolvidos através de apoio verbal por parte dos investigadores. Curiosamente, num outro estudo efetuado em psicoterapia com indivíduos que sofrem normalmente de ansiedade associada a doenças potencialmente fatais, não foram praticamente observados estados de ansiedade agudos aquando da administração de 200 µg de LSD (EMCDDA, 2015b; Schmid et al., 2014).

Os efeitos resultantes da estimulação do sistema nervoso simpático foram observados, e incluíram: hipertensão, taquicardia, midríase, aumento da temperatura corporal e aumento da secreção da prolactina e cortisol (Schmid et al., 2014).

4.2 Triptaminas

As triptaminas desempenham um papel primordial no organismo: a serotonina, derivado natural da triptamina, é um neurotransmissor envolvido na regulação e modulação de diversos processos do SNC, como será abordado posteriormente. A triptamina está presente em quantidades ínfimas no cérebro dos mamíferos e pode atuar como um neurotransmissor ou modelador, isto é, atua como um agente de libertação de serotonina e é um potenciador da atividade serotoninérgica. De uma forma geral, as triptaminas têm uma atividade alucinogénica no organismo. A dose administrada e a duração dos efeitos das triptaminas, diferem muito entre si e dependem essencialmente da via de administração e da potência inerente a cada uma delas (Tittarelli et al., 2015).

4.2.1 DMT

Foi referido anteriormente que o chá de ayahuasca é preparado através da fusão das plantas *Psychotria viridis* e *Banisteriopsis caapi*. As propriedades alucinogénicas da ayahuasca são devidas à DMT, o alucinogénio que representa o protótipo das triptaminas. A DMT é uma triptamina natural que se encontra presente em algumas plantas, incluindo a *Psychotria viridis*. Para além de estar presente em algumas plantas, é também considerada uma substância endógena. Alguns autores relatam que a DMT é formada no plasma humano a partir da triptamina (Freeman & Alder, 2002). Para além disso, foi detetada no cérebro dos mamíferos, no sangue e na urina de indivíduos saudáveis (Araújo et al., 2015). Em indivíduos esquizofrénicos a DMT está presente em níveis mais altos, podendo dever-se ao facto da MAO se encontrar em baixos níveis nas plaquetas, o que leva à acumulação de grandes quantidades de triptamina e, conseqüentemente, de DMT (Freeman & Alder, 2002).

Toxicocinética

A DMT não tem atividade alucinogénica por via oral, uma vez que é metabolizada pela MAO hepática antes de atingir o SNC. Por isso, quando administrada por via oral, tem de ser associada a um iMAO para que o efeito de primeira passagem seja reduzido. A planta *B. caapi* contém alcalóides que têm a capacidade de inibir a MAO (iMAO), como é o caso das harmalinas (Barbosa et al., 2012; Greene, 2013), permitindo que uma

maior quantidade de DMT circule para o SNC (Sklerov, Levine, Moore, King, & Fowler, 2005).

O uso concomitante da DMT com a harmalina (ou outro iMAO) aumenta o risco de ocorrência de intoxicações graves/fatais (Shen, Jiang, Winter, & Yu, 2010) e pode ainda originar a síndrome da serotonina, que resulta da estimulação excessiva dos recetores serotoninérgicos (Araújo et al., 2015). Esta estimulação deve-se a três fatores principais: 1) A inibição da MAO-A promove a transmissão serotoninérgica, 2) A harmalina é agonista da serotonina, podendo assim potencializar as ações serotoninérgicas da DMT e 3) A harmalina reduz o metabolismo da DMT, resultando numa exposição aumentada e prolongada da mesma (Shen et al., 2010).

Em alternativa à administração oral, a DMT pode ser administrada por via intravenosa, intramuscular, ou pode ainda ser inalada. Nesta última via de administração, duração de ação é bastante curta (não costuma ultrapassar os 15 minutos), porém, os efeitos manifestam-se muito intensamente (Greene, 2013; Schifano, Orsolini, Papanti, & Corkery, 2016), de tal maneira que alguns consumidores relatam que os efeitos da DMT são mais fortes do que aqueles sentidos com o LSD (Winstock, Kaar, & Borschmann, 2014).

No que diz respeito à metabolização, estudos laboratoriais realizados em ratos demonstraram que a DMT possui um metabolito urinário principal, o ácido indolacético. Verificou-se que, uma hora após a administração intramuscular ou intravenosa, não foi encontrada DMT na urina, e a quantidade detetada no plasma foi praticamente nula (Greene, 2013), sugerindo que a inexistência de efeitos psicoativos quando a DMT é administrada oralmente pode dever-se ao facto do metabolismo ocorrer uma velocidade extremamente rápida (Araújo et al., 2015).

Toxicodinâmica

Os efeitos predominantes induzidos pela ayahuasca são: náuseas, alterações perceptuais, cognitivas, aumento do estado de alerta, introspeção e ansiedade aguda (Barbosa et al., 2012).

Estudos realizados em humanos para avaliar os efeitos subjetivos associados ao uso da DMT, revelaram que doses mais elevadas induzem um início súbito de alucinações visuais, enquanto que doses mais baixas induzem efeitos simpaticomiméticos, tais como: midríase, hipertensão e taquicardia (Greene, 2013).

Num estudo realizado por Winstock (2014), foram avaliados os efeitos subjetivos da DMT a partir de uma amostra de 472 voluntários. Estes descreveram a experiência como “curta, intensa e com prazer”, com ausência de efeitos negativos.

O perfil de efeitos positivos e a curta duração de ação poderia conduzir a um consumo continuado e repetido da substância, elevando assim o risco de dependência. Por conseguinte, neste estudo foi avaliado o risco de dependência e aferiu-se que o uso da DMT não se traduziu num maior impulso de consumo (Winstock et al., 2014).

4.2.2 Outras triptaminas não-substituídas

Toxicocinética

Contrariamente ao que acontece com a DMT, as restantes triptaminas pertencentes a este grupo (DET, DPT, DiPT e DALT) não são suscetíveis de ser metabolizadas pela MAO, tornando-se ativas quando ingeridas por via oral (Greene, 2013; Tittarelli et al., 2015).

A estrutura química da AET e AMT confere proteção à metabolização pela MAO. O grupo metilo presente no carbono α em ambas as triptaminas evita que as moléculas sejam metabolizadas, tornando-as ativas quando administradas por via oral. A presença deste grupo aumenta a lipofilicidade das moléculas, que resulta no aumento da permeabilidade na barreira hemato-encefálica, podendo potenciar assim a atividade destas drogas. A AMT destaca-se pela capacidade que tem em induzir efeitos estimulantes a doses baixas. (Greene, 2013).

Toxicodinâmica

Neste grupo de triptaminas, o efeito predominante são as alucinações visuais, exceto para a DiPT, na qual predominam as alucinações auditivas (Greene, 2013; Tittarelli et al., 2015).

A AMT foi originalmente desenvolvida como um anti depressivo. Não obstante, o seu uso foi erradicado quando foram relatados casos de agranulocitose associados ao consumo crónico desta substância. Os efeitos característicos da AET incluem euforia e bem-estar, em doses que variam entre os 50-100 mg (Greene, 2013).

4.2.3 Psilocibina

A psilocibina é o principal princípio psicótico dos cogumelos mágicos, como já foi referido anteriormente.

Toxicocinética

Após ser ingerida, é rapidamente desfosforilada por fosfatases alcalinas que estão presentes na mucosa intestinal e no fígado. Posteriormente, é convertida a psilocina, o metabolito farmacologicamente ativo responsável pelas propriedades alucinogênicas (Tittarelli et al., 2015). Seguidamente, a psilocina é conjugada no fígado com o ácido glicurônico, e o metabolito resultante desta conjugação é encontrado na urina (Kamata, Katagi, & Tsuchihashi, 2010). Na Figura 12 encontra-se representado o processo de metabolização da psilocibina.

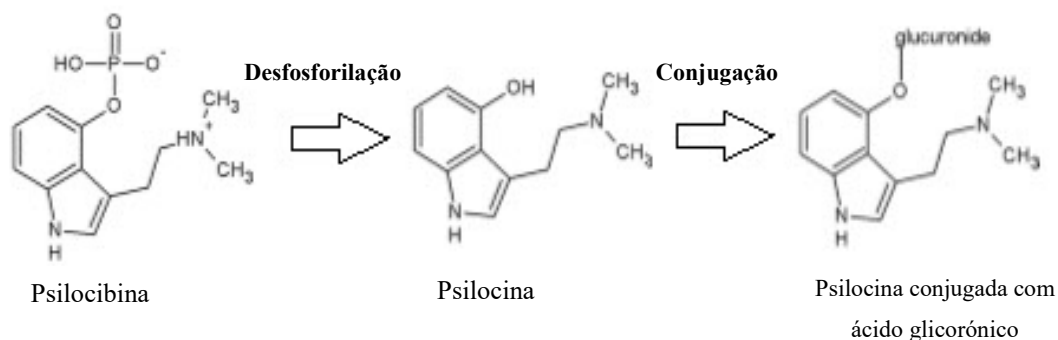


Figura 12- Metabolização da Psilocibina (Adaptado de Araújo et al., 2015)

A psilocibina é ativa por via oral (Nichols, 2004) e a sua potência é cerca de 1/100 da potência do LSD (Bonson, 2001). Se a administração for intravenosa, os efeitos manifestam-se subitamente ao fim de 1-2 minutos e a duração de ação é muito curta. A quantidade de psilocibina presente nos cogumelos é variável, assim como a quantidade necessária para produzir os efeitos desejados. O limiar da intoxicação atinge-se depois de serem ingeridos aproximadamente 1-2 g de cogumelo seco (Tittarelli et al., 2015).

Toxicodinâmica

Os efeitos predominantes da psilocibina são essencialmente simpaticomiméticos. Outros efeitos relatados após a ingestão da psilocibina incluem intensos estados de agitação, ataxia, desorientação e disforia. As alterações na percepção da forma e cor dos objetos ocorrem frequentemente, assim como as alucinações visuais (National Center for Biotechnology Information, n.d.-b).

Foram relatados casos de crianças que ingeriram grandes quantidades de psilocibina, apresentando sinais de hipertermia, convulsões e coma. Nos adultos, a intoxicação pela psilocibina resultou no aparecimento de convulsões. Por outro lado, em

alguns casos, a administração intravenosa originou sintomas tais como: mialgia, hipoxemia e meta-hemoglobinémia ligeira (National Center for Biotechnology Information, n.d.-b).

4.2.4 Outras triptaminas substituídas na posição 4 do anel aromático

Toxicodinâmica

Em relação às triptaminas sintéticas pertencentes a este grupo, como é o caso da 4-HO-DET, 4-HO-DiPT, 4-HO-MiP, 4-AcO-DMT e 4-AcO-DiPT, a informação relativa à farmacodinâmica ainda é escassa (Greene, 2013). Segundo relatos de consumidores destas substâncias, os efeitos induzidos são muito semelhantes aos efeitos mediados pela psilocina, porém, a informação disponível é bastante limitada (Bateman et al., 2014). Foram relatados efeitos como: aumento da libido (EMCDDA, 2015a; Greene, 2013), letargia, fadiga, paranoia, mialgia, sudorese, taquicardia e disfasia (Tittarelli et al., 2015).

4.2.5 5-MeO-DMT e Bufotenina

A 5-MeO-DMT é uma triptamina encontrada no veneno dos sapos do género *Bufo alvarius* e em plantas do género *Dictyoloma incanescens*. Para além disso, pode ser sintetizada na glândula pineal e na retina de seres humanos, e inclusivamente foi identificada na urina, no sangue e no líquido cefalorraquidiano. A presença desta substância nos fluidos corporais pode estar associada a transtornos psicóticos como a esquizofrenia (Shen et al., 2010).

É inativada através da MAO-A e sofre metabolização pelo CYP450 2D6, originando o seu metabolito ativo, a bufotenina. A bufotenina, mais conhecida por 5-OH-DMT, é um alcaloide derivado da serotonina e um isómero posicional da psilocibina (Araújo et al., 2015; Schifano et al., 2016). Encontra-se na pele de algumas espécies de sapos, nos cogumelos *Amanita*, e pode ainda ser isolado das plantas *Piptadenia peregrina* e *Piptadenia macrocarpa* (Schifano et al., 2016).

Toxicocinética

A 5-MeO-DMT é um potente alucinogénio com curta duração de ação. Tal como acontece com a DMT, a 5-MeO-DMT tem de ser associada a um iMAO para que possa ser ativo quando administrado por via oral. Mais uma vez, a administração concomitante destas duas substâncias acarreta riscos para a saúde. A atividade da

harmelina desencadeia uma exposição aumentada e prolongada à 5-MeO-DMT, bem como do seu metabolito

ativo (bufotenina), aumentando ainda mais o risco de ocorrência de intoxicações graves e da síndrome da serotonina (Tittarelli et al., 2015).

4.2.6 Outras triptaminas substituídas na posição 5 do anel aromático

Toxicocinética

As restantes triptaminas pertencentes a este grupo (5-MeO-AMT, 5-MeO- DiPT, 5-MeO-MiPT e 5-MeO-DALT) são metabolizadas por diferentes vias através do CYP450 e os seus metabolitos sofrem reações de conjugação (Araújo et al., 2015).

As durações de ação são superiores à 5-MeO-DMT, sendo que aquela que se destaca é a 5-MeO-AMT por ter uma ação que varia entre as 12-18 horas. Todas são ativas por via oral (Tittarelli et al., 2015).

Toxicodinâmica

Os efeitos clínicos deste grupo de triptaminas em relação às triptaminas não-substituídas são muito semelhantes. O principal efeito resultante da ação deste grupo de triptaminas são as alucinações visuais (Greene, 2013).

Após exposição à 5-MeO-MiPT, foram relatados efeitos de sinestesia e aumento da sensibilidade táctil (EROWID, 2005), e foi descrita amnésia retrógrada aquando da administração de altas doses de 5-MeO-DALT (Tittarelli et al., 2015).

4.3 Fenilalquilaminas

4.3.1 Mescalina

A mescalina é um alucinogénio presente em vários tipos de catos, incluindo o cato *Lophophora williamsii*, que foi abordado anteriormente. Foi isolada do peyote pela primeira vez em 1897 por Arthur Heffter (Halberstadt & Geyer, 2013). Apesar de ser um alcalóide natural, pode ser obtida sinteticamente (NIDA, 2015).

Apesar da sua baixa potência quando comparada com os restantes alucinogénios clássicos, uma vez que é 1000-3000 vezes menos potente que o LSD e 30 vezes menos potente que a psilocibina, a mescalina é o protótipo do grupo das feniletilaminas devido à similaridade psicofarmacológica que apresenta em relação aos restantes alucinogénios (National Center for Biotechnology Information, n.d.-a).

Toxicocinética

A mescalina é ativa quando administrada por via oral, porém, são necessárias doses entre que variam entre os 200-400 mg para que se produzam os efeitos pretendidos (Kovacic & Somanathan, 2009). A absorção gastrointestinal ocorre pouco tempo depois da ingestão da substância, como tal, os efeitos simpaticomiméticos iniciam-se cerca de uma hora após a ingestão. Já os efeitos psicóticos surgem nas 4-6 horas seguintes (Bonson, 2001).

Toxicodinâmica

Os efeitos simpaticomiméticos predominantes são náuseas intensas acompanhadas de émise. No que concerne aos efeitos psicóticos, foram descritas alucinações visuais, auditivas, paranoia, instabilidade emocional e *flashbacks*. Este último efeito caracteriza-se por um reaparecimento de sintomas na ausência de ingestão de um alucinogénio. Por exemplo, num determinado momento, o consumo do alucinogénio não induz qualquer efeito psicótico, porém, dias depois surgem alucinações ou distúrbios visuais, sem que haja um consumo da substância (National Center for Biotechnology Information, n.d.-a).

A mescalina, por possuir a capacidade de atravessar a barreira placentária, tem sido associada a casos de anomalias fetais (Gilmore, 2001).

4.3.2 Compostos 2C

A 2C-B é um alucinogénio sintético produzido pela primeira vez em 1974 por Shulgin (González, Torrens, & Farré, 2015). Ganhou popularidade por ser um substituto legal do *ecstasy*, uma vez que este último já fazia parte das substâncias controladas, e passou a ser comercializado como um estimulante sexual na década de 1980. Inicialmente era utilizado em sessões de psicoterapia, porém, esta aplicação terapêutica caiu em desuso devido aos efeitos gastrointestinais significativos resultantes da sua utilização. Por volta de 1995, deixou de ser uma substância legal e passou a pertencer à lista das substâncias controladas. Consequentemente foram sintetizados outros compostos 2C como alternativas legais. Hoje em dia, a maioria dos compostos 2C estão sob controlo e não pertencem à lista das NSP (Dean et al., 2013).

Toxicocinética

Os compostos 2C podem ser administrados por via oral ou podem ser inalados, sendo que esta última via de administração é a mais comum, dada a rapidez e intensidade dos efeitos (Dean et al., 2013).

Toxicodinâmica

O quadro clínico destes compostos, assim como das feniletilaminas em geral, caracteriza-se por efeitos estimulantes e alucinogénicos (Nelson, Bryant, & Aks, 2014). Os consumidores reportam uma exacerbação das sensações auditivas, tácteis e visuais, e a ocorrência de alucinações quando são administradas doses moderadas. Quando são administradas doses elevadas podem ocorrer efeitos indesejados, tais como: paranoia, confusão e efeitos somáticos (Dean et al., 2013; Nelson et al., 2014). O consumo da 2C-T-7 esteve associado à ocorrência de convulsões e delírios (Dean et al., 2013).

4.3.3 Compostos NBOMe

Em 2013, um novo grupo de feniletilaminas denominado “NBOMe” ganhou destaque pela potencialidade e toxicidade associadas ao seu consumo. Como foi referido no capítulo 3, os alucinogénios pertencentes a este grupo são derivados dos compostos 2C, porém, são mais potentes do que estes.

Toxicocinética

Estes compostos têm uma atividade agonista “super potente” nos recetores 5-HT_{2A} quando comparados com os compostos 2C. Por exemplo, a afinidade da 25I-NBOMe para este tipo de recetor é aproximadamente 10 vezes maior em relação à afinidade apresentada pelo seu derivado 2C-I (Lawn, Barratt, Williams, Horne, & Winstock, 2014). Assim, este novo grupo de alucinogénios torna-se farmacologicamente ativo em doses ínfimas, que variam entre os 200 – 1000µg, e que aumentam o risco de intoxicação por *overdose* (Bersani et al., 2014). Devido à similaridade que apresentam em relação ao LSD no que diz respeito a efeitos, dosagens e vias de administração (Kristofic et al., 2016), estes alucinogénios têm sido vendidos como “alternativas legais ao LSD” em alguns países (Zuba, Sekuła, & Buczek, 2013).

Toxicodinâmica

As NBOMes são extremamente potentes quando administrados por via sublingual ou quando são inalados, porém, apresentam baixa biodisponibilidade oral. Os efeitos descritos após a administração destes alucinogénicos assemelham-se bastante aos efeitos induzidos pelo LSD e pelos alucinogénicos 2C, e incluem: sensação de dormência na boca e língua quando administrado por via sublingual, euforia, introspeção, alucinações visuais e auditivas, desrealização, despersonalização e alteração da consciência (Bersani et al., 2014; Kyriakou et al., 2015).

O consumo dos alucinogénicos da série NBOMe tem sido associado a intoxicações fatais e não-fatais, que envolvem principalmente os alucinogénicos 25-I-NBOMe, 25C-NBOMe e 25B-NBOMe, tendo em conta que são os mais consumidos deste grupo (Kristofic et al., 2016).

4.3.4 Alucinogénicos da classe “D”

Os alucinogénicos da classe “D”, os derivados anfetamínicos “dimetoxi”, incluem drogas como a DOM, DOI, DOB e DOC.

Segundo relatos de consumidores, os efeitos induzidos pela DOI e DOB incluem disforia e efeitos alucinogénicos muito potentes, porém, o início de ação é tardio, podendo ser superior a uma hora. A administração da DOB desencadeou o desenvolvimento de vasoespasma progressivo nas extremidades superiores e inferiores de um indivíduo, um dia após ter ingerido o alucinogénico. Num outro caso, a ingestão concomitante de DOC e MDMA desencadeou convulsões e perda de consciência. As análises bioquímicas e hematológicas que foram realizadas revelaram rabdomiólise, com um valor de Creatinina quinase bastante elevado (1314 IU/l), neutrofilia e albumina sérica relativamente baixa (30 g/L) (Ovaska et al., 2008).

CAPÍTULO 5 – Toxicidade dos alucinogénios clássicos

Segundo Nichols (2004), os alucinogénios são considerados drogas fisiologicamente seguras. Não obstante, nos últimos anos, o consumo destas substâncias tem sido associado a alguns casos de intoxicações graves e fatais (Araújo et al., 2015)

5.1 Dose Letal das triptaminas (DL50)

A dose letal média (DL50) é a quantidade necessária de uma substância, administrada numa única dose, capaz de causar a morte de 50% da população experimental (Gable, 2007).

Em estudos experimentais realizados em ratos, foi relatado que a DL50 da DMT é igual a 47 mg/kg quando administrada por via intraperitoneal e 32 mg/kg quando administrada por via intravenosa. Estes dados são extremamente importantes, uma vez que, a partir deles, é possível fazer uma extrapolação sobre a letalidade da DMT nos seres humanos, a partir de algumas suposições. Supõem-se, normalmente, que os seres humanos são 20 vezes mais sensíveis do que os roedores. Tendo em conta que a DL50 da DMT por via intravenosa é de 32mg/kg nos ratos, é possível supor que esse valor seria equivalente a uma DL50 de 1.6 mg/kg nos humanos. Em outros roedores, verificou-se que a DL50 da psilocibina, psilocina e 5-MeO-DMT é superior à DMT, indicando assim que estes compostos são substancialmente menos tóxicos (Gable, 2007).

5.2 Casos de toxicidade associados ao consumo de triptaminas

Tabela 3 - Caso de intoxicação associado ao consumo da 5-MeO-DMT

	Substância Administrada	Via de Administração	Dose Administrada (mg)	Sintomas
Caso 1	Sementes de <i>Peganum harmala</i> (contém harmalina)	Oral	-	Agitação Estado alucinatório Hipertirexia (40.7°C) Taquicardia (186 b.p.m.) Hipertensão ligeira (136/66 mmHg)
	5-MeO-DMT	Fumada	10	Midríase Sudorese
		Inalada	15-20	

O caso descrito na Tabela 3 ilustra a exacerbação da toxicidade da triptamina quando administrada concomitantemente com um iMAO (Brush, Bird, & Boyer, 2004).

O estado de agitação foi resolvido através da administração de lorazepam por via intravenosa (2.5 mg) e os sinais vitais estabilizaram (60 b.p.m; P.A.= 80/35 mmHg e temperatura corporal= 37.8°C). Em contrapartida, surgiram algumas complicações como rabdomiólise e aumento dos níveis das transaminases (ALT 167 U/L e AST 415 U/L) (Brush et al., 2004).

Tabela 4 - Casos fatais associados ao consumo de triptaminas

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Substância Administrada	5-MeO-DiPT	5-MeO-DALT	AMT
Via de administração	Retal	Oral	Desconhecida
Dose administrada (mg)	-	350	1000
Sintomas	Agitação	Contusões cerebrais e pulmonares	-
Resultado da autópsia	Poliartrite nodosa Isquemia do miocárdio Congestão pulmonar Hemorragia alveolar pulmonar	-	Ausência de lesões traumáticas ou anomalias em órgãos
Análises toxicológicas <i>post-mortem</i>	Presença de 5-MeO-DiPt, 5-MeO-NIPT, 5-OH-DiPT no sangue e urina	-	Análise qualitativa (concentração de AMT) 2.0 mg/L -sangue 9.6 mg - conteúdo gástrico 24.7 mg/kg - fígado 7.8 mg/kg- tecidos cerebrais

O primeiro caso descrito na Tabela 4 ilustra um caso fatal associado ao consumo da 5-MeO-DIPT. As análises toxicológicas *post mortem* ao sangue e urina revelaram a presença da 5-MeO-DIPT, 5-OH-DIPT e 5-MeO-NIPT (Tanaka, Kamata, Katagi, Tsuchihashi, & Honda, 2006), sendo que estas duas últimas substâncias são metabolitos urinários da 5-MeO-DIPT (Kamata et al., 2005) Os valores encontrados no sangue e urina, para cada um dos compostos, foram superiores às concentrações encontradas num outro caso de intoxicação pela 5-MeO-DIPT que não resultou em fatalidade (Wilson, McGeorge, Smolinske, & Meatherall, 2005). Com base nesta comparação e nos resultados da autópsia, considerou-se que a causa da morte foi insuficiência cardíaca induzida por *overdose* (Tanaka et al., 2006).

O consumo de alucinogénios pode alterar a percepção de tal forma que pode levar à adoção de comportamentos de risco, conforme exemplificado no caso 2 da Tabela 4. Neste caso, o consumo da 5-MeO-DALT resultou num acidente fatal. O indivíduo consumiu 350 mg de 5-MeO-DALT (dose normal= 25 mg) e algumas horas mais tarde foi visto a caminhar numa faixa de rodagem, tendo sido atingido por um veículo pesado. Como consequência do embate, o indivíduo desenvolveu contusões cerebrais e pulmonares significativas que resultaram na sua morte (Corkery, Durkin, Elliott, Schifano, & Ghodse, 2012).

O caso 3 representado da Tabela 4 sucedeu em 2003 e foi a primeira morte relatada relacionada com o consumo de AMT (Boland, Andollo, Hime, & Hearn, 2005). Nos anos subsequentes, o número de mortes associadas ao consumo desta substância aumentou, nomeadamente quando combinadas com anfetaminas, canabinóides, MDMA ou cocaína (WHO, 2014).

5.3 Casos de toxicidade associados ao consumo de fenilalquilaminas relatados em humanos

O consumo dos compostos 2C tem sido associado a intoxicações e algumas fatalidades por *overdose*.

Caso 1

O consumo da 2C-B foi associado a um caso de vasculopatia cerebral. Foi relatado o caso de uma mulher de 43 anos que sofreu fortes cefaleias 48 horas após ter ingerido 2C-B. Seguidamente, desenvolveu um quadro de encefalopatia e tetraparesia progressiva, no qual não se verificaram melhorias ao longo dos meses. Foi realizado um exame de angiografia por ressonância magnética que demonstrou irregularidades dos vasos grandes, médios e de pequeno calibre, conforme representado na Figura 14. A biópsia cerebral realizada não demonstrou alterações sugestivas de vasculite, conforme demonstrado na Figura 15 (Ambrose, Bennett, Lee, & Josephson, 2010).

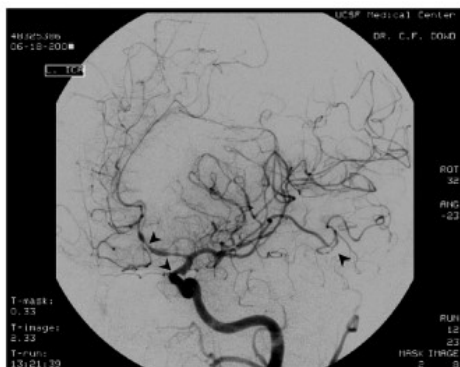


Figura 13 - Exame de angiografia cerebral que evidencia as irregularidades vasculares (representado pelas setas) (Adaptado de Ambrose et al., 2010)

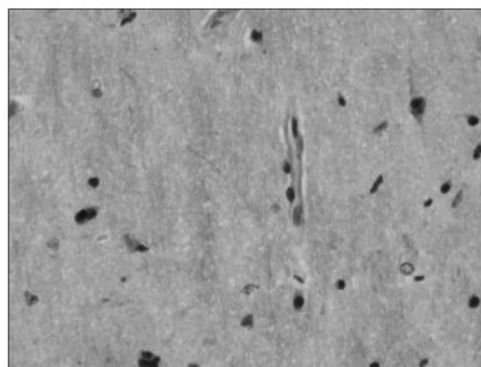


Figura 14 - Representação do parênquima cerebral e vasos cerebrais sem presença de linfócitos, sugerindo a ausência de um processo inflamatório (Adaptado de Ambrose et al., 2010)

Caso 2

Em 2013 foram relatados sete casos de admissão na unidade de urgência de um hospital em Inglaterra, num período de uma semana, por intoxicação pela 25I-NBOMe. O indivíduo 1 adquiriu a droga através de um traficante, sob a forma de líquido. Nos restantes seis casos, a droga foi adquirida através da internet sob a forma de cápsulas. No primeiro caso a droga foi administrada por via intravenosa numa concentração desconhecida; nos restantes seis casos, alguns indivíduos administraram as cápsulas por via oral e os restantes inalaram o pó que estava contido nas cápsulas. A ficha clínica relativa ao internamento dos indivíduos que foram admitidos no hospital após terem ingerido o alucinogénio encontra-se descrita detalhadamente na Tabela 5 (Wood, Sedefov, Cunningham, & Dargan, 2015).

Tabela 5 – Ficha clínica relativa ao internamento dos indivíduos admitidos no hospital após ingestão do alucinogénio 25I-NBOMe (Adaptado de Wood et al., 2015)

Nº do caso	1	2	3	4	5	6	7
Idade	29	20	19	22	21	20	20
Dose	?	1 cápsula	"Pouca quantidade"	?	0.1 g	1 cápsula	1 cápsula
Internamento	43 dias	5 dias	15 h	< 24 h	15 h	15 h	15 h
Frequência cardíaca (b.p.m)	160	126	110	104	160	131	125
Pressão arterial (mmHg)	187/71	170/90	138/100	118/58	150/80	132/67	154/90
Temperatura corporal (°C)	39.0	38.8	36.9	37.3	38.4	36.5	36.9
Creatinina sérica (micromol/L)	140	79	87	77	79	82	74
Creatinina cinase (IU/L)	15.42 4	228	326	633	598	100	92
Alucinações	?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Agitação	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Clonus	?	Sim	Não	Não	?	Sim	Não
Convulsões	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não

De todos os casos demonstrados na Tabela 5, aquele que apresentou maior gravidade foi o primeiro caso. O indivíduo administrou o alucinogénio por via intravenosa e posteriormente apresentou intensos sinais de agitação, convulsões e hipertensão. A admissão prolongada deste paciente na Unidade de Cuidados Intensivos foi complicada pelo surgimento de insuficiência renal aguda que necessitou hemodiálise; abscessos pulmonares e síndrome respiratória aguda. Após 43 dias de internamento, o paciente teve alta e a sua função renal normalizou. Nos restantes casos, a admissão foi de curta duração e necessitou apenas de cuidados de suporte e administração de benzodiazepinas. Não foram registadas sequelas a longo prazo. As análises realizadas à urina e ao plasma de todos os pacientes detetaram a presença da 25I-NBOMe. Da referida análise à urina, foi ainda detetada a presença da 2C-I nos casos 1, 2, 6 e 7, sugerindo que esta substância poderá ser um possível metabolito da 25-I-NBOMe (Wood et al., 2015).

5.4 Dependência e potencial de abuso dos alucinogénios clássicos

Até à data, não existem estudos concretos publicados que avaliem a dependência e o potencial de abuso das triptaminas e das fenilalquilaminas. No entanto, há uma série de fatores que indicam que estes grupos de alucinogénios clássicos têm baixo risco de

dependência: Em primeiro lugar, como será explicado posteriormente, as triptaminas não induzem tolerância significativa nos seres humanos. Desta forma, é improvável que sejam necessárias doses crescentes para que se obtenham os efeitos desejados. Para além disso, não existem relatos que refiram a necessidade por parte dos consumidores de recorrer aos alucinogénios para minimizar os efeitos desagradáveis. Adicionalmente, não existem evidências científicas nem relatos de consumidores que indiquem que os alucinogénios clássicos estão associadas a dependência (Greene, 2013; Lapoint, Dargan, & Hoffman, 2013). Por último, a maioria das drogas que causam dependência como a nicotina, os opiáceos ou a cocaína, têm a capacidade de interferir com a transmissão dopaminérgica, particularmente nas áreas mesolímbicas do cérebro. Os alucinogénios têm baixa afinidade para os recetores dopaminérgicos ou para os transportadores de dopamina, sendo esta a explicação mais plausível para o facto destas drogas não causarem dependência (Nichols, 2004).

CAPÍTULO 6 – Efeitos Psicofarmacológicos

Os alucinogénios clássicos tem a capacidade de alterar o estado de espírito, a percepção sensorial, a temperatura corporal, o apetite, o controlo muscular e o comportamento sexual (NIDA, 2016).

Após uma extensiva descrição individualizada da toxicodinâmica dos alucinogénios clássicos no capítulo anterior, este capítulo tem como principal objetivo sintetizar os efeitos fisiológicos e psíquicos, a curto prazo e a longo prazo, conforme se encontra representando na Tabela 6 (NIDA, 2016).

Tabela 6 - Efeitos fisiológicos e psíquicos dos alucinogénios clássicos

Efeitos fisiológicos e psíquicos dos alucinogénios	
Efeitos a curto prazo	Efeitos a longo prazo
Hiperpirexia	Perda de memória
Desrealização e despersonalização	Estados de ansiedade
Anorexia e xerostomia	Depressão e pensamentos suicidas
Sinestesia	Perda de peso
Experiências introspectivas/espirituais	Estado de psicose persistentes que incluem alterações severas de humor, paranoia e distúrbios visuais
Sudorese; midríase; náuseas e diarreia; taquicardia; palpitações; rabdomiólise, vasoespasmos	<i>Flashbacks.</i>
Reações de pânico (“bad trips”)	
Ataxia	
Alteração na percepção das cores e formas dos objetos e dificuldade em focar os mesmos	
Alucinações visuais e auditivas	

Conforme se encontra representado na Tabela 6, os efeitos típicos dos alucinogénios manifestam-se essencialmente por: efeitos na percepção, que incluem distorções, alucinações visuais e auditivas, alteração da noção de tempo e espaço, despersonalização, desrealização e sinestesia; efeitos somáticos tais como hipertensão, taquicardia, náuseas e vômitos, e efeitos neurológicos que se manifestam por reações de paranoia, delírio, confusão e ataxia. (Bateman et al., 2014; Halberstadt & Geyer, 2013; Nichols, 2004; NIDA, 2016).

Os efeitos dos alucinogénios dependem muito do “set” e “setting”, isto é, do estado de espírito e das expectativas do indivíduo, e do ambiente que o rodeia (Nichols, 2004).

As alterações na mente e na percepção, provocadas pela ação dos alucinogénios, são resultado de uma alteração acentuada na consciência (Araújo et al., 2015). No sentido de melhorar a precisão da avaliação dos efeitos dos alucinogénios na alteração do estado mental, foram desenvolvidas escalas de avaliação. Uma das escalas mais amplas e mais utilizadas é a escala de classificação 5D-ASC, isto é, *Five Dimensions of Altered States of Consciousness Questionnaire*, que mede, de forma geral, alterações de humor e percepção, despersonalização e desrealização. A escala é composta por cinco dimensões principais e pelas respetivas subdimensões, que se encontram descritas abaixo (Grob et al., 2011; Halberstadt & Geyer, 2013; MI et al., 2010):

- *Oceanic Boundlessness*, que corresponde às experiências positivas de desrealização e despersonalização;
- *Anxious Ego Dissolution*, que está associada à perda de controlo do corpo e pensamento, e a estados de ansiedade e excitação;
- *Visionary Restructuralization*, que procura medir mudanças na percepção e ocorrências de pseudo-alucinações;
- *Auditory Alterations*, que está relacionado com alterações auditivas;
- *Reduction of Vigilance*, que está associado à redução da vigília e a alterações cognitivas.

De referir ainda que as pontuações atribuídas a cada uma das dimensões dependem da dose de alucinogénio administrado (Halberstadt & Geyer, 2013).

CAPÍTULO 7 – Mecanismo de ação dos alucinogénios clássicos

A maioria dos estudos realizados evidencia que os efeitos característicos típicos dos alucinogénios, principalmente na mudança de percepção e comportamento, podem ser explicados pela interação com os sistemas serotoninérgicos. Contudo, o mecanismo de ação tem sido estudado ao longo de vários anos e ainda não está completamente esclarecido, tendo em conta a complexidade do mesmo (K. Aghajanian, 2008; Nichols, 2016).

7.1 Descoberta da serotonina e semelhança com o LSD

Em 1953, poucos anos depois da síntese do LSD e da descoberta das suas propriedades alucinogénicas, Twarog e Page descobriram que no cérebro dos mamíferos estava presente uma substância endógena denominada 5-hidroxitriptamina (5HT ou serotonina) (K. Aghajanian, 2008; Nichols, 2016).

A serotonina está presente em grandes concentrações no trato gastrointestinal, nas plaquetas e no SNC. No SNC, a 5-HT pode estimular ou inibir os neurónios, atuando a nível pré ou pós sináptico. Existem 14 subtipos de recetores serotoninérgicos que por sua vez se subdividem em algumas classes, sendo que as principais são: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, e 5-HT_{2C}. Todos os subtipos de recetores são importantes, e estão associados a funções fisiológicas essenciais no organismo, tanto a nível central e periférico, tais como: regulação do humor e das emoções; regulação do sono, apetite, controlo da dor, émise, temperatura corporal, ansiedade, abuso de fármacos, vasoconstrição pulmonar e cerebral, vasodilatação, agregação plaquetária, entre outros (Rang et al., 2012).

Retornando ao conteúdo histórico, após a descoberta de Twarog e Page, rapidamente se apercebeu que o LSD e a serotonina tinham uma estrutura química idêntica, conforme representado na Figura 1, tendo sido assim proposto que os efeitos desencadeados pelo LSD no sistema nervoso podiam dever-se à interação com os sistemas serotoninérgicos (Nichols, 2016)

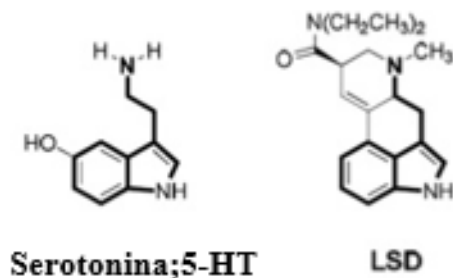


Figura 15 - Estrutura química do LSD e serotonina (Adaptado de Nichols, 2016)

7.2 Ação agonista e/ou antagonista do LSD nos recetores da serotonina

Em 1953, Gaddum expôs uma teoria na qual afirmava que o LSD atuava como um antagonista serotoninérgico nos tecidos periféricos. De facto, um ano mais tarde, esta teoria foi corroborada por mais cientistas, ao sugerirem que os efeitos alucinogénicos do LSD poderiam ser explicados pelo bloqueio dos recetores da serotonina no SNC. Não obstante, pouco tempo depois, esta hipótese foi modificada, e foi proposto que o LSD poderia atuar como um agonista ou antagonista nos recetores da serotonina. A proposta de que o LSD poderia atuar como a serotonina, teve por base a realização de alguns estudos experimentais. Num desses estudos, foi efetuada uma experiência em cães que estavam sob o efeito de uma droga anestésica. Verificou-se que, tal como a serotonina, o LSD aumentava a pressão arterial dos cães que tinham sido previamente anestesiados (Gaddum & Hameed, 1954; Shaw & Woolley, 1956).

Numa segunda experiência, realizada num molusco, averiguou-se que, aquando da administração da serotonina, a frequência cardíaca aumentava. Quando se administrou LSD, a resposta fisiológica foi exatamente igual, demonstrando assim que a ação do LSD se assemelhava à ação da serotonina (Shaw & Woolley, 1956).

Posteriormente, quando foi descoberto que um derivado do LSD, o 2-Bromo-LSD, não causava efeitos alucinogénicos, porém, atuava como um potente bloqueador dos recetores 5-HT, imediatamente se excluiu a hipótese de que os efeitos do LSD se deviam à sua atividade antagonista nos recetores 5-HT (Ml et al., 2010; Nichols, 2004).

Após a teoria da relação antagonista do LSD com os recetores serotoninérgicos ter caído em desuso, alguns cientistas comprovaram que a administração sistémica de LSD aumentava a quantidade de serotonina no cérebro e induzia uma diminuição na concentração do seu metabolito, o ácido 5-hidroxi-indolacético, efeito este que não se verificava com o 2-Bromo-LSD (Ml et al., 2010).

Por último foi verificado que o LSD e o 5-hidroxitriptofano (o precursor 5-HT) induziam efeitos idênticos no cérebro dos ratos, postulando assim a hipótese de que o LSD estimulava diretamente os recetores centrais da serotonina (Araújo et al., 2015).

A partir desta altura, vários estudos foram efetuados com o propósito de demonstrar que, para além do LSD, outros alucinogénios como a psilocibina, DMT, DOM e a 5-MeO-DMT também tinham uma ação agonista nos recetores serotoninérgicos, tentando também entender-se em que recetores 5-HT específicos é que atuavam (Araújo et al., 2015).

7.3 Estudos realizados para verificara atividade agonista no recetor 5-HT_{2A}

Estudos com radioligandos

Através da realização de estudos com radioligandos, observou-se que as fenilalquilaminas, apresentam grande seletividade para os recetores 5-HT₂ e ligam-se com grande afinidade aos recetores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} e 5-HT_{2C}. Contudo, o LSD, a psilocibina, DMT e o 5-MeO-DMT, alucinogénios pertencentes ao grupo das indolaminas, são menos seletivos, uma vez que se ligam a uma variedade de subtipos de recetores 5-HT₁ e 5-HT₂ (Halberstadt & Geyer, 2011).

Estudos fisiológicos e comportamentais realizados em animais e humanos

O primeiro estudo efetuado em humanos que evidenciou a relação entre a ativação dos recetores 5-HT_{2A} e os efeitos dos alucinogénios, foi realizado por (F X Vollenweider, Vollenweider-Scherpenhuyzen, Bäbler, Vogel, & Hell, 1998). Neste estudo, foi demonstrado que os efeitos psicomiméticos da psilocibina são bloqueados pela cetanserina e pela resperidona (antipsicótico atípico, antagonista dos recetores D₂ e 5-HT_{2A}), porém, são intensificados quando é utilizado haloperidol, um antagonista dopaminérgico D₂. Estes resultados comprovaram que os efeitos de psilocibina são mediados pela ligação aos recetores da serotonina e que os recetores da dopamina não contribuem para a manifestação dos mesmos (Halberstadt & Geyer, 2013; F X Vollenweider et al., 1998). Devido à grande controvérsia que existe em realizar estudos experimentais com humanos, tanto por razões éticas como por razões metódicas, devido principalmente à falta de grupos de controlo adequados, a maioria dos estudos experimentais realizados com alucinogénios são executados em animais (Halberstadt & Geyer, 2013). A utilização de animais como modelos experimentais para a análise do comportamento, tem sido o método principal utilizado para estudar os efeitos dos

alucinogénios *in vivo*. O teste de discriminação de drogas executado em animais é uma mais-valia para o estudo da atividade das substâncias psicoativas e é a primeira escolha quando se trata de analisar o comportamento induzido por uma droga quando se utilizam modelos animais (Araújo et al., 2015).

Neste tipo de teste experimental, há quatro elementos essenciais a ter em conta: o sujeito (animal), a dose da droga que é capaz de induzir um efeito, a resposta e o reforço. O efeito da droga induz uma determinada resposta particular que é precedida de um reforço/recompensa, como por exemplo, água ou comida. Algumas drogas, como os alucinogénios “servem” como estímulos discriminativos (Young, 2009).

Um dos métodos mais utilizados no teste de discriminação de drogas denomina-se método de condicionamento operante das duas alavancas. Neste teste, os ratos são treinados a pressionar uma alavanca de um lado de uma “gaiola teste” quando é administrada uma droga, e são treinados para pressionar outra alavanca do outro lado da “gaiola teste” quando é administrada uma solução salina. Em termos práticos, caso seja administrado LSD ao rato e este pressione a alavanca correta, ou seja, aquela que está associada à droga, é apresentada uma recompensa. Porém, caso o rato pressione a alavanca associada à solução salina, não há qualquer tipo de recompensa. Este método é muito significativo quando se quer testar os efeitos de novas drogas, uma vez que é possível determinar se há semelhanças entre as respostas evocadas por uma nova droga e a droga de treino. Por exemplo, se o rato pressionar a alavanca do lado direito quando é administrado LSD (droga de treino), e voltar a pressionar a mesma alavanca depois de ser administrada a nova droga, subentende-se que, provavelmente, a droga de treino e a nova droga apresentam ações e efeitos semelhantes. Estes fatores são ferramentas essenciais para que se possa estudar e compreender o mecanismo de ação da nova substância, principalmente na identificação dos recetores responsáveis pelos efeitos da droga (Young, 2009).

Para além do interesse que existe em entender se há uma semelhança entre os estímulos evocados por diferentes drogas alucinogénicas, é igualmente útil perceber que substâncias é que poderiam “bloquear” esses estímulos. Assim, o teste da discriminação de drogas tem sido utilizado para demonstrar se o pré tratamento do animal com antagonistas de recetores seletivos de determinados alucinogénios irão bloquear os estímulos provocados pelas drogas, fornecendo assim uma informação valiosa no que diz respeito à farmacologia dos alucinogénios (Araújo et al., 2015; Young, 2009).

Do ponto de vista prático, foram efetuados vários estudos com o teste da discriminação da droga aplicado aos alucinogénios. O primeiro estudo experimental demonstrou primeiramente que os ratos podem ser treinados de forma a conseguirem discriminar o LSD e a mescalina de soluções salinas. Foi posteriormente demonstrado que outros alucinogénios clássicos como o DOB, DOM, DOI, psilocibina, DPT e 5-MeO-DMT são igualmente drogas discriminativas (Bonson, 2001; Nichols, 2016).

Com base nos estudos anteriormente apresentados e nas conclusões retiradas de cada um deles, é agora possível afirmar que a ação dos alucinogénios clássicos é mediada essencialmente pela ativação dos recetores 5-HT_{2A} (Lee & Roth, 2012). No entanto, como será abordado posteriormente, há outros tipos de recetores, essencialmente noradrenérgicos e dopaminérgicos que podem contribuir para a ação destas drogas.

7.4 Desenvolvimento de tolerância

Administrações repetidas da mesma quantidade de alucinogénios desencadeiam um desenvolvimento muito rápido de tolerância, processo conhecido por taquifilaxia, no qual a estimulação constante dos recetores resulta numa diminuição progressiva dos efeitos alucinogénicos. É necessário ingerir quantidades cada vez maiores da substância para atingir os efeitos desejados. Pensa-se que este fenómeno resulta da dessensibilização dos recetores 5-HT_{2A}. Foi observado, por exemplo, que caso o LSD e a DOM sejam administrados repetidamente, de forma intervalada no mesmo dia, ao fim de 1-3 dias é desenvolvida tolerância (Halberstadt, 2015).

Para além do desenvolvimento de tolerância, existem alguns compostos pertencentes à família das indolaminas e fenilalquilaminas que apresentam tolerância-cruzada. (Halberstadt & Geyer, 2011; Nichols, 2016; Smith, Bailey, Williams, & Fantegrossi, 2014). Estudos experimentais efetuados em humanos e animais demonstraram tolerância-cruzada entre o LSD e a mescalina e o LSD e a psilocibina (Kozlenkov & González-Maeso, 2013; Nichols, 2016). Foi ainda demonstrada tolerância cruzada entre o LSD e a DOB num modelo canino. Com base nestas evidências, os autores sugerem que os efeitos produzidos pelos dois grupos de alucinogénios clássicos são modelados pelos mesmos recetores (Lapoint et al., 2013). De notar que a tolerância cruzada não ocorre, por exemplo, entre o LSD e o anticolinérgico N-metil-3-piperidil-benzilato ou entre o LSD e 9-tetrahydrocannabinol, isto é, não ocorre entre classes de drogas diferentes (Halberstadt, 2015).

Contrariamente a todos os outros alucinogénios, a DMT não causa tolerância no ser humano. Observou-se que, após a administração intravenosa de 4 injeções de DMT, com um intervalo de 30 minutos entre cada administração, a uma dose 0.3 mg/kg, não ocorreu tolerância em relação aos efeitos psicológicos. Estudos de radioligandos realizados anteriormente demonstraram que a DMT apresenta grande afinidade para os recetores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, e que, após a exposição à DMT, ocorreu dessensibilização do recetor 5-HT_{2C}. Não obstante, não se verificou qualquer alteração na resposta mediada pelo recetor 5-HT_{2A}. Estas observações permitiram concluir que, provavelmente, a tolerância provocada pelos outros alucinogénios clássicos é devida somente à dessensibilização do recetor 5-HT_{2A} (Halberstadt, 2015).

7.5 Outros recetores envolvidos atividade dos alucinogénios

A ação agonista dos alucinogénios no recetores 5HT_{2A} é o mecanismo que melhor explica os comportamentos alucinatorios provocados por estas drogas. No entanto, outro subtipo de recetores serotoninérgicos e recetores não serotoninérgicos são igualmente importantes na modelação da resposta aos alucinogénios (Halberstadt, 2015; Halberstadt & Geyer, 2013).

O mecanismo subjacente aos efeitos subjetivos da DMT foi investigado por através da realização de estudos experimentais. Num desses estudos, Strassman (1996) aferiu que o pindolol, um antagonista não seletivo dos recetores β-adrenérgicos e dos recetores 5-HT_{1B} e 5HT_{1A}, intensificava os efeitos subjetivos da DMT. Dada a baixa afinidade que a DMT apresenta para os recetores β-adrenérgicos, constatou-se que o bloqueio do recetor 5HT_{1A} potenciava os efeitos mediados pelos recetores 5-HT_{2A}. Quer isto dizer que, quando a DMT é administrada normalmente, a ativação do recetor 5HT_{1A} atenua os efeitos mediados pelo recetor 5-HT_{2A}.

Assim sendo, apesar do recetor 5-HT_{2A} ser o principal local de ligação da DMT e de outras indolaminas, as interações com outros tipos de recetores serotoninérgicos, nomeadamente com o recetor 5HT_{1A}, contribuem fortemente para a modelação dos efeitos dos mesmos.

Recetores não serotoninérgicos

Os alucinogénios interagem também com outros sistemas neurotransmissores, especialmente com a noradrenalina e a dopamina. Porém, o papel que eles têm na modulação do comportamento induzido pelas drogas alucinogénicas ainda não está

totalmente esclarecido (Halberstadt & Geyer, 2013).

Uma das funções da dopamina é inibir a secreção de prolactina. Estudos experimentais realizados em ratos demonstraram que após a administração de LSD, a hipófise inibia a secreção de prolactina e diminuía os níveis plasmáticos da mesma. Estas observações levaram à conclusão de que o LSD exercia atividade agonista em vários recetores da dopamina na hipófise e que esta ação agonista poderia modelar alguns dos efeitos produzidos pelo mesmo. Não obstante, no estudo realizado em humanos por Schmid *et al.* (2015), a administração de LSD induziu o aumento dos níveis plasmáticos de prolactina e cortisol (resultados típicos da atividade serotoninérgica). Assim sendo, com base nos resultados obtidos pelo estudo, os autores sugerem que os efeitos estimulantes serotoninérgicos do LSD na regulação da prolactina sobrepõem-se aos efeitos inibitórios nos recetores dopaminérgicos, evidenciando assim que a atividade agonista nos recetores da serotonina é o principal mecanismo que medeia a ação do LSD (Schmid et al., 2015). Para além do LSD, noutros estudos efetuados anteriormente com o objetivo de avaliar o efeito de algumas drogas serotoninérgicas na secreção de prolactina e cortisol, inferiu-se que após a administração de psilocibina, ayahuasca e DMT, os níveis plasmáticos de ambas as substâncias aumentaram (Schmid et al., 2015).

Constatou-se que a DMT e algumas drogas não alucinogénicas, como por exemplo a cocaína, se ligam a um receptor comum, o receptor σ_1 , atuando como agonistas. Uma vez que a cocaína não apresenta propriedades alucinogénicas, é fácil constatar que a ligação ao recetor σ_1 não é a causa do efeito psicótico causado pela DMT. Como foi referido anteriormente, a DMT liga-se com bastante afinidade aos recetores serotoninérgicos. Assim, é viável concluir que os efeitos alucinogénicos são mediados pela sua ligação aos recetores 5-HT. (Araújo et al., 2015; Halberstadt & Geyer, 2011)

Com base em tudo o que foi descrito neste capítulo, é possível referir que, apesar dos alucinogénios clássicos não se ligarem exclusivamente aos recetores da serotonina, o recetor 5-HT_{2A} é o principal responsável por mediar os efeitos característicos dos alucinogénios.

CAPÍTULO 8 – Avaliação de risco das substâncias psicoativas

Detecção de NSP na Europa

O aparecimento das NPS assim como os danos associados ao seu consumo são monitorizados na Europa e a nível nacional através do sistema de alerta rápido (EWS) da União Europeia, que foi criado em 1997 pela EMCDDA e pela EUROPOL.

Caso uma nova substância psicoativa seja detetada no espaço europeu, os Estados-Membros devem certificar-se que a informação relativa à produção, tráfico e consumo da substância é transmitida à EMCDDA e à EUROPOL. A transmissão de informação é feita através do sistema de alerta europeu (Early Warning System). As duas entidades europeias analisam toda a informação recolhida sobre a nova substância psicoativa e, caso seja considerado que a substância necessita de um acompanhamento, é elaborado um relatório que é posteriormente apresentado à EMA e à Comissão Europeia (Passo 1). O relatório técnico da substância psicoativa em questão deve ser o mais completo possível e deve conter, sempre que possível, a informação que se encontra descrita na tabela 6 (Leslie A & Sedefov, 2009).

Tabela 7 - Informação a apresentar num relatório técnico de uma substância psicoativa

Relatório técnico da substância psicoativa	
Descrição química e físicas da substância	Primeira indicação sobre possíveis riscos sociais e na saúde que podem ser provocados pela substância
Frequência, quantidade e circunstâncias nas quais a substância é encontrada	Envolvimento da criminalidade organizada (por exemplo, evidências da existência de grupos criminosos envolvidos na produção, tráfico e distribuição de substâncias psicoativas já existentes e novas
Meios e métodos nos quais a substância é fabricada	Indicação de que a substância está, ou não, sob avaliação pelo sistema das Nações Unidas.

Tendo por base este relatório inicial, o Conselho Europeu tem o poder de decisão sobre a necessidade ou não de submeter a substância a uma avaliação de risco (Leslie A & Sedefov, 2009).

A avaliação de risco das novas substâncias psicoativas, que pressupõe essencialmente a análise de riscos sociais e de saúde, desde a etapa de produção até ao consumo, bem como as possíveis implicações de colocá-las sob controlo, é efetuada pela Comissão Científica da EMCDDA. A avaliação de risco contribui essencialmente para a

classificação de possíveis danos causados pelas substâncias psicoativas e posterior divulgação dos mesmos (EMCDDA, 2010; Leslie A & Sedefov, 2009).

Passos a seguir na avaliação de risco de uma NSP

Segundo a EMCDDA (2010), num processo de avaliação de risco, há algumas considerações gerais que devem ser tidas em conta:

- Em primeiro lugar, há dois fatores importantes que devem ser bem distinguidos, sendo estes o “risco” e o “perigo”. O conceito de “risco” refere-se à probabilidade que existe em ocorrer algum dano, já o “perigo” representa o grau de gravidade desse mesmo dano.
- Em segundo lugar, é necessário avaliar se a substância poderá ter algum uso legítimo, isto é, averiguar se há algum potencial terapêutico ou uma possível utilização industrial, e fazer um balanço entre o risco e o benefício. Este fator é muito importante porque, em alguns casos, as substâncias que têm valor terapêutico ou que são usadas na produção de medicamentos, podem estar isentas de uma avaliação de risco.
- A prevalência de uso é outro facto a ter em conta. Para as novas substâncias psicoativas, os dados referentes à prevalência de consumo na população são escassos. Por isso, faz-se uma estimativa da prevalência de uso entre grupos específicos que possam ser indicativos de consumo desta nova substância, como é o caso dos grupos que consomem substâncias psicoativas semelhantes. Desta forma, é possível fazer uma estimativa do grau de utilização e da probabilidade de propagação da substância e analisar se se justifica a implementação de medidas de controlo.
- Independentemente de se tratar de uma substância que se encontre legalizada em um ou mais Estados-Membros, deverá sempre ser submetida a uma avaliação de risco.
- Naturalmente, não há muitas evidências científicas relativamente à nova substância e, por isso, a avaliação de risco destas substâncias tem como referência substâncias equivalentes conhecidas, ou seja, que sejam semelhantes em relação a características químicas, ações farmacológicas ou efeitos comportamentais. De referir que estas substâncias de referência podem ser lícitas ou ilícitas.
- Avaliação das possíveis consequências das medidas de controlo.

- A credibilidade e a relevância dos dados têm de ser examinada minuciosamente. Por exemplo, a informação que é transmitida através dos meios de comunicação relativamente a potenciais danos que podem ocorrer devido ao uso de uma determinada substância, pode levar a que sejam tomadas medidas precipitadas de controlo legislativo sob essa substância sem que sejam conhecidos alguns dados fundamentais. Pelo contrário, muitas vezes há dados recentes que são extremamente relevantes, mas que ainda não foram publicados, subentendendo-se assim que esses dados não tem grande credibilidade.

Com base em todos os pontos apresentados, é elaborado um relatório de avaliação de risco e é apresentado ao Conselho, à Comissão Europeia e à EMA.

Por fim, a última etapa pressupõe uma decisão final sobre a implementação de medidas de controlo, caso sejam necessárias, para a substância em questão, com base no relatório de avaliação de risco

Todo este procedimento, desde a notificação das NPS no sistema de alerta rápido, até à tomada de decisão de implementação de medidas de controlo, encontra-se esquematizado na Figura 17.

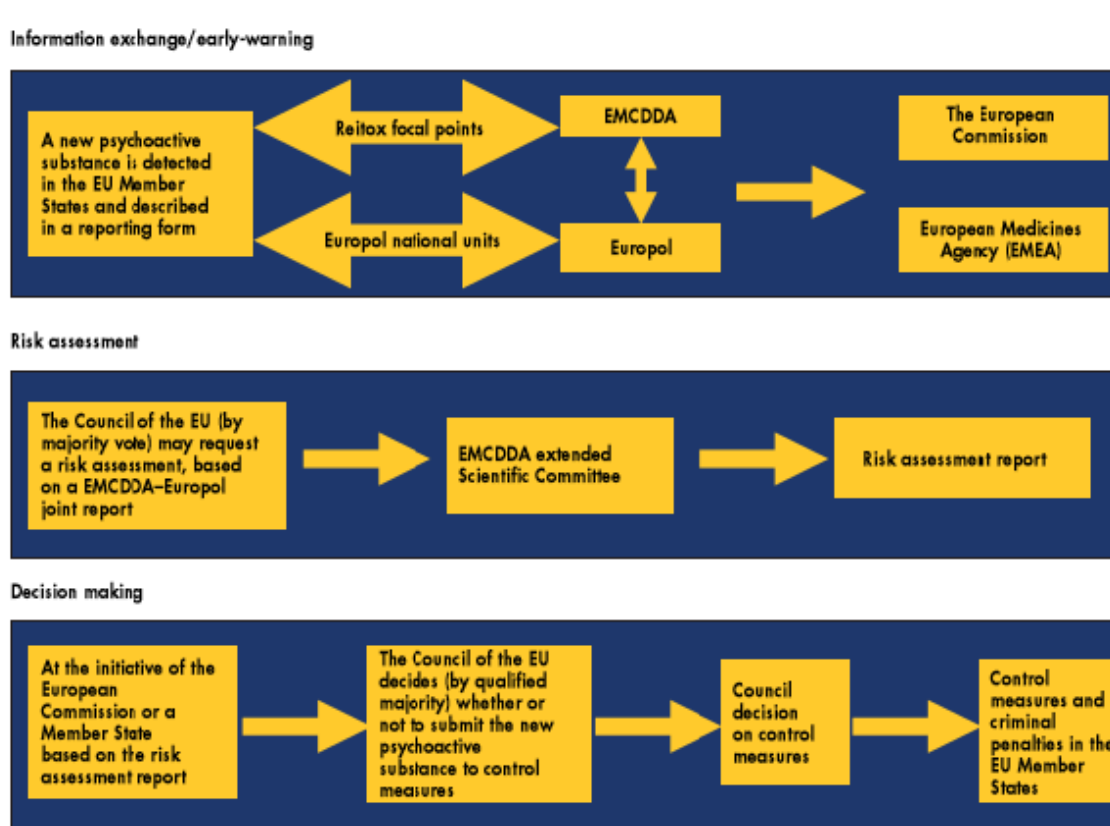


Figura 16 - Etapas a seguir na deteção de uma nova substancia psicoativa: processo de avaliação de risco e adoção medidas de controlo (Adaptado de EMCDDA, 2010)

No âmbito farmacológico, este sistema é igualmente importante, uma vez que permite a recolha e troca de informação sobre a utilização errada de medicamentos psicoativos, assim como possíveis suspeitas de reações adversas relacionadas com os mesmos, que são apresentadas no âmbito da farmacovigilância da UE e desta forma é possível implementar medidas que permitam reduzir a morbilidade e mortalidade associadas ao consumo destas substâncias (EMCDDA, 2015d; Greene, 2013).

8.1 Avaliação de risco da 2C-I

Em 2003 foi realizada a avaliação de risco do alucinogénio 2C-I. A tabela 8 apresenta o relatório final da avaliação de risco desta substância (EMCDDA, 2003).

Tabela 8- Relatório de avaliação de risco da 2C-I

Descrição química	<ul style="list-style-type: none"> • A 2C-I é um alucinogénio sintético • Até à data, não foram identificadas utilizações médicas nem industriais
Descrição farmacêutica	<ul style="list-style-type: none"> • Formas farmacêuticas disponíveis: comprimidos, pó e preparações líquidas
Riscos na saúde	<ul style="list-style-type: none"> • Atua como agonista dos recetores 5-HT_{2C} e 5-HT_{2A}, como potencial agonista dos recetores 5-HT₁ e do recetor adrenérgico α₁; • Não existem evidências científicas sobre os efeitos no organismo, porém, com base em relatos dos consumidores, foram descritos os seguintes efeitos: efeitos alucinogénicos visuais semelhantes aos efeitos induzidos pelo 2C-B, mescalina e LSD; • Não foram descritos efeitos simpaticomiméticos como náuseas ou vómitos, exceto quando administrado em combinação com antipsicóticos, álcool, cannabis ou 5-MeO-DiPT; • Devido à falta de evidências científicas específicas, não há confirmação de que exista qualquer tipo de toxicidade aguda ou crónica em humanos. No entanto, devido a relatos de que o 2C-I poderá ter um início de ação demorado, quando comparado, por exemplo, com o 2C-B, existe uma tendência em aumentar a dose ou adicionar outras drogas, aumentando assim o risco de toxicidade e a probabilidade de ocorrer overdose.
Riscos sociais	<ul style="list-style-type: none"> • Não há evidências de consequências sociais negativas. Não foram relatados dados sobre a produção ou tráfico do 2C-I em grande escala, nem de envolvimento de criminalidade organizada.
Enquadramento legal	<ul style="list-style-type: none"> • 2C-I é controlado em cinco Estados-Membros.

CAPÍTULO 9 – Utilização de alucinogénios em psicoterapia

9.1 Psicoterapia assistida

O uso de alucinogénios em psicoterapia assistida tem duas abordagens: o modelo psicolítico e o modelo psicadélico. O modelo psicadélico consiste na administração de altas doses de alucinogénios, em poucas sessões terapêuticas, com o intuito de induzir experiências místicas, permitindo, assim, proporcionar uma visão renovada de si e do mundo, ajudando a ultrapassar situações de grande ansiedade e depressão. Este método é aplicado essencialmente a pacientes oncológicos. No modelo psicolítico, são administradas doses mais baixas e são realizadas sessões frequentes de forma a acompanhar e facilitar o processo psicoterapêutico (Gasser et al., 2014).

9.2 Utilização do LSD como coadjuvante em psicoterapia

Como já foi referido anteriormente, pouco tempo depois da descoberta dos efeitos psicóticos do LSD, começaram a ser feitas investigações científicas e terapêuticas na tentativa de descobrir se o uso de alucinogénios seria eficaz em tratamentos de ansiedade, depressão, doenças psicossomáticas e dependência poderiam ser eficaz.

Atualmente, têm sido realizados alguns estudos clínicos com o intuito de avaliar a eficácia terapêutica da utilização de substâncias alucinogénicas como coadjuvantes no tratamento de dependências de álcool e drogas, depressão, ansiedade associada a doenças terminais e *stress* pós-traumático. (Tupper, Wood, Yensen, & Johnson, 2015)

Em 2014, realizou-se um estudo clínico aleatório, controlado e duplamente cego na Suíça, com o intuito de investigar se a utilização supervisionada de LSD, juntamente com sessões de psicoterapia, poderia melhorar a qualidade de vida de doentes que sofriam de ansiedade associada a uma doença terminal. Neste estudo, estiveram envolvidos 12 pacientes que sofriam de alguma doença terminal, dos quais 8 receberam uma dose de 200 µg LSD (grupo experimental) e os restantes 4 receberam 20 µg LSD (grupo controlo). Foram efetuadas duas sessões de psicoterapia complementada com LSD com duas a três semanas de intervalo. Os pacientes foram submetidos a 6-8 sessões de psicoterapia durante 3 meses. Durante o processo terapêutico, foram incluídas duas administrações de LSD com intervalos de 4-6 semanas entre elas. Ao fim de dois meses de seguimento terapêutico, avaliou-se a ansiedade dos participantes, utilizando-se como ferramenta o Inventário de Estado-Traço de Ansiedade (STAI), no qual se mediram o estado e o traço de ansiedade. (Gasser et al., 2014).

Com a dose administrada de 200ug de LSD, observaram-se reduções significativas na componente ansiedade-estado, porém, não houve alterações significativas no traço-ansiedade, o que pode ser explicado pelo fato do tempo de psicoterapia não ter sido suficiente para que tal se observasse. Esta redução só começou a ser mais visível ao fim da segunda sessão de psicoterapia, sendo assim sugerido que são necessárias pelo menos duas sessões de psicoterapia complementadas com LSD para que os benefícios terapêuticos sejam observados (Gasser et al., 2014).

Estes resultados mantiveram-se estáveis ainda ao fim de 12 meses de seguimento terapêutico. Nenhum dos grupos descreveu efeitos adversos severos típicos do LSD como as reações de pânico (*bad trips*), ou *flashbacks*. Também não foram observados comportamentos que levassem a suicídio. Relativamente aos efeitos somáticos a nível cardiovascular, estes foram descritos, como seria de esperar, mas não tiveram grande significado clínico e não duraram mais de 24 horas (Gasser et al., 2014).

CONCLUSÃO

Os alucinogénios naturais são substâncias psicoativas que são utilizadas desde a pré-história. A partir destes, têm sido criados inúmeros alucinogénios sintéticos, a uma velocidade vertiginosa.

Os alucinogénios atuam de um modo muito específico no Sistema Nervoso Central. Até à data, tendo por base estudos comportamentais e fisiológicos realizados em humanos e animais, o mecanismo que melhor explica os efeitos fisiológicos, e psíquicos induzidos por estas drogas, é a ação agonista que estes exercem nos recetores 5-HT_{2A}. No entanto, este mecanismo ainda não está totalmente esclarecido e, para além disso, pensa-se que existem outros tipos de recetores, tanto serotoninérgicos como não serotoninérgicos, que poderão ter um papel adicional em mediar os efeitos induzidos pelas drogas alucinogénicas.

Apesar da vasta quantidade de alucinogénios naturais e sintéticos existentes, os efeitos fisiológicos e psíquicos são muito semelhantes entre eles, porém, estão dependentes das condições em que são consumidos (*set*) e das características individuais dos consumidores (*setting*).

Até à data, não existem evidências científicas que comprovem que os alucinogénios provocam dependência. Esta característica é única deste grupo, uma vez que todas as restantes drogas estão associadas a dependência. Segundo os autores, tal característica deve-se essencialmente ao facto dos alucinogénios terem baixa afinidade para os recetores dopaminérgicos.

A toxicidade dos alucinogénios reside principalmente na capacidade que estas substâncias têm em alterar profundamente a consciência, desencadeando assim comportamentos de risco que podem comprometer a integridade física dos indivíduos.

Apesar do risco inerente a estas substâncias, alguns estudos clínicos têm sido levados a cabo com o intuito de avaliar a eficácia terapêutica da utilização destas substâncias como coadjuvantes no tratamento de dependências de drogas e ansiedade associada a doenças terminais. Numa perspetiva futura, deverá ser feita uma avaliação minuciosa e rigorosa da relação risco/benefício da utilização destas substâncias neste tipo de abordagem.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ambrose, J. B., Bennett, H. D., Lee, H. S., & Josephson, S. A. (2010). Cerebral Vasculopathy After 4-Bromo-2,5-Dimethoxyphenethylamine Ingestion. *The Neurologist*, *16*(3), 199–202. doi:10.1097/NRL.0b013e3181a3cb53
- Araújo, A. M., Carvalho, F., Bastos, M. de L., Guedes de Pinho, P., & Carvalho, M. (2015). The hallucinogenic world of tryptamines: an updated review. *Archives of Toxicology*, *89*(8), 1151–1173. doi:10.1007/s00204-015-1513-x
- Barbosa, P. C. R., Mizumoto, S., Bogenschutz, M. P., & Strassman, R. J. (2012). Health status of ayahuasca users. *Drug Testing and Analysis*, *4*(7–8), 601–609. doi:10.1002/dta.1383
- Bateman, N., Jefferson, R., Thomas, S., Thompson, J., & Vale, A. (2014). Drugs of abuse. In N. Bateman, R. Jefferson, S. Thomas, J. Thompson, & A. Vale (Eds.), *Oxford Desk Reference: Toxicology* (p. 192;193). Oxford University Press. doi:10.1093/med/9780199594740.001.0001
- Bersani, F. S., Corazza, O., Albano, G., Valeriani, G., Santacroce, R., Bolzan Mariotti Posocco, F., ... Schifano, F. (2014). 25C-NBOMe: Preliminary Data on Pharmacology, Psychoactive Effects, and Toxicity of a New Potent and Dangerous Hallucinogenic Drug. *BioMed Research International*, *2014*, 1–6. doi:10.1155/2014/734749
- Boland, D. M., Andollo, W., Hime, G. W., & Hearn, W. L. (2005). Fatality due to acute alpha-methyltryptamine intoxication. *Journal of Analytical Toxicology*, *29*(5), 394–7. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16105268>
- Bonson, K. R. (2001, April 25). Hallucinogenic Drugs. In *ENCYCLOPEDIA OF LIFE SCIENCES* (pp. 1–7). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. doi:10.1038/npg.els.0000166
- Brush, D. E., Bird, S. B., & Boyer, E. W. (2004). Monoamine Oxidase Inhibitor Poisoning Resulting from Internet Misinformation on Illicit Substances. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, *42*(2), 191–195. doi:10.1081/CLT-120030949
- Corkery, J. M., Durkin, E., Elliott, S., Schifano, F., & Ghodse, A. H. (2012). The recreational tryptamine 5-MeO-DALT (N,N-diallyl-5-methoxytryptamine): A brief

- review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 39(2), 259–262. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.05.022
- Dean, B. V., Stellpflug, S. J., Burnett, A. M., & Engebretsen, K. M. (2013). 2C or Not 2C: Phenethylamine Designer Drug Review. *Journal of Medical Toxicology*, 9(2), 172–178. doi:10.1007/s13181-013-0295-x
- Eadie, M. J. (2003). Historical review Convulsive ergotism : epidemics of the serotonin syndrome ? Historical review, 429–434.
- EMCDDA. (2003). *Report on the risk assessment of 2C-I in the framework of the joint action on new synthetic drugs On*.
- EMCDDA. (2010). *Risk assessment of new psychoactive substances Operating guidelines. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction Risk*.
- EMCDDA. (2015a). Hallucinogenic mushrooms drug profile. Retrieved October 28, 2016, from <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/mushrooms>
- EMCDDA. (2015b). Lysergide (LSD) drug profile. Retrieved October 7, 2016, from <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/lsd>
- EMCDDA. (2015c). *New psychoactive substances in Europe. EU early Warning System*. Lisboa. Disponível em: [emcdda.europa.eu/publications/2015/new-psychoactive-substances](http://www.emcdda.europa.eu/publications/2015/new-psychoactive-substances) Synthetic
- EMCDDA. (2015d). *New psychoactive substances in Europe. An update from the EU Early Warning System (March 2015)*. Luxembourg. Disponível em: www.emcdda.europa.eu/publications/2015/new-psychoactive-substances
- EMCDDA. (2016). *EMCDDA–Europol 2015 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA*. Luxembourg. Disponível em: www.emcdda.europa.eu/drug-situation/new-drugs
- EROWID. (2005). 5-MeO-MIPT effects. Retrieved October 29, 2016, from https://erowid.org/chemicals/5meo_mipt/5meo_mipt_effects.shtml
- Freeman, S., & Alder, J. F. (2002). Arylethylamine psychotropic recreational drugs: a chemical perspective. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 37(7), 527–539. doi:10.1016/S0223-5234(02)01382-X
- Gable, R. S. (2007). Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids. *Addiction*, 102(1), 24–34. doi:10.1111/j.1360-

0443.2006.01652.x

- Gaddum, J., & Hameed, K. (1954). Drugs which antagonize 5-hydroxytryptamine. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, 9(2), 240–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13172437>
- Galanter, M., Kleber, H. D., & Brady, K. T. (2015). Hallucinogens and Club Drugs. In M. Galanter, H. D. Kleber, & K. T. Brady (Eds.), *The American Psychiatric Publishing Textbook of Substance Abuse Treatment* (fifth, pp. 209–219). New York: American Psychiatric Publishing, Incorporated. Disponível em: doi:10.1176/appi.books.9781615370030
- Gasser, P., Holstein, D., Michel, Y., Doblin, R., Yazar-Klosinski, B., Passie, T., & Brenneisen, R. (2014). Safety and Efficacy of Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Psychotherapy for Anxiety Associated With Life-threatening Diseases. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 202(7), 513–520. doi:10.1097/NMD.0000000000000113
- Gilmore, H. T. (2001). Peyote use during pregnancy. *South Dakota Journal of Medicine*, 54(1), 27–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11211421>
- González, D., Torrens, M., & Farré, M. (2015). Acute Effects of the Novel Psychoactive Drug 2C-B on Emotions. *BioMed Research International*, 1–9. doi:10.1155/2015/643878
- Greene, S. L. (2013). Tryptamines. In P. I. Dargan & D. M. Wood (Eds.), *Novel psychoactive substances : classification, pharmacology and toxicology* (pp. 363–378). Australia: Elsevier/Academic Press. Disponível em: . doi:10.1016/B978-0-12-415816-0.00015-8
- Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., Hagerty, M., McKay, C. R., Halberstadt, A. L., & Greer, G. R. (2011). Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer. *Archives of General Psychiatry*, 68(1), 71. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.116
- Halberstadt, A. L. (2015). Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. *Behavioural Brain Research*, 277, 99–120. doi:10.1016/j.bbr.2014.07.016

- Halberstadt, A. L., & Geyer, M. A. (2011). Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. *Neuropharmacology*, *61*(3), 364–381. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.01.017
- Halberstadt, A. L., & Geyer, M. A. (2013). Neuropharmacology of Lysergic Acid Diethylamide (LSD) and Other Hallucinogens. In *Biological Research on Addiction* (pp. 625–635). Elsevier Inc. doi:10.1016/B978-0-12-398335-0.00061-3
- Hofmann, A. (1991). El cornezuelo de centeno. In *Historia de la LSD Cómo descubrí el ácido y qué pasó después en el mundo* (segunda ed, pp. 19–20). Barcelona: gedisa.
- K. Aghajanian, G. (2008). Psychomimetic Drugs. In S. Offermanns & W. Rosenthal (Eds.), *Encyclopedia of Molecular Pharmacology* (2nd ed., pp. 1044–1046). Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Kamata, T., Katagi, M., Kamata, H. T., Miki, A., Shima, N., Zaitu, K., ... Tsuchihashi, H. (2005). Metabolism of the psychotomimetic tryptamine derivative 5-Methoxy-N,N-Diisopropyltryptamine in Humans: Identification and quantification of its urinary metabolites. *Drug Metabolism and Disposition*, *34*(2), 281–287. doi:10.1124/dmd.105.005835
- Kamata, T., Katagi, M., & Tsuchihashi, H. (2010). Metabolism and toxicological analyses of hallucinogenic tryptamine analogues being abused in Japan. *Forensic Toxicology*, *28*(1), 1–8. doi:10.1007/s11419-009-0087-9
- Kovacic, P., & Somanathan, R. (2009). Novel, Unifying Mechanism for Mescaline in The Central Nervous System: Electrochemistry, Catechol Redox Metabolite, Receptor, Cell Signaling and Structure Activity Relationships. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2*(4), 181–190. doi:10.4161/oxim.2.4.9380
- Kozlenkov, A., & González-Maeso, J. (2013). Animal Models and Hallucinogenic Drugs. In R. Jardri, A. Cachia, P. Thomas, & D. Pins (Eds.), *The Neuroscience of Hallucinations* (1st ed., pp. 253–255). New York, NY: Springer New York. doi:10.1007/978-1-4614-4121-2
- Kristofic, J. J., Chmiel, J. D., Jackson, G. F., Vorce, S. P., Holler, J. M., Robinson, S. L., & Bosy, T. Z. (2016). Detection of 25C-NBOMe in Three Related Cases. *Journal of Analytical Toxicology*, *40*(6), 466–472. doi:10.1093/jat/bkw035
- Kyriakou, C., Marinelli, E., Frati, P., Santurro, A., Afxentiou, M., Zaami, S., &

- Busardo, F. P. (2015). NBOMe: new potent hallucinogens--pharmacology, analytical methods, toxicities, fatalities: a review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19(17), 3270–3281. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26400534>
- Lapoint, J., Dargan, P. I., & Hoffman, R. S. (2013). Synthetic Amphetamine Derivatives. In *Novel Psychoactive Substances* (pp. 161–169). Elsevier. doi:10.1016/B978-0-12-415816-0.00007-9
- Lawn, W., Barratt, M., Williams, M., Horne, A., & Winstock, A. (2014). The NBOMe hallucinogenic drug series: Patterns of use, characteristics of users and self-reported effects in a large international sample. *Journal of Psychopharmacology*, 28(8), 780–788. doi:10.1177/0269881114523866
- Lee, H.-M., & Roth, B. L. (2012). Hallucinogen actions on human brain revealed. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(6), 1820–1821. doi:10.1073/pnas.1121358109
- Leslie A, K., & Sedefov, R. (2009). *Early-warning system on new psychoactive substances: Operating guidelines. EMCDDA-Risk Assessment.*
- Ministério da Saúde. (2013). Decreto-Lei n.º 54/2013. *Diário Da República.*
- Ml, C., Balma, Q., Badilla, B., Badilla, S., & Rica, U. D. C. R. (2010). Los Alucinógenos: su Historia , Antropología , Química y Farmacología and Pharmacology. *Psicogente*, 13(23), 174–192. Disponível em: <http://www.unisimonbolivar.edu.co/rdigital/psicogente/index.php/psicogente>
- National Center for Biotechnology Information. (n.d.-a). Mescaline. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/mescaline#section=Top>
- National Center for Biotechnology Information. (n.d.-b). Psilocybine. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10624#section=Top>
- Nelson, M. E., Bryant, S. M., & Aks, S. E. (2014). Emerging drugs of abuse. *Disease-a-Month*, 60(3), 110–132. doi:10.1016/j.disamonth.2014.01.001
- Nichols, D. E. (2004). Hallucinogens. *Pharmacology & Therapeutics*, 101(2), 131–181. doi:10.1016/j.pharmthera.2003.11.002
- Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 264–355. Disponível em: doi:10.1124/pr.115.011478

- NIDA. (2015). *Hallucinogens and Dissociative Drugs*. Disponível em: <https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/hallucinogens-dissociative-drugs/director>
- NIDA. (2016). *Hallucinogens. Hallucinogens*. Disponível em: <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/hallucinogens>
- OEDT. (2011). *Drogas em destaque*. Disponível em: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/645/EMCDDA_DiF22_PT_318778.pdf
- Ovaska, H., Viljoen, A., Puchnarewicz, M., Button, J., Ramsey, J., Holt, D. W., ... Wood, D. M. (2008). First case report of recreational use of 2,5-dimethoxy-4-chloroamphetamine confirmed by toxicological screening. *European Journal of Emergency Medicine, 15*(6), 354–356. doi:10.1097/MEJ.0b013e3282fc765b
- Passie, T., Halpern, J. H., Stichtenoth, D. O., Emrich, H. M., & Hintzen, A. (2008). The Pharmacology of Lysergic Acid Diethylamide: A Review, *14*, 295–314. doi:10.1111/j.1755-5949.2008.00059.x
- Rang, H. P., Dale, M. M., Henderson, G., Flower, R. J., & Ritter, J. M. (2012). 5-Hidroxitriptamina e a Farmacologia da Cefaleia. In *Farmacologia* (7th ed., pp. 194–203). Elsevier.
- S Parish, B. (2015). Hallucinogen Use. Retrieved October 7, 2016, from <http://emedicine.medscape.com/article/293752-overview>
- Schifano, F., Orsolini, L., Papanti, D., & Corkery, J. (2016). NPS: Medical Consequences Associated with Their Intake. In *Current topics in behavioral neurosciences* (pp. 289–320). Springer International Publishing. doi:10.1007/7854_2016_15
- Schmid, Y., Enzler, F., Gasser, P., Grouzmann, E., Preller, K. H., Vollenweider, F. X., ... Liechti, M. E. (2015). Archival Report Acute Effects of Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Subjects. *Biological Psychiatry, 78*(8), 544–553. doi:10.1016/j.biopsych.2014.11.015
- Schmid, Y., Enzler, F., Gasser, P., Preller, K. H., Vollenweider, F. X., Brenneisen, R., ... Müller, F. (2014). Acute effects of LSD in healthy subjects. *Biological Psychiatry, 78*. doi:10.1016/j.biopsych.2014.11.015

- Schultes, R. E., Hofmann, A., & Ratsch, C. (2001). Geography of usage and botanical range. In 2001 Inner Traditions/Bear (Ed.), *Plants of the Gods: Their Sacred, Healing and Hallucinogenic Powers* (2nd ed., pp. 26–31). Switzerland: Healing Arts Press.
- Shaw, E., & Woolley, D. (1956). Some serotonin-like activities of lysergic acid diethylamide. *Science*, *124*, 121–122.
- Shen, H.-W., Jiang, X.-L., Winter, J. C., & Yu, A.-M. (2010). Psychedelic 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine: metabolism, pharmacokinetics, drug interactions, and pharmacological actions. *Current Drug Metabolism*, *11*(8), 659–66. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20942780>
- Shibamoto, T., & F. Bjeldanes, L. (2014). Toxinas Provenientes de Fungos. In *Introdução à Toxicologia dos Alimentos* (2ª, pp. 157–160). Elsevier.
- SICAD. (2013). NOVAS SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS. Retrieved October 9, 2016, from <http://www.sicad.pt/PT/Cidadao/SubstanciasPsicoativas/Paginas/detalhe.aspx?itemId=19>
- Sklerov, J., Levine, B., Moore, K. a, King, T., & Fowler, D. (2005). A Fatal Intoxication Following the Ingestion of 5-Methoxy-N,N-Dimethyltryptamine in an Ayahuasca Preparation. *Journal of Analytical Toxicology*, *29*(8), 838–841. doi:10.1093/jat/29.8.838
- Smith, D. A., Bailey, J. M., Williams, D., & Fantegrossi, W. E. (2014). Tolerance and Cross-Tolerance to Head Twitch Behavior Elicited by Phenethylamine- and Tryptamine-Derived Hallucinogens in Mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *351*(3), 485–491. doi:10.1124/jpet.114.219337
- Strassman, R. J. (1996). Human psychopharmacology of N,N-dimethyltryptamine. *Behavioural Brain Research*, *73*(1–2), 121–4. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8788488>
- Tanaka, E., Kamata, T., Katagi, M., Tsuchihashi, H., & Honda, K. (2006). A fatal poisoning with 5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine, Foxy. *Forensic Science International*, *163*(1–2), 152–154. doi:10.1016/j.forsciint.2005.11.026
- Tittarelli, R., Mannocchi, G., Pantano, F., & Romolo, F. (2015). Recreational Use,

- Analysis and Toxicity of Tryptamines. *Current Neuropharmacology*, 13(1), 26–46. doi:10.2174/1570159X13666141210222409
- Tupper, K. W., Wood, E., Yensen, R., & Johnson, M. W. (2015). Psychedelic medicine: A re-emerging therapeutic paradigm. *Cmaj*, 187(14), 1054–1059. doi:10.1503/cmaj.141124
- Vollenweider, F. X., & Kometer, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 642–651. doi:10.1038/nrn2884
- Vollenweider, F. X., Vollenweider-Scherpenhuyzen, M. F., Bäbler, A., Vogel, H., & Hell, D. (1998). Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport*, 9(17), 3897–902. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9875725>
- WHO. (2014). *Alpha- methyltryptamine (AMT)*. Geneva. Disponível em: <https://legal-high-inhaltsstoffe.de/sites/default/files/uploads/amt.pdf>
- Wilson, J. M., McGeorge, F., Smolinske, S., & Meatherall, R. (2005). A foxy intoxication. *Forensic Science International*, 148(1), 31–36. doi:10.1016/j.forsciint.2004.04.017
- Winstock, A. R., Kaar, S., & Borschmann, R. (2014). Dimethyltryptamine (DMT): Prevalence, user characteristics and abuse liability in a large global sample. *Journal of Psychopharmacology*, 28(1), 49–54. doi:10.1177/0269881113513852
- Wood, D. M., Sedefov, R., Cunningham, A., & Dargan, P. I. (2015). Prevalence of use and acute toxicity associated with the use of NBOMe drugs. *Clinical Toxicology*, 53(2), 85–92. doi:10.3109/15563650.2015.1004179
- Young, R. (2009). Drug Discrimination. In *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience* (pp. 39–56).
- Zawilska, J. B. (2015). “Legal Highs” – An Emerging Epidemic of Novel Psychoactive Substances. In *International Review of Neurobiology* (1st ed., Vol. 120, pp. 273–300). Elsevier Inc. doi:10.1016/bs.irm.2015.02.009
- Zuba, D., Sekuła, K., & Buczek, A. (2013). 25C-NBOMe - New potent hallucinogenic substance identified on the drug market. *Forensic Science International*, 227(1–3), 7–14. doi:10.1016/j.forsciint.2012.08.027

