



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**USO TERAPÊUTICO E RECREACIONAL DE ANFETAMINAS E
DERIVADOS- RISCOS E BENEFÍCIOS**

Trabalho submetido por
Maria Amélia Fialho Galamba
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2017



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**USO TERAPÊUTICO E RECREACIONAL DE ANFETAMINAS E
DERIVADOS- RISCOS E BENEFÍCIOS**

Trabalho submetido por
Maria Amélia Fialho Galamba
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Álvaro Lopes

novembro de 2017

Dedicatória

Dedico a presente monografia aos meus pais

**To create something exceptional, your mindset must be relentlessly focused on the
smallest detail;**

-Giorgio Armani

Agradecimentos

Gostaria de dedicar este espaço a todas as pessoas que me acompanharam nesta jornada, e fizeram com que fosse possível a concretização dos meus objetivos, especialmente a realização deste trabalho.

Ao Professor Doutor Álvaro Lopes, orientador da presente monografia, pela disponibilidade demonstrada, pela sabedoria que me transmitiu, pelo incentivo e críticas construtivas.

A todos os professores do Instituto, que me marcaram ao longo destes 5 anos.

Aos meus amigos, destacando a Ana Isabel Teixeira, Ana Vanessa Serrano, Joana Videira, Miguel Silvestre e Susana Ferreira, por caminharam a meu lado nesta etapa, tornando tudo mais fácil, partilhando vitórias e derrotas, e os quais tenho a certeza que me continuarão a acompanhar para sempre.

Ao meu namorado, Rodrigo Domingues, um especial obrigado, pela paciência infundável, mesmo nos dias mais complicados, por todo o carinho e por nunca deixar de acreditar em mim.

À minha família, por nunca me deixar esquecer de quem sou, especialmente aos meus avós, João, Bento e Francisca, que infelizmente não me verão completar esta fase, mas que eu nunca esquecerei e estarão para sempre no meu coração. À minha avó Francisca por ser uma inspiração pela força e alegria de viver e que é um exemplo a seguir.

Não podia deixar de agradecer à minha prima, Fátima Borges, que tem sido um apoio, lembrando-me que a família é o melhor que temos, e com o seu exemplo me leva a acreditar que com trabalho, perseverança, coragem e força de vontade, conseguimos ultrapassar todos os obstáculos e atingir a nossa meta.

Aos meus pais, Mário e Céu, a quem eu devo tudo. Agradeço pelo amor e apoio incondicional, e por sempre terem sido o meu pilar não só nesta jornada, como em todas as etapas da minha vida.

E por último, ao meu irmão, Pedro, por ser o meu grande companheiro de vida, por me alegrar com as suas risadas contagiantes e me ter sempre incentivado a não desistir nos momentos mais difíceis.

Um eterno obrigado a todos.

Resumo

As anfetaminas foram descobertas há mais de 100 anos. No entanto, desde os tempos primórdios que esta era consumida pelo Homem, na sua forma natural, estando presente em plantas, como por exemplo a catinona e a efedrina, derivando da *Catha edulis* e da *Ephedra sínica*, respectivamente. Os compostos alcalóides produzidos por estas plantas, farmacologicamente ativos, apresentam como molécula base a β -feniletilamina, molécula esta também partilhada pelas anfetaminas sintetizadas em laboratório.

A primeira vez que a anfetamina terá sido sintetizada remonta para o ano de 1887, na Alemanha, e desde então muitos outros compostos, derivados da anfetamina, foram surgindo no mercado, sendo o MDMA e a metanfetamina os mais reconhecidos, e praticamente utilizados, atualmente, para uso recreacional.

Apesar do potencial de dependência elevado que lhe está associado, existem vários derivados da anfetamina com indicações terapêuticas. Um desses casos é o metilfenidato, também abordado na presente monografia, que consta de um relatório de estudos realizados, que comprovam a sua eficácia no tratamento de perturbação da hiperactividade e défice de atenção e da narcolepsia.

Uma grande variedade de novas substâncias psicoactivas, nas quais estão englobadas algumas anfetaminas, tem emergido no mercado, sendo que em 2016 o aparecimento das NPS verificou-se em 102 países, e a tendência é para subir todos os anos. Embora os resultados no tratamento de várias patologias sejam promissores, devido aos efeitos que provocam no Sistema Nervoso Central, podem também causar danos no organismo e tornar-se um risco para a saúde pública.

Também os compostos produzidos de forma ilícita, derivados da substância em questão, têm vindo a marcar a sua presença de forma progressiva. Começaram a ter destaque nos anos 90, com o aparecimento das “raves”, e a partir daí o seu consumo, pela população europeia, tem vindo a aumentar.

Palavras-chave: anfetaminas; derivados da anfetamina; usos terapêuticos; usos recreacionais

Abstract

Amphetamines were discovered more than 100 years ago. However, since the earliest times it was consumed by man in its natural form, being present in plants, such as cathinone and ephedrine, deriving from *Catha edulis* and *Ephedra sinica*, respectively. The alkaloid compounds produced by these pharmacologically active plants present as the base molecule β -phenylethylamine, a molecule which is also shared by amphetamines synthesized in the laboratory.

The first time amphetamine would have been synthesized remotely for the year 1887 in Germany, and since then many other compounds, amphetamine derivatives, have been appearing on the market, with MDMA and methamphetamine being the most recognized and practically used, for recreational use.

Despite the high dependence potential associated with it, there are several amphetamine derivatives with therapeutic indications. One of these cases is methylphenidate, also addressed in the present monograph, which consists of a repertoire of studies performed, which prove its efficacy in the treatment of hyperactivity disorder and attention deficit and narcolepsy.

A wide variety of new psychoactive substances, including some amphetamines, have emerged on the market, with the emergence of NPS in 2016 in 102 countries, with a tendency to rise every year. Although the results in the treatment of various pathologies are promising because of the effects they cause in the Central Nervous System, they can also cause damage to the body and become a risk to public health.

Also illicitly produced compounds, derived from the substance in question, have marked their presence in a progressive way. They began to stand out in the 90s, with the appearance of raves, and from then on their consumption by the European population has been increasing.

Key-words: amphetamines; amphetamines derivatives; therapeutic uses; recreational uses

Índice Geral

Resumo.....	1
Abstract.....	3
Índice de figuras.....	7
Índice de tabelas.....	9
Lista de abreviaturas	11
I. Introdução.....	13
I.1 Objetivo.....	15
II. Desenvolvimento.....	17
II.1 Anfetaminas- aspetos fundamentais.....	17
II.1.1 Enquadramento Histórico	17
II.1.2 Estrutura química.....	19
II.1.3 . Aminas biogénicas.....	21
II.1.4 Feniletilaminas	23
II.1.5 Toxicocinética	25
II.1.6 Toxicodinâmica	26
II.1.7 Efeitos do consumo de anfetaminas	26
II.1.7.1 Efeitos Agudos.....	26
II.1.7.1.1 Hipertermia	27
II.1.7.1.2 Hiponatremia.....	27
II.1.7.2 Efeitos crónicos.....	28
II.1.7.2.1 . Neurotoxicidade	29
II.1.7.2.2 Cardiotoxicidade	30
II.1.7.2.3 Hepatotoxicidade	31
II.1.7.2.4 Nefrotoxicidade.....	32
II.1.7.2.5 . Rabdomiólise	33
II.1.8 Mecanismo de acção da anfetamina	33
II.1.9 Tratamento de intoxicações	36
II.1.10 Prevalência.....	37
II.2 Derivados anfetamínicos	41
II.2.1 Metanfetamina	41
II.2.1.1 Toxicocinética.....	43

II.2.1.2	Toxicodinâmica	43
II.2.1.3	Mecanismo de acção	45
II.2.2	MDMA	45
II.2.2.1	Toxicocinética.....	47
II.2.2.2	Toxicodinâmica	48
II.2.2.3	Mecanismo de acção	49
II.2.3	Metilfenidato	49
II.2.3.1	Toxicocinética.....	50
II.2.3.2	Toxicodinâmica	51
II.2.3.3	Mecanismo de acção	52
II.3	Usos terapêuticos e recreacionais das anfetaminas	55
II.3.1	Usos terapêuticos das anfetaminas e derivados	55
II.3.1.1	IPerturbação de hiperatividade e défice de atenção.....	55
II.3.1.2	Narcolepsia	58
II.3.1.3	Obesidade.....	61
II.3.1.4	Depressão/ depressão na desordem bipolar	63
II.3.1.5	Recuperação pós-AVC	64
II.3.1.6	Transtorno de stresse pós-traumático	65
II.3.2	Uso recreacional das anfetaminas e derivados	66
II.3.2.1	Desporto.....	66
II.3.2.2	Desempenho académico	68
II.3.2.3	Terrorismo	69
II.4	Identificação e avaliação de novas substâncias psicoativas- Projeto Europeu.....	73
III.	Conclusão	77
IV.	Referências bibliográficas	81

Índice de ilustrações

Ilustração 1- Forma física da anfetamina.	13
Ilustração 2 - Estrutura química básica de uma anfetamina	20
Ilustração 3- Estruturas químicas da anfetamina e seus derivados: metanfetamina, metilfenidato e MDMA	21
Ilustração 4- Estrutura química de amins biogénicas	21
Ilustração 5- Estrutura química de exemplos de amins vestigiais	23
Ilustração 6- Estrutura química da efedrina e da catinona	24
Ilustração 7- Estrutura química da mescalina	25
Ilustração 8- Comparação entre a estrutura química da adrenalina e da feniletilamina .	34
Ilustração 9- Mecanismo de acção da anfetaminas	36
Ilustração 10- Mapa europeu das drogas estimulantes mais apreendidas na Europa, em 2015	39
Ilustração 11- Estrutura química da molécula da anfetamina vs estrutura química da molécula da metanfetamina	41
Ilustração 12- Estrutura química do metilenedioximetanfetamina.....	46
Ilustração 13- Enantiómeros do metilfenidato e as catecolaminas d-metilfenidato imitam através do seu farmacógeno comum da fenetilamina.....	51
Ilustração 14- Mecanismo de acção do metilfenidato	53
Ilustração 15- Estrutura química da fenetilina	70

Índice de tabelas

Tabela 1- Resumo das apreensões das remessas interceptadas de precursores utilizados na produção de MDMA e anfetaminas e metanfetaminas na União Europeia, no ano de 2015.....	40
---	----

Lista de abreviaturas

ACTH- Adrenocorticotropin

ATS- Amphetamine-type stimulants

AVC- Acidente vascular cerebral

CART- Cocaine e amphetamine regulated transcript

COMT- Catecol O-metiltransferase

DAT- Dopamine transporter

EMA- European Medicines Agency

EMCDDA-European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

FDA- Food and Drug Administration

HPLC- High performance liquid chromatography

HRMS- High Resolution Mass Spectrometry

IUPAC- International Union of Pure and Applied Chemistry

IV- Intravenoso

MA- Metanfetamina

MAO- Monoamina oxidase

MDMA- Metilenedioximetanfetamina

NET- Norepinephrine transporter

NSP- Novas substâncias psicoativas

OMS- Organização Mundial de Saúde

PHDA- Perturbação de hiperactividade e défice de atenção

PTSD- Post-traumatic Stress Disorder

TA- Trace amine

SERT- Serotonin transporter

SKF- Smith, Kline & French

SNC- Sistema Nervoso Central

VMAT- Vesicular monoamine transporter

I. Introdução

Há mais de 100 anos que as anfetaminas, assim como o seu mecanismo de acção, têm vindo a ser estudadas, embora já sejam utilizadas, na sua forma natural, há milénios de anos pelo Homem (Carvalho et al. 2012; Sitte and Freissmuth 2015).

Segundo o Relatório Mundial de Drogas (2017), as anfetaminas representam a segunda maior parcela, sendo a primeira atribuída aos opióides, da carga global relacionada com doenças que são consideradas conseqüentes ao consumo destas substâncias.

Tomaram destaque nos anos 90 por representam uma classe de drogas consideradas psicostimulantes, sendo que actualmente, continuam a ser largamente consumidas mundialmente, não estando Portugal fora da lista de países que consomem esta substância (Sulzer et al. 2005).

Podemos considerar dois grupos de anfetaminas, as naturais, no qual estão incluídas a cationona, a efedrina, a norefedrina e pseudoefedrina, e as sintéticas. Dentro deste grupo, podemos ainda classificar as anfetaminas em clássicas, a anfetamina, a metanfetamina, a 3,4-metilendioximetanfetamina, que serão abordadas mais em detalhe nesta monografia, ou em novos derivados de anfetaminas, sendo estes os derivados da catinona (mefedrona, metilona, metilendioxipirovalerona, entre outros) (Heal et al. 2013).

A base da anfetamina é, normalmente, um óleo incolor, volátil e insolúvel em água. Quando está em forma de sal, o sulfato, a forma mais comum em que se apresenta é em pó, esbranquiçado, podendo também estar sob a forma de comprimidos.



Ilustração 1- Forma física da anfetamina; retirado de (EMCDDA l2015).

As suas vias de administração mais comuns são oral e nasal, e as menos frequentes, uma vez que esta droga é muito utilizada para uso recreativo, são intravenosa, sublingual e rectal. Normalmente, não é fumada, devido ao facto do sal sulfato ser pouco volátil (EMCDDA | 2015; Greene, Kerr, and Braitberg 2008).

O termo *anfetamina* refere-se a um grupo de estimulantes que incluem tanto a anfetamina, a molécula base, como outras moléculas que de si derivam, como a metanfetamina, metilenedioxianfetamina e metilenedioximetanfetamina. Estas moléculas, de baixo peso molecular, derivam da fenetilamina simpaticomimética, tendo actividade a nível periférico e central (Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Abused Drugs - Google Livros, 2007).

Embora a sua estrutura base tenha dado origem a muitos outros derivados, estes apresentam algumas diferenças entre si, no que concerne aos efeitos que produzem e à sua farmacocinética (Bezerra et al. 2016).

As anfetaminas e os seus derivados, estão englobadas na única classe de drogas que tem a capacidade de, através de um mecanismo não-exocítico, libertar neurotransmissores, mais especificamente as catecolaminas (Sulzer et al. 2005).

As diferenças entre os mecanismos de acção dos vários derivados, consistem na alteração de afinidade para os transportadores de monoaminas, o que conseqüentemente provoca efeitos diferentes.

Algumas anfetaminas estão sujeitas a prescrição médica obrigatória e, neste caso, são utilizadas para uma finalidade terapêutica, como por exemplo o metilfenidato e a dextroanfetamina, que são frequentemente utilizadas no tratamento de narcolepsia e perturbação de hiperactividade e défice de atenção.

Outra finalidade terapêutica das anfetaminas é o tratamento da obesidade, devido ao facto de aumentarem o metabolismo e assim, permitirem que haja perda de peso mais rapidamente e de forma mais acentuada (Anon Infarmed, 2017).

Segundo a Organização Mundial de Saúde “droga é toda a substância que, pela sua natureza química, afecta a estrutura e funcionamento do organismo”, e por essa razão existem anfetaminas que são consideradas ilegais, tanto a sua produção como o seu consumo, por não demonstrarem indicação terapêutica, e terem um potencial de abuso muito elevado.

Houve um aumento da produção clandestina de alguns destes derivados, que ainda hoje são considerados como drogas ilegais, tais como a metanfetamina ou “ice” e o MDMA, mais conhecido nas ruas por ecstasy, sendo usados principalmente para uso

recreacional (Bezerra et al. 2016; Greene, Kerr, and Braitberg 2008; Woo and Hanley 2013).

Recentemente, os análogos sintéticos da metcatinona, tais como a mefedrona e a metilona (Carvalho et al. 2012), têm-se tornado muito populares entre as populações mais jovens, e também assumem a designação de “*designer drugs*” ou “*legal highs*”.

Um dos últimos derivados que surgiram no mercado foi o MDPV, uma substância psicoativa muito potente que, quando administrada em pequenas doses permite obter o efeito estimulante procurado pelos consumidores, mas em doses mais altas pode pôr em risco a vida. Por esta razão, as autoridades dos EUA e da EU proibiram o consumo de anfetaminas, incluindo as catinonas de primeira-geração (Sitte and Freissmuth 2015).

Os seus consumidores pretendem, com a utilização destas substâncias, usufruir das suas propriedades estimulantes, eufóricas, empatogénicas (a sensação de empatia) e alucinogénicas, que resultam do aumento da libertação de dopamina e serotonina (Laura, 2015).

O abuso do consumo destas drogas tem conduzido ao aparecimento de graves problemas de saúde, pois está comprovado que o uso crónico de anfetaminas provoca alucinações e disforia, e em casos mais graves psicoses e depressão, assim como problemas sociais (Bezerra et al. 2016).

Apesar disso, não existem muitos casos registados de mortalidade que envolvam anfetaminas, quando estas são administradas sozinhas, sendo muito mais comum ser detectado no sangue a combinação de anfetamina e metilamfetamina, como foi observado nalguns casos na Bélgica, Reino Unido e Holanda (Blanckaert, Durme, and Maudens 2013).

I.1 Objetivo

O objetivo fundamental desta monografia consistiu na realização de uma revisão bibliográfica da literatura existente, acerca das anfetaminas, abordando temas como a estrutura química, a farmacocinética, a farmacodinâmica, os mecanismos de acção, os efeitos agudos e crónicos do seu consumo, o tratamento de intoxicações e a epidemiologia.

Para além disso, procedeu-se à discriminação das indicações terapêuticas que as anfetaminas, e alguns dos seus derivados, têm actualmente, sendo as principais o controlo da hiperactividade e défice de atenção, a narcolepsia e a obesidade. Sendo também utilizadas de forma recreativa, houve referência a esse aspecto fundamental, numa perspectiva de saúde pública e nas áreas em que têm tido mais destaque.

II. Desenvolvimento

I.2 Anfetaminas- aspetos fundamentais

I.2.1 Enquadramento Histórico

Desde os tempos mais remotos, que a natureza humana é caracterizada por vezes por uma procura insaciável de prazer e de bem-estar, sendo que, perante dificuldades na obtenção desses objetivos tem recorrido à criação e/ou utilização de substâncias químicas das mais variadas origens.

Foi no ano de 1887, num laboratório em Berlim, que o químico Lazar Edeleanu sintetizou pela primeira vez a anfetamina, ficando uns anos mais tarde conhecido também pela destilação de petróleo utilizando dióxido de enxofre (Greene, Kerr, and Braitberg 2008; Sulzer *et al.* 2005).

Embora esta descoberta tenha sido feita no século XIX, este medicamento só foi testado em animais 40 anos depois (1927) (Fleckenstein *et al.* 2007), data em que o químico G.A. Alles juntamente com outros investigadores, voltaram a sintetizar a α -metilfenetilamina racémica, mais comumente conhecida na atualidade por anfetamina, ficando também reconhecidos pela identificação dos efeitos estimulantes desta substância (Sulzer *et al.* 2005). A sua síntese ocorreu no seguimento de uma tentativa de sintetizar um composto que se demonstrasse mais económico e simples de sintetizar para substituir a efedrina, medicamento este que atua como agonista beta adrenérgico (Heal *et al.* 2013).

É de referenciar o trabalho desenvolvido em 1910 por Barger e Dale, uma vez que foram eles que introduziram o conceito de aminas simpaticomiméticas, o que mais tarde contribuiu para que investigadores, baseados nestes avanços, descobrissem derivados das catecolaminas, estando assim, um passo mais perto de sintetizar a anfetamina (Sulzer *et al.* 2005)

Em 1932, surgiu com o nome comercial de Benzedrina, registado pela empresa farmacêutica Smith Kline & French (SKF), em França. Embora a substância ativa da Benzedrina seja a anfetamina, só passados alguns anos é que surgiu com essa designação, razão pela qual nas primeiras publicações apenas apareça o nome comercial (Heal *et al.* 2013).

Primeiramente foi produzida sob a forma farmacêutica de pó, com a função de atuar como descongestionante nasal, e apenas uns anos mais tarde, surgiu sob a forma de comprimidos. Com o aparecimento destes últimos, e como não era necessária prescrição médica para adquirir este medicamento, rapidamente se tornou bastante requisitado pela população, uma vez que venderam cerca de 50 milhões de unidades nos primeiros 3 anos em que esteve disponível no mercado (Sulzer *et al.* 2005).

A SKF até forneceu amostras gratuitas do sulfato de Benzedrine a médicos interessados em prescrever a substância, e para estudos que pretendessem explorar lucrativamente os efeitos da anfetamina, por exemplo na função cerebral e respiratória (Strohl 2011).

Apesar deste sucesso, rapidamente se percebeu que seria imperativo que a anfetamina apenas se pudesse obter com uma prescrição médica, lei que surgiu em 1939, sendo que estas prescrições começaram por estar associadas a estudantes e mais tarde, também a artistas, militares e condutores de caminhões (Sulzer *et al.* 2005).

Mas a empresa farmacêutica Smith Kline & French continuou a investir nesta substância, e em 1937 lançou no mercado o isômero mais potente dos 2 isômeros da anfetamina, a *d*-anfetamina, com o nome comercial de “Dexedrine”.

Foi também no decorrer do ano atrás mencionado que, pela primeira vez se descobriram os efeitos benéficos da Benzedrina no tratamento de crianças, que na altura eram descritas com um comportamento problemático, mas que agora se entende se tratar de uma síndrome (Heal *et al.* 2013).

Em 1946 a indústria farmacêutica desenvolveu uma lista com 39 usos clínicos desta substância, onde entre estes podemos destacar o tratamento da esquizofrenia, de dependência de opiáceos, paralisia cerebral infantil, náuseas, soluços persistentes e doença por radiação (Sulzer *et al.* 2005). Hoje em dia, este medicamento é maioritariamente prescrito para o tratamento de obesidade, narcolepsia e síndrome do défice de atenção e hiperatividade.

A produção de anfetaminas continuou a aumentar exponencialmente na indústria farmacêutica, e em 1970 conseguiu atingir uma quantidade anual de 10 biliões de comprimidos, sendo que destes 50 a 90% acabavam por chegar ao mercado negro. Este valor alertou o Departamento de Justiça dos Estados Unidos, que um ano mais tarde viu-se obrigado a impor quotas legais na produção deste medicamento (Sulzer *et al.* 2005).

Quando se teve a percepção que as anfetaminas actuavam como estimulantes do sistema nervoso central, começaram a ser utilizadas para diferentes finalidades, tais como o alívio da fadiga e o aumento do estado de alerta, e como broncodilatadores em casos de quadros clínicos de asma.

O facto de conseguirem aliviar a fadiga e aumentarem o estado de alerta, uma vez que um dos efeitos do seu consumo ser provocar insónias, demonstrou-se particularmente útil para os vários militares das tropas americanas que combateram na II Guerra Mundial, especialmente para as forças aéreas que tinham de completar voos de longa duração (Greene, Kerr, and Braitberg 2008; Sulzer *et al.* 2005). Também eram muito utilizadas para tratar a overdose por barbitúricos, encefalite, obesidade e hipotensão postural (Greene, Kerr, and Braitberg 2008).

Apesar da utilização em larga escala na guerra acima mencionada, apenas no período da Guerra da Coreia é que foi oficialmente autorizado o uso das anfetaminas pelos militares, nos Estados Unidos.

Existem também registos que os operários das fábricas de munições, situadas no Japão, beneficiavam dos efeitos da anfetamina, utilizando-a para combater a sonolência.

Apesar de, aparentemente, ser um medicamento bastante versátil, podendo ser utilizado para o tratamento de diferentes indicações, rapidamente se começou a reportar um abuso desta substância, devido ao facto do seu forte potencial de causar dependência (Sulzer *et al.* 2005).

I.2.2 Estrutura química

Em relação à estrutura química da anfetamina, esta pertence à família das fenetilaminas (Carvalho *et al.* 2012; Greene, Kerr, and Braitberg 2008), mais especificamente identificada como N, α -metilfenetilamina. A sua fórmula química é C₉H₁₃N (EMCDDA, 2015).

A classificação IUPAC classifica a anfetamina como N, α -metilbenzenetanamina, possuindo um α -carbono assimétrico que dá origem a 2 enantiómeros. Actualmente, estes enantiómeros são definidos como R- e S- estereoisómeros, tendo no passado outras designações, como (-) ou l-estereoisómero e (+) ou d-estereoisómero (EMCDDA, 2015).

Os químicos J. H. Biel e B.A. Bopp (1978) definiram que, para que seja considerada uma anfetamina, existem determinadas regras que têm de ser cumpridas, sendo estas:

- Um anel fenilo não substituído (1);
- Uma cadeia de dois carbonos laterais entre um anel fenilo e um azoto (2);
- Um grupo α -metilo (3);
- Um grupo amina primária (4) (Sitte and Freissmuth 2015; Sulzer *et al.* 2005).

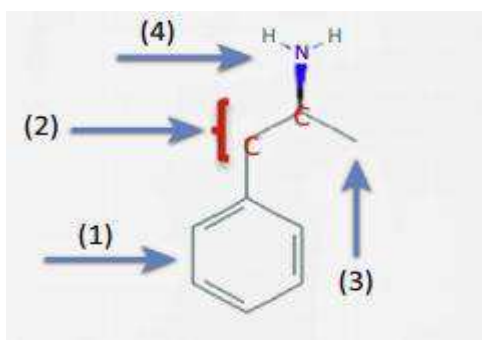


Ilustração 2 - Estrutura química básica de uma anfetamina, demonstrando as 4 regras acima descritas; adaptado de (Sitte and Freissmuth 2015)

Em contrapartida, o especialista em fenetilaminas psicomiméticas, Alexander Shulgin (1978) defende que, o nome anfetamina apenas diz respeito a uma única estrutura química, e não devia ser utilizada no plural, uma vez que os derivados das anfetaminas apresentam estruturas muito diversificadas.

Exemplos dessa variedade de estruturas são o metilfenidato, que apresenta uma cadeia substituída, o 3,4-metilenedioximetanfetamina ou MDMA com um anel substituído e, a tiramina e a mescalina que não são feniletilaminas, α -metiladas.

A caracterização farmacológica da anfetamina, iniciada por Henry Dale, foi mais fácil de classificar devido à existência de compostos puros na Natureza (Sitte and Freissmuth 2015).

Em relação à metanfetamina, apesar da sua estrutura e da anfetamina serem praticamente iguais, esta difere na quarta regra descrita em cima, ou seja em vez de ter apenas um grupo amina primária, apresenta dois (Sulzer *et al.* 2005). Também a

efedrina e o metilfenidato não são cumpridores da quarta regra aplicada às anfetaminas (Sitte and Freissmuth 2015).

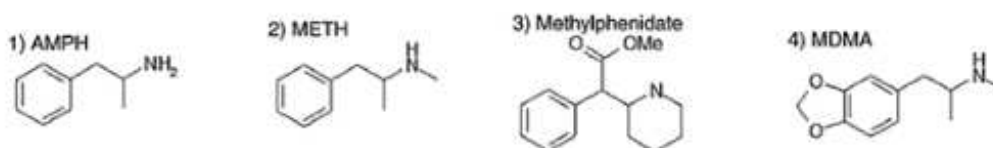


Ilustração 3- Estruturas químicas da anfetamina e seus derivados: metanfetamina, metilfenidato e MDMA; adaptado de (Sulzer *et al.* 2005)

Portanto, no que concerne à estrutura química das anfetaminas, existem ainda algumas opiniões controversas, o que torna mais difícil definir as restrições legais para venda no mercado. Podemos tomar como exemplo a catinona, que ocorre naturalmente como uma cetona, e embora existam regulamentos que restringem a sua venda, no caso de sofrer uma metilação estes regulamentos ficam sem efeito. Ao passo que, também existem derivados que não são ilícitos, como o bupropion, um anti-depressivo e o dietilpropion, um agente anorético (Sitte and Freissmuth 2015).

I.2.3 . Aminas biogénicas

O termo “amina vestigial” surgiu pela primeira vez para descrever aminas biogénicas, como por exemplo as catecolaminas (dopamina, adrenalina e noradrenalina) e a serotonina e a histamina, que se encontravam em quantidades muito reduzidas no sistema nervoso central, representando menos de 1% do total das aminas biogénicas.

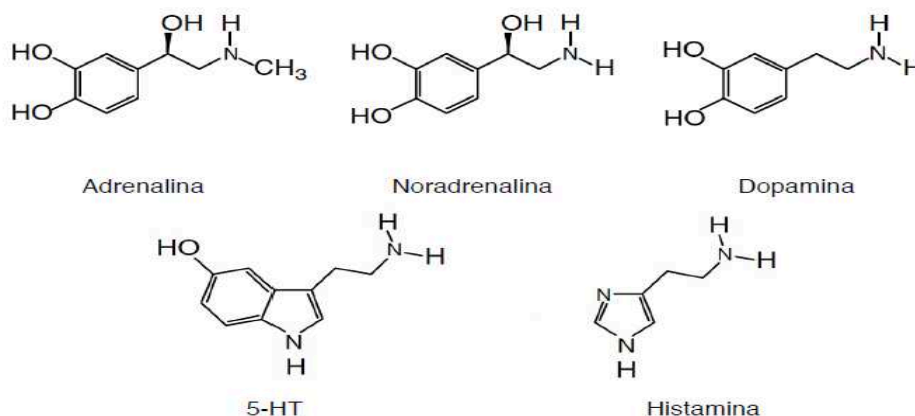


Ilustração 4- Estrutura química de aminas biogénicas; adaptado de (Zucchi *et al.* 2006).

É também no sistema nervoso central, que as aminas vestigiais (TA- trace amines) induzem os seus efeitos, provocando assim respostas simpaticomiméticas, como falta de apetite, insónia, euforia, estado de alerta, sendo estas respostas parecidas às provocadas pelas anfetaminas sintéticas (Zucchi *et al.* 2006).

Em termos de biossíntese, localização celular, distribuição anatómica, degradação e eliminação, as aminas vestigiais em muito se assemelham às aminas biogénicas. Estruturalmente, também são muito similares, e por sua vez têm muitas semelhanças com as anfetaminas sintéticas e os seus derivados (Grandy 2009).

Durante muitos anos assumiu-se que estas atuavam, de forma indirecta, apenas como aminas simpaticomiméticas, mas actualmente já são conhecidos mais mecanismos de acção, e sabe-se que os efeitos provocados por si não são exclusivamente resultantes da libertação de noradrenalina dos neurónios simpáticos, mas também existem efeitos directos vasculares (Broadley 2010).

As TA podem ser descritas como anfetaminas endógenas, pois atuam da mesma forma que as anfetaminas sintéticas, partilhando diversos mecanismos de acção entre si. Um desses mecanismos é a libertação de dopamina, através do transportador de dopamina (Sulzer *et al.* 2005). Apesar disso, na literatura as TA são referidas como “falsos neurotransmissores”, por não apresentarem suficientes critérios estabelecidos para serem neurotransmissores, ditos normais (Grandy 2009).

Estes metabolitos descarboxilados provenientes de aminoácidos aromáticos, como por exemplo a β -fenetilamina que provém da fenilalanina, a tiramina da tirosina e a triptamina do triptofano, têm a capacidade de potenciar comportamentos afectivos, sendo que, em doentes que estejam deprimidos estes mesmos metabolitos se encontram em quantidades muito baixas. Já o catabolismo reduzido de β -fenetilamina está associado com esquizofrenia (Sulzer *et al.* 2005; Zucchi *et al.* 2006).

A β -fenetilamina, por exemplo, quando atinge concentrações elevadas, seja de forma exógena, seja pela inibição da monoamina oxidase (MAO), desencadeia efeitos psicoestimulantes, parecidos com aqueles desencadeados pelas anfetaminas, uma vez que é transportada, através do transportador de monoaminas vesicular, até às vesículas sinápticas.

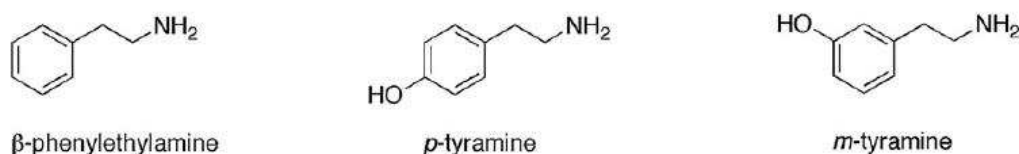


Ilustração 5- Estrutura química de exemplos de aminas vestigiais (Zucchi *et al.* 2006).

São formadas, essencialmente, no cérebro e no sistema nervoso periférico, embora não fiquem armazenadas neste último (Sulzer *et al.* 2005). Também podem ser adquiridas através da dieta, em alimentos como queijo e salsichas no caso da tiramina, e vegetais se nos referirmos à triptamina, ou através de plantas (Broadley 2010).

Estruturalmente as aminas endógenas, em comparação com as anfetaminas, não têm um grupo α -metilo, que inibe a MAO, sendo assim, são rapidamente metabolizadas no cérebro (Sulzer *et al.* 2005).

I.2.4 Feniletilaminas

Antes das anfetaminas serem sintetizadas em laboratório, já eram administradas, há milhares de anos, através de produtos de plantas, sendo que as espécies mais utilizadas são a *Ephedra sínica* e a *Catha edulis* (Carvalho *et al.* 2012).

A ephedra, como é conhecida mais comumente, é dada pelo nome de *Ma huang* na China, que na língua portuguesa se traduz por “à procura de problemas”, e pode ser encontrada em sepulturas do Neolítico do Médio Oriente, e em templos védicos na Índia (Greene, Kerr, and Braitberg 2008; Sulzer *et al.* 2005).

Há registos que esta planta fosse utilizada em indicações de asma e, também infecções respiratórias superiores, sendo que o seu principal princípio ativo, a efedrina, é principalmente recomendado como supressor de apetite e também é utilizada pelos atletas, para obtenção de energia. Juntamente com a pseudoefedrina, é um precursor na produção clandestina de metanfetamina (Greene, Kerr, and Braitberg 2008; Sitte and Freissmuth 2015; Sulzer *et al.* 2005).

Já as folhas ou arbustos de *Catha edulis*, começaram a ser estudadas no século 11. Esta é uma planta principalmente nativa do Quênia e da Somália, sendo utilizada por

cerca de 55% da população aqui existente, e do Iémen, representando 30% dos produtos agrícolas cultivados nesta região (Sulzer *et al.* 2005).

É já sabido que contêm como componentes principais as catinonas e catinas, alcalóides monoamina com acção estimulante, similar à da efedrina (Pehek, Schechter, and Yamamoto 1990; Sitte and Freissmuth 2015; Sulzer *et al.* 2005).

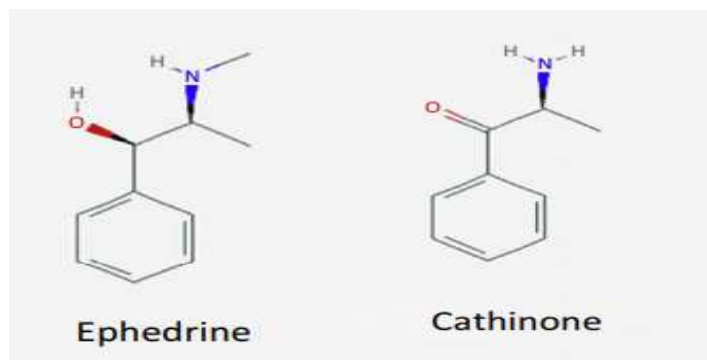


Ilustração 6- Estrutura química da efedrina e da catinona; adaptado de (Sitte and Freissmuth 2015)

Quando folhas desta planta são mastigadas, o princípio ativo armazenado racemiza e perde atividade, provocando um estado de euforia, semelhante ao provocado pela anfetamina sintética, uma vez que têm mecanismos de acção iguais (Pehek, Schechter, and Yamamoto 1990).

Para além do estado de euforia já mencionado anteriormente, o consumo do produto desta planta, também causa perda de apetite, supressão de fadiga, paranóia, e uma vontade manifestada de socializar com os outros.

É possível encontrar anfetaminas naturais noutras espécies de plantas, como a *Acacia*, onde podemos encontrar a anfetamina e a metanfetamina, e no jasmim do Egipto, a anfetamina.

Já os componentes semelhantes às anfetaminas são mais facilmente encontrados na natureza. Temos como exemplo a sinefrina, que apenas difere da anfetamina devido à falta de um grupo α -metilo, é facilmente encontrada nas laranjas amargas.

A mescalina, é um análogo da fenetilamina, presente no cacto *Lophophora williamsii*, ficando excluída da definição de anfetamina, devido ao facto de não ter um grupo α -metilo, tal como a sinefrina, apesar de inúmeros derivados de anfetamina serem baseados na sua estrutura química. O seu mecanismo de acção também difere do mecanismo da anfetamina, e talvez por essa razão não existam registos de

neurotoxicidade, overdose ou dependência, aquando da sua ingestão (Sulzer *et al.* 2005).

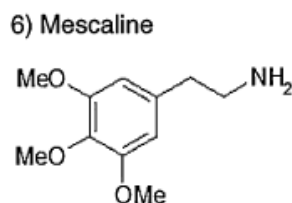


Ilustração 7- Estrutura química da mescalina (adaptado de Sulzer *et al.* 2005)

Também na palmeira *Areca catechu*, podemos encontrar a arecolina, que é considerado o psicoestimulante mais utilizado do mundo, e os seus efeitos no sistema nervoso central, podem ser comparados com os efeitos das anfetaminas (Garg 2014).

I.2.5 Toxicocinética

As anfetaminas, no que diz respeito à toxicocinética, apresentam reduzida ligação às proteínas plasmáticas, e portanto a sua biodisponibilidade oral é bastante elevada, assim como o seu volume de distribuição, visto difundirem-se com facilidade para o compartimento extravascular (Greene, Kerr, and Braitberg 2008).

Comparando os enantiómeros da anfetamina, não existem diferenças significativas, sendo os dois, *l*-anfetamina e *d*-anfetamina, absorvidos rapidamente.

O seu tempo de acção, que pode ser moderado a longo dependendo da formulação utilizada, e o tempo de semi-vida encontra-se entre as 2,5h e as 30h.

Em relação à metabolização, estas são, largamente, biotransformadas no fígado, podendo ser através de dois mecanismos principais diferentes. O primeiro é a N-desaminação e a oxidação em derivados de ácido benzóico, como por exemplo o metabolito 1-fenil-2-propanona, sendo esta reacção catalisada pelas enzimas presentes no complexo CYP450, e o segundo a hidroxilação em 4-hidroxianfetamina, estando envolvida neste processo a isoenzima CYP2D6. Existe, ainda, um terceiro mecanismo que compreende a oxidação do β -carbono, formando-se um metabolito ativo, a norefedrina (Carvalho *et al.* 2012; EMCDDA 2015; Greene, Kerr, and Braitberg 2008).

A excreção é feita pela urina, através de um processo dependente do pH, ou seja na presença de urina mais ácida a excreção aumenta significativamente (Greene, Kerr, and

Braitberg 2008; Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Abused Drugs - Google Livros, 2007). Nesta fase é de notar alguma diferença entre os enantiômeros, pois o positivo tem um metabolismo mais rápido, uma vez que apresenta um tempo de semi-vida de eliminação mais curto que o negativo. A percentagem de anfetamina inalterada que é excretada na urina pode variar entre 3 a 55,5% (Carvalho *et al.* 2012; EMCDDA 2015).

I.2.6 Toxicodinâmica

Os efeitos clínicos provocados pelas anfetaminas resultam do aumento de actividade nos sistemas monoaminérgicos tanto por estimulação adrenérgica periférica como central, pois regulam a acção dos neurotransmissores catecolamínicos, nomeadamente a noradrenalina e a dopamina (Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Abused Drugs - Google Livros, 2007).

Estas substâncias são bastante utilizadas devido ao efeito estimulante, eufórico, anorexígeno, alucinogénico e empatogénico que provocam aos seus consumidores (Carvalho *et al.* 2012).

A síndrome simpaticomimética, a manifestação clínica mais evidente, é caracterizada por hipertensão, taquicardia, taquipneia, hiperidrose com movimento coreoestático, hipertermia, midríase, diaforese, hiperreflexia, tremores, paranóia e alucinações (Greene, Kerr, and Braitberg 2008; Sutamtewagul, Sood, and Nugent 2014).

I.2.7 Efeitos do consumo de anfetaminas

I.2.7.1 Efeitos Agudos

Os efeitos agudos causados pelo consumo de anfetaminas surgem, principalmente, devido à produção excessiva de noradrenalina, dopamina e serotonina, que se acumulam no espaço extracelular (Greene, Kerr, and Braitberg 2008).

Uma vez que a anfetamina atua como um estimulante do Sistema Nervoso Central, o quadro clínico mais comum de ocorrer está relacionado com sintomas do sistema adrenérgico, tais como hipertensão, tremor, taquicardia, taquipneia, diaforese, midríase, juntamente com sentimentos de aumento de confiança, sociabilidade, euforia e energia. Quando os efeitos do MDMA começam a diminuir os sintomas experienciados têm

tendência a ser o oposto, como relaxamento do corpo (EMCDDA 2015; Greene, Kerr, and Braitberg 2008; Woo and Hanley 2013).

Outros sintomas possíveis de observar pertencem ao foro neurológico, como por exemplo alucinações, paranóia, convulsões, e em casos mais extremos, pode conduzir a coma (Greene, Kerr, and Braitberg 2008). Tem também, a particularidade de conseguir suprimir o apetite e a fadiga, podendo mesmo levar a quadros de insónia (EMCDDA, 2015).

I.2.7.1.1 Hipertermia

Este efeito surge devido ao facto das anfetaminas atuarem na estimulação da atividade metabólica do SNC, que por sua vez provoca a produção de calor, e assim, o aumento da temperatura corporal. Esta situação apenas sucede caso a administração da anfetamina se efectuar à temperatura ambiente (25 °C), pois caso seja a uma temperatura mais baixa, sensivelmente 6 °C, o efeito desencadeado é a hipotermia (Green et al. 2003).

No caso da hipertermia, é mais frequente aquando do consumo de MDMA, do que propriamente da anfetamina, variando a intensidade consoante os diferentes derivados da anfetamina. Um estudo realizado, conclui que combinações de anfetaminas, ou mesmo quando administradas isoladamente, provocam severos efeitos, que são exacerbados na presença de hipertermia (Da Silva, Silva, and Carmo 2014).

Este efeito adverso pode surgir devido a efeitos simpáticos, que também podem provocar hipertensão e taquicardia, ou à síndrome de serotonina, que aparece devido à descarga elevada de serotonina que se dá. Esta síndrome também é responsável por sintomas como alterações do nível de consciência e rigidez do tónus muscular (EMCDDA, 2015; Greene, Kerr, and Braitberg 2008).

I.2.7.1.2 Hiponatrémia

Uma das complicações médicas mais graves do abuso de anfetaminas, é a hiponatrémia sintomática, que geralmente vem acompanhada de níveis séricos de sódio inferiores a 130 mEq/L, e afecta, principalmente, mulheres entre os 15 e os 30 anos (Campbell and Rosner 2008).

A ingestão de elevadas quantidades de água, ou outros líquidos com poucos solutos, está associada ao consumo de anfetaminas, como resposta à sensação de hiperpirexia, xerostomia e sede. Este efeito adverso ocorre devido, ao facto de os consumidores de anfetaminas frequentarem, geralmente, festas de música electrónica, as chamadas “raves”, o que os faz estarem predispostos a elevados níveis de sudação (Woo and Hanley 2013).

Vários estudos demonstraram que, o consumo de anfetaminas, especialmente de “ecstasy”, induz a secreção de arginina vasopressina (AVP), no qual está implicado o sistema serotoninérgico, pois a libertação de serotonina no SNC provoca a libertação fisiológica de AVP da neurohipófise, sendo um indicativo desse factor a osmolalidade da urina extremamente alta. A acompanhar estes efeitos ocorre também uma descida dos níveis de sódio.

Foi feita uma correlação entre o aparecimento de hiponatremia e o consumo do MDMA, que leva a acreditar que esta é desencadeada, não pela substância em si, mas pelo seu metabolito (Campbell and Rosner 2008).

Outra forma de atingir hiponatremia é através da estimulação da vasopressina, o que pode conduzir à síndrome da secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH), e ter como consequência a elevada reabsorção de líquidos a nível renal. Pode também levar a outros efeitos adversos como rabdomiólise e falha renal aguda (Woo and Hanley 2013).

I.2.7.2 Efeitos crónicos

Os efeitos que aparecem a longo prazo da utilização de anfetaminas têm sido largamente estudados com o intuito de mais facilmente responsabilizar os seus utilizadores das consequências nefastas que podem surgir.

Esses efeitos, tais como neurotoxicidade e lesão cerebral, nefrotoxicidade, cardiotoxicidade e hepatotoxicidade, provocados pelas anfetaminas serão abordados mais em detalhe.

I.2.7.2.1 . Neurotoxicidade

Devido ao uso prolongado de anfetaminas, o armazenamento de neurotransmissores atinge valores muito baixos e, a certo ponto, é atingido o efeito reverso ao que seria suposto por aquela substância (Neal Handly, MD, MS 2016).

Estudos realizados em roedores e humanos, demonstram que o dano neuronal provocado pelas anfetaminas, e seus derivados (metanfetaminas e MDMA) persiste durante, pelo menos, 2 anos.

Este efeito pode ser alcançado através de diferentes mecanismos, entre eles:

- Excitotoxicidade, que ocorre quando grandes quantidades de glutamato são libertadas, o que faz com que os níveis de cálcio intracelular também aumentem, e conseqüentemente são activados mecanismos de apoptose que vão danificar a célula;
- Stresse oxidativo, pois espécies reactivas de oxigénio são formadas, de forma a substituir a exposição às anfetaminas;
- Dano mitocondrial, devido à ocorrência de alterações no metabolismo de energia (Walker, Kublin, and Zunt 2009).

Estudos *in vitro* comprovaram que a anfetamina interfere com o controlo normal do eixo neurohumoral, logo tem influência na secreção da hormona adrenocorticotrópica (ACTH), afectando então a secreção de cortisol. Para além disso também estimulam moléculas regulatórias responsáveis por sinalizar mudanças na transcrição, tais como oncogenes (c-fos e ras) e cAMP.

Também já foi provado que provocam alterações no comportamento complexo e na aprendizagem de padrões (Neal Handly, MD, MS 2016).

Os efeitos agudos da metanfetamina e MDMA baseiam-se no aumento da concentração de neurotransmissores, tais como dopamina e serotonina, no entanto a longo prazo a metanfetamina provoca danos nos terminais dos axónios dopaminérgicos e serotoninérgicos, presentes tanto no hipocampo, como no córtex pré-frontal e no estriado. Pelo contrário, o MDMA apenas provoca danos nos terminais dos axónios serotoninérgicos, diminuindo os transportadores e terminais nervosos de serotonina, uma vez que interage com os receptores de N-metil-D-aspartato, o que pode conduzir ao aparecimento de convulsões (Neal Handly, MD, MS 2016; Walker, Kublin, and Zunt 2009; Woo and Hanley 2013).

Para além destas substâncias aumentarem a concentração de serotonina e dopamina, devido à sua acção simpaticomimética, também é possível saber através de marcadores neuroquímicos que, existe uma diminuição na expressão de tirosina, enzima limitante da dopamina, e hidroxilase de triptofano, sendo esta a enzima limitante da serotonina.

Através de mudanças morfológicas, como por exemplo inchaço, terminais nervosos distorcidos e a coloração de Fink-Heimer apresentar resultado positivo, são outras formas de se confirmar que existe, realmente, um dano nos terminais dos axónios.

Para além disso, pode ser utilizado um microscópio electrónico para observar possíveis mudanças degenerativas e edematosas (Walker, Kublin, and Zunt 2014).

Recentemente, foram realizados alguns estudos de auto-administração de metanfetamina e MDMA, com o objectivo de comprovar se estas são indutoras de neurotoxicidade, e todos demonstram um decréscimo dos transportares de serotonina e dopamina, assim como da tirosina hidroxilase, comprovando, assim, o objectivo do estudo.

Também persiste a dúvida se o metilfenidato, administrado a longo-prazo, pode provocar nas crianças, que são o seu maior alvo, danos neurológicos, ou se altera o sistema dopaminérgico. Esta dúvida prende-se no facto de o cérebro das crianças e adolescentes ainda não estar totalmente desenvolvido (Zimmer 2017).

I.2.7.2.2 Cardiotoxicidade

É com alguma frequência que se detecta entre os consumidores de anfetaminas casos de arritmias cardíacas e de paragem cardíaca súbita (Schrantee *et al.* 2017).

Devido aos efeitos catecolaminérgicos destas substâncias, que tanto incluem efeitos ionotrópicos como cronotrópicos, podem conduzir a longo prazo efeitos como taquicardia e outras disritmias. Em casos mais graves, pode levar a mionecrose e cardiomiopatia dilatada.

A acção serotinérgica que é efectuada na vasculatura periférica, leva a vasoconstrição, o que é bastante problemático em vasos placentários, por exemplo. Deste efeito podem ainda advir outras consequências, como hipertensão e vasoespasmo coronário.

Alguns estudos já demonstraram que altera os níveis de oxitocina, somastostina, gastrina e colecistoquinina presentes no sangue (Neal Handly, MD, MS 2016).

Um dos derivados da anfetamina, que levanta algumas preocupações em relação à sua segurança, por causar problemas cardíacos, é a dexanfetamina, estimulante prescrito no tratamento da PHDA, e também utilizado como uma droga recreacional (Schrantee *et al.* 2017).

I.2.7.2.3 Hepatotoxicidade

Está provado que o fígado é um órgão susceptível aos efeitos das anfetaminas, contudo, o mecanismo em que estas actuam não está, ainda, completamente esclarecido (Dias Da Silva *et al.* 2013).

Alguns estudos afirmam a evidência de existir uma relação causa-efeito entre o consumo de anfetaminas e hepatotoxicidade, embora seja variável o tempo que demora o aparecimento do efeito, depois de ser consumida a anfetamina, podendo ir desde alguns dias a várias semanas.

A hepatotoxicidade pode surgir devido a variadas razões, entre elas o polimorfismo genético que afecta enzimas de metabolização, como a CYP2D6, ou mesmo o processo de metabolização em si, onde ocorre a depleção da glutathione, e conseqüentemente é gerado stresse oxidativo (Carvalho *et al.* 2012).

Foram realizados estudos em ratos, aos quais foi administrado ácido ascórbico, um precursor da glutathione, e N-acetilcisteína, um análogo da mesma, com o intuito de prevenir a depleção, e assim, a morte celular, e no final foi conclusivo que realmente preveniu.

Outras razões para ocorrer hepatotoxicidade são interacções entre diferentes fármacos, caso o doente faça poli-consumo, as características ambientais, entre outras (Carvalho *et al.* 2012).

Um dos efeitos mais graves provocados por anfetaminas é a hipertermia, e esta está na base da potenciação da hepatotoxicidade, causando resposta inflamatória circundante, alterações adiposas, dilatações sinusoidais, hepatite colestática e fibrose hepática acelerada (Andreu *et al.* 1998; Carvalho *et al.* 2012; Dias Da Silva *et al.* 2013)

Dentro de todos os derivados da anfetamina, o que mais se destaca nesta área é o MDMA, pois os efeitos que provoca podem apenas elevar as enzimas hepáticas, não demonstrando efeitos sintomáticos, como pode conduzir até disfunção hepática ou, em casos graves, falência hepática (Andreu *et al.* 1998; Woo and Hanley 2013).

Um estudo, acerca dos efeitos dos derivados da anfetamina revelou que, quando as células hepáticas G2 são expostas a substâncias como MDMA, metanfetamina e D-anfetamina, sejam estas administradas individualmente ou em combinação, apresentam maior taxa de morte celular.

Outros factores, também implicativos para obter as conclusões que o estudo alcançou são a temperatura e o tempo, uma vez que a temperatura de 37 °C, durante um período de 24 horas, o acontecimento mais provável é a apoptose, uma vez que ficam diminuídos os genes anti-apoptóticos e proteínas envolvidas, como por exemplo o Bcl-2 e Bcl-XL, havendo também expressão excessiva de factores pró-apoptóticos, como o Bax e Bad, e libertação do citocromo C e de factores indutores de apoptose. Ao passo que com uma temperatura mais elevada (40,5 °C), o mais provável é a necrose, sendo testada a esta temperatura pois, estas drogas são habitualmente tomadas em situações de festa, em que os seus consumidores passam grande parte do tempo a dançar e ingerem líquidos de forma inadequada, o que provoca o aumento da temperatura corporal.

No caso de, a hepatotoxicidade não estar acompanhada de hipertermia, poderá ser por resultante de uma reacção idiossincrática, ou pela contaminação da substância, seja esta intencional, quando se combinam diferentes derivados anfetamínicos, ou não (Dias Da Silva *et al.* 2013).

I.2.7.2.4 Nefrotoxicidade

Os rins são outros órgãos que podem ser afectados por diversos fármacos, devido ao facto de funcionarem como um filtro de substâncias potencialmente tóxicas para o organismo, estando incluídas no reportório as anfetaminas.

A complicação renal mais comum de suceder é hiponatrémia sintomática, sendo que nestes casos os níveis de sódio estão abaixo de 130 mEq/L e, normalmente, observa-se em mulheres que experienciaram pela primeira vez MDMA. Pode ser despoletada pela ingestão excessiva de água ou outras bebidas hipotónicas, situação em “raves” em que a temperatura ambiente é mais elevada. Consequentemente, os níveis de vasopressina arginina atingem valores muito elevados, devido à acção das anfetaminas.

Outras complicações podem advir da nefrotoxicidade, como edema cerebral, e sintomas como convulsões e coma (Sutamteawagul, Sood, and Nugent 2014).

Alguns estudos corroboram o facto de os danos do rim serem causados por anfetaminas, danos estes que incluem falha renal crónica, vasculopatia renal necrosada e lesão tubular proximal transitória aguda.

Embora a evidência da nefrotoxicidade provocada pelas anfetaminas seja inegável, o mecanismo responsável ainda não está claro, pois é um processo que ocorre indirectamente. A rabdomiólise, um efeito aguda já mencionado, pode ser um dos factores, pois provoca a obstrução da microvasculatura, devido à deposição de agregados plaquetários e degeneração tubular, quando a deposição é de mioglobina. Numa fase mais avançada, pode conduzir à isquemia renal repentina e à necrose tubular aguda (Carvalho *et al.* 2012).

Ainda não existem provas para a ocorrência de toxicidade directa, podendo o metabolismo ser um dos requisitos essenciais para os efeitos nefrotóxicos.

I.2.7.2.5 . Rabdomiólise

A mioglobina é uma proteína presente no músculo cardíaco e esquelético, que transporta oxigénio do sangue até aos tecidos. Uma vez que o músculo está danificado, este separa-se mais facilmente do tecido, logo uma forma de medir os danos presentes no músculo é através da medição de mioglobina.

A clínica predominante é a dor muscular excessiva, fraqueza muscular e urina acastanhada (Walsh, Manwaring, and Tresco 2005).

Um estudo desenvolvido em 5 pacientes, em que lhes foi administrada metanfetamina, foi possível observar rabdomiólise com mioglinúria, para além de outros efeitos como prostração similar a um choque séptico e coagulação intravascular disseminada (Walsh, Manwaring, and Tresco 2005)

I.2.8 Mecanismo de acção da anfetamina

As anfetaminas, uma vez que derivam da família das feniletilaminas, atuam como estimulantes do sistema nervoso central e têm fortes semelhanças com a adrenalina, como mostra na figura (Greene, Kerr, and Braitberg 2008). No entanto o seu mecanismo de acção é bastante complexo, pois conseguem interagir com diferentes alvos.

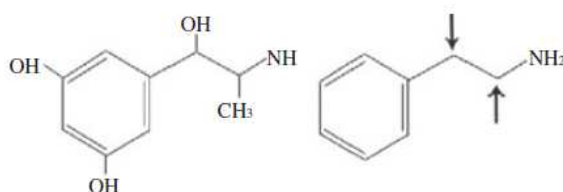


Ilustração 8- Comparação entre a estrutura química da adrenalina e da feniletilamina; adaptado de (Greene, Kerr, and Braitberg 2008).

Devido ao facto de serem estruturalmente similares aos neurotransmissores monoamínicos, nomeadamente a dopamina, a serotonina e a noradrenalina são consideradas substratos exogéneos competitivos dos transportadores de monoaminas presentes na membrana plasmática de neurónios monoaminérgicos (DAT, SERT, NET), local principal onde atuam (Carvalho et al. 2012; Hofmaier *et al.* 2014).

Assim que as anfetaminas entram no citoplasma da célula, depois de se ligarem aos transportadores de monoaminas, estimulam a libertação de neurotransmissores. Este processo pode acontecer por via de 2 mecanismos distintos, que são eles:

- 1- O gradiente de concentração, através da reversão da função normal da serotonina;
- 2- Aumento da concentração citoplasmática de neurotransmissores, pois deixa de haver armazenamento nas vesículas, devido à acção das anfetaminas.

Uma vez dentro da célula, as anfetaminas encontram-se na sua forma protonada, pois o pH intracelular é mais baixo, comparativamente ao extracelular. Quando não se encontram protonadas, torna-se mais fácil a sua difusão para a fenda sináptica, ficando disponíveis para iniciar outro ciclo de captação por outros transportadores.

Através deste mecanismo, é reduzida a recaptção de neurotransmissores endógenos, e por outro lado, induzido o transporte reverso desses mesmos neurotransmissores.

Já foram realizados alguns estudos, *in vitro*, acerca do mecanismo de acção das anfetaminas, e estes demonstraram que, a libertação de dopamina provocada pela acção destas, pode resultar em saturação nos receptores de dopamina, levando à depleção do armazenamento intracelular de dopamina (Calipari and Ferris 2013).

Outro mecanismo de acção em que as anfetaminas estão implicadas baseia-se na promoção da libertação de dopamina e serotonina, através de um mecanismo de troca intermediário, armazenadas em vesículas. Isto sucede pois, as anfetaminas provocam o colapso do gradiente de protões, e como são substrato dos transportadores vesiculares de monoaminas (VMAT 1 e VMAT 2), permite-lhes entrar nas vesículas. De seguida,

através de transporte reverso, desencadeiam o esgotamento do armazenamento de neurotransmissores (Carvalho *et al.* 2012; Greene, Kerr, and Braitberg 2008).

Ao mesmo tempo, é impedida a recaptção destes neurotransmissores e, conseqüentemente, aumentada a concentração citoplasmática, ficando mais disponíveis para incorporarem o transporte reverso (Carvalho *et al.* 2012; Sitte and Freissmuth 2015). No entanto, em transportadores de dopamina que estejam deficientes não é possível a libertação de dopamina (Sitte and Freissmuth 2015).

Para além de esgotarem o conteúdo armazenado nas vesículas, também esgotam o conteúdo de aminas biogénicas, porque têm a capacidade de desregular o gradiente de pH, através do efeito de base fraca (Carvalho *et al.* 2012).

Por último, também interferem com a monoamina oxidase (MAO), inibindo-a, devido à presença de um grupo α -metilo. Ou seja, o aumento de neurotransmissores no citosol torna-se mais acentuado uma vez que há inibição da metabolização de monoaminas, e estas acabam por aumentar em concentração no citosol (Greene, Kerr, and Braitberg 2008; Sitte and Freissmuth 2015). Quando isso acontece, a concentração de neurotransmissores aumenta de tal forma que permite a ocupação do substrato interno e o seu posterior transporte para fora do neurónio, através de transportadores de membrana plasmática (Sitte and Freissmuth 2015).

As anfetaminas também se ligam a receptores de aminas vestigiais, e ainda existem outros potenciais alvos que não foram completamente explicados (Sitte and Freissmuth 2015).

Apesar das diversas teorias já apresentadas e aprovadas, acerca do mecanismo de acção das anfetaminas, um artigo de Daberkow, publicado no *The Journal of Neuroscience*, propôs não só um novo modelo de acção, como também pôs em questão alguns mecanismos de acção já existentes (Calipari and Ferris 2013).

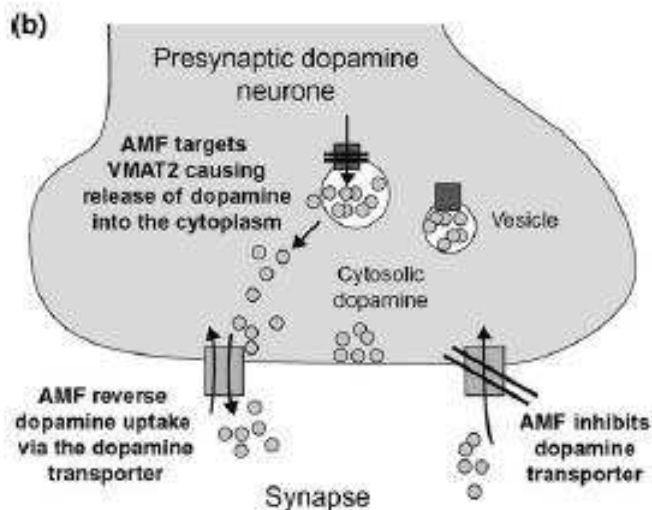


Ilustração 9- Mecanismo de ação da amfetaminas; adaptado de (Hodgkins et al. 2012).

I.2.9 Tratamento de intoxicações

Assim que houver suspeita de existência de toxicidade por amfetamina, deve imediatamente encaminhar-se o doente para o hospital, de forma a ser possível iniciar-se o tratamento adequado.

Hoje em dia, ainda são diversos os casos de intoxicações por amfetaminas e seus derivados, e representam uma causa de comum de internamento nos hospitais, embora não estejam registados muitos casos de efectiva mortalidade (EMCDDA, 2015).

Se o paciente estiver hemodinamicamente estável e os sintomas não forem muito severos, o tratamento passa, exclusivamente, por ser sintomático.

Se se tratar de intoxicação por MDMA é recomendado o uso de carvão activado após uma hora da ingestão da substância, embora não seja comum os indivíduos apresentarem sintomas tão cedo (Hall and Henry 2006).

Caso os sintomas sejam entre moderados a graves, então a intervenção terá de ser também ajustada, para diminuir a probabilidade de mortalidade. Neste caso é necessário um exame neuronal, administração de oxigénio e de fluidos intravenosos para repor os líquidos e estabilizar a temperatura (Hall and Henry 2006; Woo and Hanley 2013).

É muito importante a monitorização dos sintomas, como hipertermia, hiponatremia, disritmias e convulsões.

A hipertermia pode resolver-se, colocando o doente em repouso absoluto, de forma a quebrar o ciclo de geração de calor, recorrendo a uma lavagem gelada gástrica, e

despindo o doente, de forma a baixar a temperatura corporal, e caso o doente já tenha um nível de consciência significativamente diminuído, pode ser necessário recorrer à sedação, a traqueia intubada e os pulmões ventilados (Hall and Henry 2006). Também a urina deve ser monitorizada se existir rabdomiólise. Caso o doente tenha convulsões pode administrar-se uma benzodiazepina como tratamento (Woo and Hanley 2013).

Aos doentes com hiponatrémia, normalmente não é necessária a administração de fluidos, uma vez que a sua temperatura costuma estar mais baixa que o normal. Apesar disso, é importante manter uma monitorização apertada, para certificar que não há aumento repentino da temperatura, em casos severos considerar a administração de solução salina hipertónica.

Para a reversão de sintomas como taquicardia e hipertensão secundária o fármaco de eleição é o labetalol, pois está disponível em formulação de I.V. para uma rápida acção e bloqueia os efeitos β e α -adrenoceptor.

Contudo, por vezes quando os β -bloqueadores são administrados isoladamente podem estar associados a um aumento da hipertensão, devido ao facto de ocorrer perda de vasodilatação mediada pelos receptores β . De forma a solucionar este problema, o curto tempo de semi-vida do esmolol torna-o rapidamente reversível, e por isso útil nestas situações.

A alcalinização da urina através do dantrolene, que tem a capacidade de aumentar o pH até 9.5, é uma medida importante pois previne os rins de entrarem em falência, devido à mioglobinúria.

Na acidose metabólica, utiliza-se bicarbonato de sódio, especialmente se o intervalo QT estiver prolongado.

Por último, caso comece a observar-se falência dos órgãos, o indicado é promover-se a diurese, com os fármacos furosemida ou manitol (Hall and Henry 2006).

I.2.10 Prevalência

Segundo o III Inquérito Nacional ao Consumo de Substâncias Psicoativas na População Geral, o consumo de anfetaminas apresenta uma taxa de 0,5%, sendo a substância ilícita estudada neste inquérito com menor taxa de prevalência de consumo ao longo da vida, seguida de heroína, LSD e cogumelos alucinogénios com uma taxa de 0,6%, cocaína com 1,2%, ecstasy com 1,3%, e por último, canábис com uma taxa de 9,4%, sendo esta a mais consumida.

Em 2012, ano em que foi realizado o inquérito mencionado, o consumo de anfetaminas entre uma população com idades compreendidas entre os 15 e os 64 anos, desceu para os 0%, assim como, para as outras substâncias ilícitas, também se verificou uma descida acentuada.

Concluindo, os indicadores de prevalência de consumo utilizados para determinar este factor em 2012, encontram-se inferiores àqueles estimados em 2007 (ano de comparação). Esta descida é surpreendente, uma vez que entre 2001 e 2007, é de notar um aumento dos consumos, e relativamente ao consumo de anfetaminas este aumento situou-se entre de 0,5% para 0,9%.

Em relação à prevalência de consumo tanto de anfetaminas, como das outras substâncias, consoante o género, esta apresenta sempre valores superiores nos inquiridos do sexo masculino, do que no sexo feminino, sendo que a percentagem de prevalência de consumo de anfetaminas de indivíduos do sexo masculino é 0,7% e para indivíduos do sexo feminino é 0,3%.

Já no caso de se considerar a prevalência entre idades, então o consumo de anfetaminas apresenta uma taxa de prevalência equilibrada entre as duas populações, jovem e adulta, designado meio ponto percentual, ao contrário do expectável, uma vez que quando analisadas as outras substâncias ilícitas a maior prevalência encontra-se entre indivíduos dos 15 aos 34 anos.

Foram ainda estudados dados sobre o início do consumo de anfetaminas e concluiu-se que mais de metade dos consumidores, fez o seu primeiro consumo entre a adolescência e idade adulta, em que 29% foi entre 15 e 18 anos e 31% entre 19 e 21 anos. Os 27 anos foram referenciados como a média do último consumo.

Em Portugal, no ano de 2007, as anfetaminas, especificamente, apresentam maiores taxas de prevalência do seu consumo nas regiões do Alentejo, com um valor de 1,3% e Lisboa, que neste caso é 1%. No Norte assinala o valor mais baixo registado, e na Madeira estão registados 0 consumos da substância acima mencionada. Houve uma alteração, em 2012, pois a região que passou a apresentar maior taxa de consumo foi a do Alentejo.

Se a comparação for feita entre outros países, a Dinamarca é o país de entre os analisados que apresenta mais consumo ao longo da vida de anfetaminas, seguido da Irlanda (4,5%), Polónia (4,2%), Espanha (3,3%), Croácia (2,6%), Finlândia (2,3%) e França (1,7%), em que os anos de referência variaram entre 2010 e 2012. Portugal é o

país com menor taxa de consumo de anfetaminas, com uma percentagem de apenas 0,5% (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction 2015).

Atualmente, as anfetaminas encontram-se entre as substâncias ilícitas com mais consumo na Europa, ao lado da cocaína. Estão cada vez mais associadas a padrões de consumo diferenciados e, os seus níveis de pureza também estão mais elevados, o que leva a crer que o mercado de drogas ilícitas cresceu em complexidade, continuando na Europa a tomar lugar a produção destas substâncias.

As anfetaminas e derivados têm maior prevalência no norte e centro da Europa, como se pode verificar na figura em baixo, tendo-se notado um aumento dos níveis de consumo por via IV, e conseqüentemente os danos a que lhes estão associados. Ou seja, os casos de utentes que procuram tratamento para intoxicações de anfetaminas, e da metanfetamina e MDMA, continuam a registar-se em muitos países, no ano de 2015, tal como aconteceu entre 2006 e 2014.

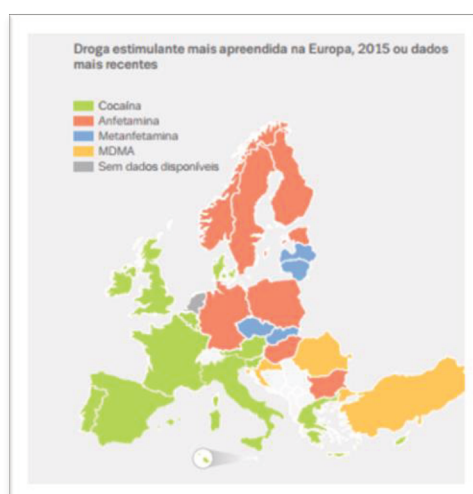


Ilustração 10- Mapa europeu das drogas estimulantes mais apreendidas na Europa, em 2015; retirado de (Relatório Europeu sobre Drogas 2017)

Uma estimativa, desenvolvida pelo ESPAD, afirma que 2.7 milhões de adultos e 2.3 milhões de jovens consumiram MDMA no ano de 2015, ao passo que, quando nos referimos às anfetaminas esse valor diminui para 1.8 milhões nos adultos, e 1.3 milhões nas crianças.

No entanto, para produzir drogas ilícitas, são necessários precursores químicos, e visto que, na sua maioria, estes precursores têm utilização legítima, o seu comércio deve ser monitorizado e controlado, para que seja mais difícil para os produtores

conseguirem contornar este controlo, através da introdução de químicos não inventariados.

É possível concluir, através de dados obtidos nos últimos anos, que a procura de metanfetamina, assim como a produção, tem vindo a aumentar, embora esta seja ainda inferior em relação à anfetamina.

Já a produção de MDMA sofreu um impacto quando foram desmantelados 4 laboratórios na Europa, o que teve um impacto mundial, uma vez que exportavam para outros países.

Tabela 1- Resumo das apreensões das remessas interceptadas de precursores utilizados na produção de MDMA e anfetaminas e metanfetaminas na União Europeia, no ano de 2015; retirado do (Relatório Europeu sobre Drogas, 2017).

Precursor/pré-precursor	Apreensões		Remessas interceptadas		TOTAIS	
	Número	Quantidade	Número	Quantidade	Número	Quantidade
MDMA ou substâncias conexas						
PMK (litros)	6	622	0	0	6	622
Safrole (litros)	2	2	0	0	2	2
Piperonal (kg)	7	45	4	1 925	11	1 970
Derivados glicídicos de PMK (kg)	11	5 461	0	0	11	5 461
Anfetamina e metanfetamina						
APAAN (kg)	10	778	0	0	10	778
BMK (litros)	17	1 029	0	0	17	1 029
PAA, ácido fenilacético (kg)	6	261	4	103	10	364
Efedrina, granel (kg)	12	8	1	500	13	508
Pseudoefedrina, granel (kg)	8	32	0	0	8	32
APAA (kg)	1	201	0	0	1	201
Derivados glicídicos de BMK (kg)	5	14	0	0	5	14

I.3 Derivados anfetamínicos

I.3.1 Metanfetamina

A metanfetamina (MA), também conhecida por “speed”, “crank”, “meth”, “crystal meth”, integra o grupo de anfetaminas estimulantes do Sistema Nervoso Central, tal como o ecstasy (3,4-metilenodioximetanfetamina), e designa-se, cientificamente, por metilanfetamina ou, também, por desoxiefedrina.

Esta substância pode ser facilmente preparada em laboratórios farmacêuticos, através de um método de redução do alcalóide L-efedrina, uma amina simpaticomimética de origem vegetal muito similar aos derivados sintéticos da anfetamina.

A sua fórmula química é $C_{10}H_{15}N$ e difere da anfetamina por possuir um grupo metilo, como se pode comprovar na figura 1 (EMCDDA | 2015; Greene, Kerr, and Braitberg 2008).

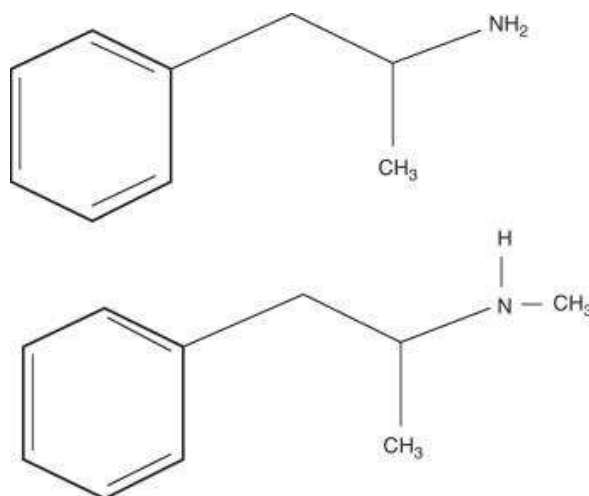


Ilustração 11- Estrutura química da molécula da anfetamina (imagem superior) vs estrutura química da molécula da metanfetamina (imagem inferior); adaptado de (Amaral and Guimarães 2012).

Embora exista esta alteração na estrutura das moléculas, os efeitos estimulantes são semelhantes entre ambas e, na maior parte dos casos estes provocam dependência tanto física como psíquica, habituação e, advindo da toma contínua do fármaco tolerância a

este, o que conseqüentemente, conduzirá à necessidade de tomar doses cada vez mais elevadas a fim de obter os mesmos resultados.

Para além disso, um dos objetivos pretendidos com o aumento das doses consumidas é evitar os períodos de privação, onde aparecem sintomas resultantes da suspensão ou redução de uma substância consumida por um período prolongado, entre estes distúrbios do sono, ansiedade, irritabilidade, fadiga e cefaleias. A intensidade destes sintomas está relacionada com vários factores, por exemplo a via de administração, dose e duração do consumo, entre outros.

A utilização da metanfetamina remota para o período da Segunda Guerra Mundial, em que os militares alemães beneficiavam dos seus efeitos para manter a capacidade de combate. Com o passar dos anos, foram-se descobrindo novas indicações terapêuticas desta substância, o que aumentou em larga escala as prescrições legais da metanfetamina. Por outro lado, devido à sua capacidade de provocar euforia, passou a ser bastante utilizada fora da prática clínica, ocorrendo um aumento do consumo como droga de abuso.

Nos anos 90, foi sintetizada pela primeira vez como substância ativa, com o objectivo de substituir a efedrina, um medicamento prescrito, até ao momento, para tratar problemas do foro respiratório, devido ao facto de estimular o centro respiratório e ser broncodilatador (Amaral and Guimarães 2012).

Atualmente, a metanfetamina é, ainda, prescrita nalguns países, tais como o Canadá e os Estados Unidos da América, para tratar algumas patologias, tais como défice de atenção em crianças hiperativas, narcolepsia e obesidade.

Pode aparecer na forma física de pó esbranquiçado, como a maioria das fórmulas ilícitas que existem no mercado, ou então em cristais solúveis em água, designando-se nesse caso por “ice”.

É consumida, normalmente, sob a forma do seu isómero positivo, sendo que no que concerne ao perfil farmacológico as vias de administração são oral, nasal, intravenosa, sublingual ou rectal. Pode também ser fumada, ao contrário da anfetamina, uma vez que na sua forma cristalina é suficientemente volátil (Amaral and Guimarães 2012; EMCDDA 2015).

Em relação à posologia, foi calculada que a dose terapêutica se encontra entre 5 a 30 mg por dia, e é necessário aumentar a dose para 40 a 60 mg diários, já considerado um consumo abusivo desta substância, de forma a produzir um efeito de euforia.

I.3.1.1 Toxicocinética

Em termos de biodisponibilidade, esta é maior quando a metanfetamina é fumada, mas é mais rapidamente absorvida por via oral.

Ao ser absorvida, segue-se a sua distribuição pelo organismo, sendo os rins, pulmões e cérebro, uma vez que consegue ultrapassar a barreira hematoencefálica, os principais órgãos de acumulação, por um período variável entre 10 a 12 horas. Também existem provas forenses que indicam a acumulação desta substância no cabelo, unhas e saliva (Amaral and Guimarães 2012; Carvalho *et al.* 2012).

Estudos feitos em animais mostraram que as anfetaminas, visto que não se agregam com proteínas, tem um peso molecular inferior a 500 Da, um tempo de semi-vida longo, são solúveis em lípidos e ácidos fracos, conseguem atravessar a placenta com mais facilidade (Bolea-Alamanac *et al.* 2014).

A metabolização desta substância é procedida por N-demetilação pela enzima CYP2D6, uma das enzimas mais importantes do sistema oxidativo Citocromo P450, responsável pela metabolização de mais de 90% das drogas, por isso, é necessária precaução ao ser administrada em simultâneo com outros medicamentos que também sejam excretados por esta via. Também é metabolizada por hidroxilação em 4-hidroxi metanfetamina, catalisada pela mesma isoenzima mencionada.

Por fim, é excretada na urina, e embora, 48 horas após o seu consumo ainda possa ser detetada na urina, a maior parte (70%) é eliminada logo após 24 horas (Amaral and Guimarães 2012).

Existe a possibilidade de se confundir a metanfetamina na urina, uma vez que esta substância é um metabolito de alguns compostos terapêuticos, como a selegilina (EMCDDA, 2015).

No geral, é metabolizada em menor quantidade do que os restantes derivados da anfetamina, por isso a quantidade inalterada de metanfetamina que é excretada na urina é, por sua vez, superior (Carvalho *et al.* 2012).

I.3.1.2 Toxicodinâmica

A acção da metanfetamina inicia-se, apenas, passados 30 minutos da sua toma.

Em relação à intensidade do efeito, esta é menor comparativamente com a anfetamina a nível periférico, embora a nível cardiovascular e do SNC a metanfetamina seja mais potente (Greene, Kerr, and Braitberg 2008).

O tempo de semi-vida desta substância é bastante longo, tendo a duração estimada de 10 horas, o que resulta em concentrações altas no organismo durante longos períodos. É de notar que a tolerância aos efeitos centrais e periféricos é mínima, o que aumenta a probabilidade de desenvolver toxicidade (Haile 2009).

A sua acção é exercida predominantemente no sistema dopaminérgico, mais especificamente na via mesocorticolímbica e no córtex pré-frontal, podendo atuar directamente nos neurónios dopaminérgicos, ou indirectamente se atuar em neurónios de outros sistemas que modulem a actividade dopaminérgica, como o glutamato, a noradrenalina e a serotonina (Manuscript and Addiction 2009). O aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca são os principais efeitos sentidos, uma vez que o sistema simpático é estimulado (Greene, Kerr, and Braitberg 2008).

Os efeitos do consumo de MA ocorrem maioritariamente ao nível do aparelho cardiovascular e sistema nervoso central. No sistema cardiovascular os sintomas manifestam-se por palpitações, arritmias, hipertensão, taquicardia, entre outros mais graves tais como, enfarte agudo do miocárdio, síndrome coronário agudo e acidente vascular isquémico e hemorrágico, ao passo que no sistema nervoso central, os sintomas são confusão, perda de memória, incapacidade de verbalização, movimentos mais lentos, podendo nalguns casos também ocorrer depressão, ansiedade, paranóia e alucinações.

Outros sistemas do organismo também poderão ser afectados, ocorrendo alterações como falência renal, hipertermia, rabdomiólise, midríase e diminuição da motilidade gastrointestinal (Amaral and Guimarães 2012).

Em caso de intoxicação por MA os efeitos provocados são euforia, aumento da concentração e hipersexualidade, ao passo que em situações de abstinência os efeitos tendem a ser os opostos, como depressão, aumento de ansiedade e falta de concentração (Haile 2009).

O uso crónico provoca alterações neuroquímicas e neuroatómicas, como por exemplo paranóia, impulsividade, violência, bruxismo e parestesias (Greene, Kerr, and Braitberg 2008).

I.3.1.3 Mecanismo de acção

A metanfetamina tem acção directa e indirecta nos transportadores de dopamina (DA) e de serotonina (5HT), pois é um substrato para ambos os transportadores, sendo transportada até ao terminal do axónio. Consequentemente, provoca o aumento de libertação de dopamina e serotonina nos órgãos periféricos, pois estimula as terminações nervosas simpáticas e presentes na medula da glândula supra-renal (Carvalho *et al.* 2012).

Depois do transporte intracelular, ou da difusão, a acção das anfetaminas passa por interromper o gradiente de protões vesicular, para aumentar a concentração de serotonina e dopamina no citoplasma, armazenadas nas vesículas de armazenamento.

Para além disso, a metanfetamina também interfere na concentração de monoamina presente no citoplasma, e uma vez que altera a função do transportador das monoaminas vesiculares (VMAT-2), diminuindo-o, que são nada mais que estruturas presentes nas membranas das células nervosas que funcionam como transportadores de neurotransmissores, também interfere na libertação de dopamina através dessa via.

Ao mesmo tempo, uma diminuição na recaptação dos neurotransmissores contribui também para o aumento de dopamina no espaço extracelular.

Independentemente do aumento de serotonina e dopamina no citoplasma, como há uma reversão na direccionalidade dos transportadores dos neurotransmissores acima descritos, irá ocorrer um potencial de acção independente do fluxo desses mesmos neurotransmissores.

Existe ainda outro neurotransmissor afectado pela acção da metanfetamina, devido à desinibição mediada pelo receptor D1 DA, que é o glutamato estriatal, um aminoácido presente no nosso organismo (Sulzer *et al.* 2005).

I.3.2 MDMA

O derivado da anfetamina 3,4-metilenedioximetamfetamina ou MDMA, é facilmente reconhecido pelo nome de “ecstasy” e “love drug” e tem como fórmula química $C_{11}H_{15}NO_2$ (Woo and Hanley 2013).

Atualmente, estão disponíveis alguns compostos análogos à MDMA, e são exemplos disso a metilenodioxianfetamina (MDA) e a 3,4- metilenodioxietilamfetamina

(MDEA), que embora não sejam tão populares como a molécula que lhes deu origem, são frequentemente englobados quando se referem ao “ecstasy” (EMCDDA).

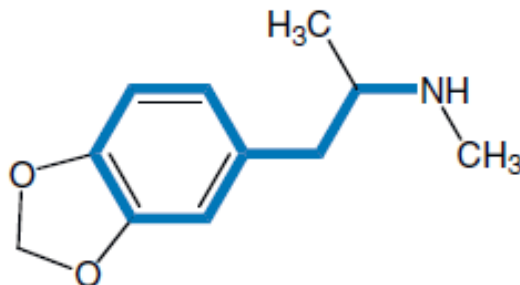


Ilustração 12- Estrutura química do metilenedioximetanfetamina; adaptado de (Fleckenstein *et al.* 2007).

Foi a primeira vez sintetizado em 1912, pela Merck, com o nome de metilsafrilamina (National Institute on Drug Abuse (NIDA) 2017). A sua síntese é mais difícil de executar do que a metanfetamina (Greene *et al.*, 2008).

Primeiramente, a sua função seria apenas como precursor de compostos activos terapêuticos, e não como o próprio composto activo terapêutico.

Só anos mais tarde, foi testado em animais, e examinada a sua toxicologia para determinar a sua possível utilização em humanos.

Começou, então, a ser utilizado para usos clínicos em 1976, depois do químico Shulgin o sintetizar pela primeira vez e descrever como sendo um fármaco psicoactivo. A sua primeira utilização foi como um adjuvante de tratamento psiquiátrico (Capela *et al.* 2009), com o propósito terapêutico de aumentar o estado de alerta, antes de se tornar uma droga na Lista I, devido ao seu elevado potencial de provocar abuso pelos seus consumidores (DEA / Drug Scheduling 2017; Woo and Hanley 2013).

Em relação à sua estrutura química, esta é muito parecida com a metanfetamina e a da mescalina, e também com o consumo deste derivado é facilmente atingida a tolerância, sendo necessária a administração de mais doses.

Pode apresentar-se na forma líquida (óleo incolor e insolúvel em água), em pó, sendo esta e os cristais solúveis em água as formas mais comuns do sal hidrocloridrato (cloreto). Geralmente, as formas ilícitas aparecem sob a forma de comprimidos brancos, não sendo incomum os comprimidos muitas vezes estarem contaminados com outras substâncias, tais como cafeína, metanfetamina, cetamina e efedrina.

Geralmente, é consumido sob a forma de mistura racêmica, sendo a via de administração oral a mais utilizada, embora também se administrar por via nasal, ou IV, sendo esta última a menos recorrida (EMCDDA | 2015; Woo and Hanley 2013).

I.3.2.1 Toxicocinética

A MDMA é mais extensamente metabolizada pela CYP2D6 no fígado do que a anfetamina e a metanfetamina, sendo que uma grande percentagem dos casos de toxicidade que conduziram à morte reportados se deve à falha de metabolização (Woo and Hanley 2013).

Verificou-se, através de estudos *post-mortem* acumulações desta substância nalguns tecidos, como o cérebro e fígado, sendo nestes órgãos em quantidade superior daquela encontrada no plasma, assim como já tinham sido observados para a metanfetamina.

Pode ser metabolizada através de 4 vias: D-metilação, sendo esta a principal, O-desalquilação, que converte a MDMA no seu metabolito, MDA, desaminação e conjugação metil, glicoronado ou sulfato (Carvalho *et al.* 2012).

A O-desalquilação é um processo mais rápido para o enantiómero positivo, se for catalisado pela CYP2D6, caso contrário pode sofrer oxidação espontânea, sendo assim um processo mais demorado.

Em relação ao último processo mencionado, ocorre metabolização da MDMA, formando-se o metabolito N-metil- α -metildopamina, como da MDA, e neste caso forma-se o metabolito N-Me- α -MeDA. Seguidamente, estes metabolitos sofrem metilação através da Catecol O-Metiltransferase (COMT).

Recentemente, ganhou-se conhecimento de uma quinta via de metabolização, a hidroxilação aromática, que transforma a MDMA em compostos muito tóxicos, a hidroxianfetamina e trihidroximetanfetamina.

Como já foi referido, a metabolização é maior, surgindo na urina uma percentagem menor, apenas 20% de quantidade inalterada de MDMA, ao contrário do que sucede com os outros derivados.

A semi-vida de eliminação da MDMA está entre um intervalo de 6h a 9h, e também esta fase da farmacocinética parece ser dose-dependente, sendo que nas primeiras 24h é quando se observa a maior percentagem eliminada na urina. Esta substância também sofre eliminação pelas fezes, suor, saliva, humor vítreo, cabelo e unhas.

A concentração máxima encontrada no plasma, até uma dose de 150 mg, aumenta de forma dose-dependente, sendo que a partir desta quantidade a relação deixa de ser proporcional. Um motivo encontrado para que tal aconteça, poderá ser o facto de, para doses mais baixas, a concentração urinária ser menor, e à medida que a dosagem aumenta há risco de ocorrer toxicidade, pois ocorre saturação das vias metabólicas e pode haver inibição das enzimas de metabolização (Carvalho *et al.* 2012).

Podemos concluir que a toxicocinética da MDMA varia de indivíduo para indivíduo, sendo difícil estabelecer condições padrão, uma vez que existem diferentes polimorfismos genéticos na enzima principal de metabolização desta substância (Greene *et al.*, 2008).

I.3.2.2 Toxicodinâmica

Depois de administrada, começa a fazer efeito ao fim de 30 a 60 minutos, tendo uma duração de efeito entre 3 a 6 horas. O seu efeito atinge o pico máximo aos 90 minutos e tem um tempo de semi-vida entre 12 e 34 horas (Carvalho *et al.* 2012; EMCDDA |2015).

Em relação à anfetamina e metanfetamina, tem maior influência no sistema serotoninérgico, do que no sistema simpaticomimético, apesar de ser estimulante do SNC, e apesar de ser semelhante com a anfetamina no aumento de confiança, os consumidores de MDMA apresentam maior conforto emocional (EMCDDA |2015; (Greene, Kerr, and Braitberg 2008).

Tal como a metanfetamina, também apresenta efeitos fisiológicos simpaticomiméticos, como a elevação da pressão arterial, da frequência cardíaca, o aumento da temperatura corporal, e ansiedade.

Os seus efeitos podem variar desde sintomas considerados de menor gravidade, como por exemplo trismus, taquicardia e bruxismo, até aos mais graves, que podem pôr a vida em perigo. Estes efeitos mais graves incluem hiperpirexia, rabdomiólise, síndrome serotoninérgica, falha hepática, entre outros.

I.3.2.3 Mecanismo de acção

Sendo um derivado da anfetamina tem também a capacidade de aumentar a libertação de serotonina, noradrenalina e em quantidades mais reduzidas de dopamina, que estão armazenadas (Woo and Hanley 2013).

São de notar ligeiras diferenças na afinidade pelos transportadores de neurotransmissores, pois a MDMA tem afinidade preferencial pelo transportador da serotonina, do que pelo transportador da dopamina, logo também é de notar um maior efeito no fluxo de serotonina, quando consumida esta droga (Capela *et al.* 2009; Sulzer *et al.* 2005; Woo and Hanley 2013).

Uma vez que ocorre uma libertação de serotonina em quantidades excessivas do que seria normal, pode ser despoletado o síndrome serotoninérgico, manifestando-se por alterações da consciência, hipertermia, instabilidade autonómica e alteração do tonús muscular (Capela *et al.* 2009).

A serotonina é responsável pelo aumento da excitação e humor, e será por essa razão que os consumidores de MDMA utilizam esta substância para atingir estados de euforia consideráveis.

Este derivado apenas provoca o aumento da concentração de glutamato extracelular no hipocampo, mediada em parte por mecanismos não-neuronais, não interferindo na concentração de glutamato estriatal (Carvalho *et al.* 2012).

I.3.3 Metilfenidato

A estrutura química do metilfenidato é $C_{14}H_{19}NO_2$, muito parecida com a estrutura química da anfetamina.

Este derivado da anfetamina foi a primeira vez sintetizado em laboratório em 1944, pelo químico Leandro Panizzoni. Em 1954 surgiu com o nome comercial de Ritalina, em homenagem à mulher do químico, que se chamava Rita, e foi a primeira pessoa a testar os efeitos cognitivos da substância, enquanto jogava ténis.

Durante alguns anos o metilfenidato só era utilizado em adultos, para casos de cansaço e fadiga, e também quadros depressivos, mas os estudos sobre esta substância continuaram, e em 1961, a FDA americana aprovou a utilização da Ritalina em crianças, provando-se mais tarde em ensaios clínicos controlados que, o comportamento das

crianças com PHDA sob o efeito desta medicação apresentava melhorias significativas todos os dias.

Estes estudos vieram corroborar as descobertas já feitas por Charles Bradley, em que se concluiu que as anfetaminas tinham a capacidade de modificar comportamentos de crianças mais agitadas.

Hoje em dia é considerado o fármaco mais utilizado no tratamento da PHDA, sendo por isso um estimulante psicomotor com acções simpaticomiméticas. No tratamento da narcolepsia também demonstrou ser efectivo, e ainda pode ser utilizado como anti-depressivo, sedação induzida por opióides, controlo da fadiga e recentemente, em pacientes com diferentes tipos de cancro (Broadley 2010; Gong *et al.* 2014)

I.3.3.1 Toxicocinética

O metilfenidato já foi desenvolvido em muitas formulações, uma delas, a formulação de libertação imediata, embora tenha um início de acção rápido, perde o seu efeito em apenas 3 a 4 horas, sendo por isso necessária a toma de várias doses diárias para manter os sintomas controlados. Essa situação pode representar alguns desafios, uma vez que aumenta os picos flutuantes da substância no plasma, aumentando o risco de ocorrerem efeitos adversos (Childress *et al.* 2017). O factor determinante que controla a absorção deste tipo de formulações é o tempo de esvaziamento gástrico (Bolea-Alamanac *et al.* 2014).

As formulações de libertação sustentada de metilfenidato surgiram, então, de forma a colmatar os aspectos mencionados da formulação de libertação imediata, apesar de não ser tão efectiva como a primeira.

Existem ainda, as formulações de libertação prolongada, que mimetizam as várias doses que seriam necessárias nas formulações de libertação imediata, que combinam uma libertação inicial muito rápida, seguida por uma fase prolongada de libertação de fármaco. Neste caso, a duração do efeito é prolongada até 12 horas, apenas tendo o início de acção decorridas 2 horas da toma.

Dependendo da formulação utilizada, assim é diferente a farmacocinética (Childress *et al.* 2017).

Quando se encontra em solução é rapidamente e em grande quantidade absorvido pelo intestino delgado e cólon.

Este estimulante da família das anfetaminas sofre metabolização através de esterificação mediada pelas enzimas intestinais, mais especificamente pela carboxilesterase 1 (hCE-1), que é codificada pela CES 1, transformando-se no seu metabolito inactivo, o ácido ritalínico (Bolea-Alamanac *et al.* 2014; Markowitz and Patrick 2008).

Este processo hidrolítico é considerado estereoespecífico, uma vez que a enzima hCE-1 favorece o isómero *l*-metilfenidato, em prol do *d*-metilfenidato, assim como foi demonstrado em estudos farmacocinéticos que o primeiro isómero só é detectado em pequenas fracções no plasma e o seu tempo de semi-vida muito mais curto, comparando com o segundo enantiómero (Markowitz and Patrick 2008).

Acerca da eliminação, este é rapidamente eliminado na urina sob a forma de ácido ritalínico (ácido acético α -fenilpiperidina), não havendo acumulação, ou esta é bastante reduzida, do composto activo (Bolea-Alamanac *et al.* 2014). Uma pequena parte também excretada nas fezes na forma de metabolitos, em 48 a 96 horas (Markowitz *et al.* 2006).

O tempo de semi-vida da eliminação varia entre 2 e 6 horas (Markowitz and Patrick 2008).

I.3.3.2 Toxicodinâmica

Apresenta-se como uma mistura racémica de dois enantiómeros, o *d*-metilfenidato, sendo este o mais farmacologicamente activo, e o *l*-metilfenidato.

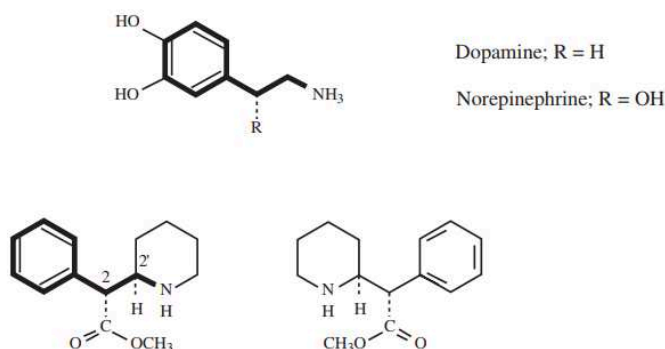


Ilustração 13- Enantiómeros do metilfenidato e as catecolaminas *d*-metilfenidato imitam através do seu farmacógeno comum da fenetilamina; adaptado de (Markowitz *et al.* 2006).

O metilfenidato, apresenta uma toxicodinâmica ligeiramente diferente da anfetamina, no sentido em que actua principalmente na via dopaminérgica, em detrimento da via noradrenérgica, e não de igual forma em ambas.

Diversos estudos demonstraram a segurança do metilfenidato, mas apesar disso alguns efeitos são verificados em alguns casos, como a perda de peso, insónia, cefaleias e dores de estômago, embora a tendência seja diminuir com a continuidade do tratamento. A maioria destes efeitos provocados são dependentes da dose, podendo desaparecer com um ajuste da mesma, ou com a administração de formulações de libertação prolongada. Outros efeitos menos comuns são supressão do crescimento e humor lábil (Briars and Todd 2016; Markowitz and Patrick 2008).

Interações entre fármacos não são muito comuns quando se tratam de anfetaminas, sendo que de todos os seus derivados, o metilfenidato é o que tem menos potencial para tal, uma vez que não é metabolizado pela mesma enzima hepática. No entanto, é preciso tomar alguma atenção na sua administração em combinação com antidepressivos tricíclicos, fenobarbital, fenitoína e warfarina, e com inibidores da monoamina oxidase a sua toma é mesmo contra-indicada (Briars and Todd 2016).

I.3.3.3 Mecanismo de acção

O mecanismo de acção do metilfenidato é similar ao das anfetaminas, e consiste na sua ligação de forma reversível à proteína pré-sináptica, inibindo a recaptação das monoaminas, como a dopamina e noradrenalina, para os neurónios pré-sinápticos, através da inibição dos seus transportadores respectivos (Broadley 2010; Childress et al. 2017; Zimmer 2017). Para além disso, aumenta a libertação de dopamina, armazenada nas vesículas de armazenamento citoplasmáticas pré-sinápticas. Consequentemente, haverá mais disponibilidade de dopamina na fenda sináptica (Sulzer *et al.* 2005).

Apesar de já existirem estudos que comprovem a eficácia do metilfenidato e dos seus efeitos em crianças, ainda deixam algumas perguntas sem resposta, como por exemplo efeitos negativos e positivos que possam ocorrer a longo prazo, o impacto que pode provocar no cérebro, a relação entre a farmacocinética e a farmacodinâmica, etc (Zimmer 2017).

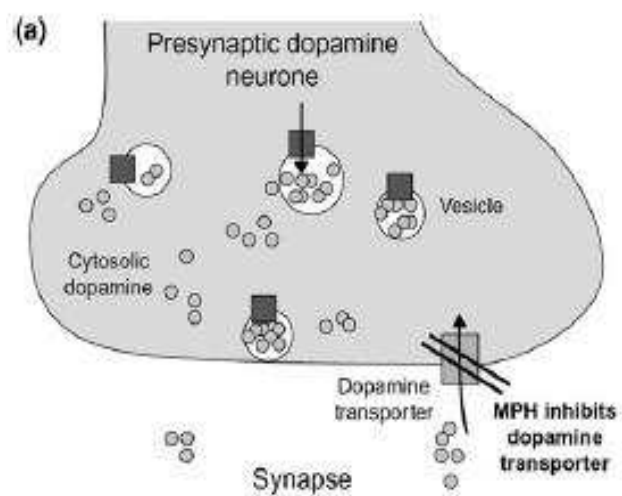


Ilustração 14- Mecanismo de acção do metilfenidato; adaptado (Hodgkins *et al.* 2012)

I.4 Usos terapêuticos e recreacionais das anfetaminas

I.4.1 Usos terapêuticos das anfetaminas e derivados

Desde que se tomou conhecimento do complexo mecanismo de acção das anfetaminas que estas são indicadas, nalguns casos, como substâncias terapêuticas no tratamento de algumas patologias.

As indicações terapêuticas que têm mais destaque são a perturbação da hiperactividade e défice de atenção e a narcolepsia, estando indicadas não só anfetaminas como também os seus derivados (EMCDDA | 2015).

Também na obesidade, quadros depressivos, recuperação pós-AVC e stresse pós-traumático estas substâncias têm mostrado ser bastante úteis.

I.4.1.1 Perturbação de hiperatividade e défice de atenção

Desde muito cedo, na história da medicina, que se tentou entender o que estaria na base do comportamento problemático de algumas crianças, que embora apresentassem potencial para aprender, não conseguiam manter a concentração durante períodos de tempo prolongados. Foi então que, depois de realizados alguns estudos, se chegou à conclusão que se trataria de uma síndrome, designada por perturbação da hiperactividade e défice de atenção (PHDA) (Zimmer 2017).

A PHDA traduz-se, tal como o nome indica, numa desordem neuropsiquiátrica, que apresenta como sintomas inatenção para a maioria dos assuntos, que se relaciona com hiperatividade e impulsividade, variando a intensidade dos mesmos com a idade, género e contexto clínico (Hodgkins et al. 2012; Zimmer 2017).

É considerada uma das doenças neurológicas mais comuns entre crianças e adolescentes, sobretudo em indivíduos do sexo masculino, sendo que a percentagem de prevalência se encontra entre 1 e 5% (Bachmann *et al.* 2017; Hodgkins *et al.* 2012; Lakhan and Kirchgessner 2012; Zimmer 2017). No entanto, esta patologia prolonga-se por toda a vida em 50% dos casos, sendo considerada a desordem, pertencente à área da psiquiatria, mais sobrevalorizada em termos de diagnóstico, sobretudo entre os adultos (Heal *et al.* 2013; Lakhan and Kirchgessner 2012).

Foi descrita na literatura da medicina no início do século 20 e, o pediatra George Still associou pela primeira vez a agitação motora experienciada pelos doentes com a

dificuldade em manter a concentração, fazendo parte da mesma desordem. No entanto, só anos mais tarde, em 1960, é que foi incluída nas classificações psiquiátricas: “International Classification of Diseases” (ICD) e “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” (DSM) (Zimmer 2017).

A sua etiologia é considerada um tanto complexa, por ser multifactorial, uma vez que pode ter como base factores genéticos ou não genéticos, como por exemplo a depleção de neurotransmissão de dopamina ou polimorfismos nos receptores da dopamina (Hodgkins *et al.* 2012; Lakhan and Kirchgessner 2012).

Assim que se faz um diagnóstico torna-se imperativo iniciar o tratamento da PHDA, de forma a ser possível diminuir as consequências no futuro, assim como doenças de maior gravidade, tais como depressão, ansiedade e bipolaridade (Chan, Fogler, and Hammerness 2016; Lakhan and Kirchgessner 2012). Este deve focar-se nos sintomas principais e nas comorbilidades, problemas comportamentais e sociais, e alguma dificuldade de aprendizagem que também possa estar presente (Hodgkins *et al.* 2012).

Dados sugerem que 5% do total da população sofre desta perturbação, atingindo um total de 3 milhões de pacientes na Europa. O seu tratamento implica variados custos, sejam eles directos, como o dinheiro gasto nos medicamentos, ou indirectos, como por exemplo a perda de produtividade, devido às limitações provocadas pela doença, o impacto negativo na família do doente, o aumento da incidência de acidentes, custos associados com a criminalidade e intervenções legais (Heal *et al.* 2013).

O tratamento da PHDA pode seguir por duas vertentes, a farmacológica e o tratamento comportamental, que se baseia em intervenções educacionais, sendo esta última considerada a primeira linha de tratamento recomendada (Hodgkins *et al.* 2012; Lakhan and Kirchgessner 2012).

Estudos multicêntricos demonstraram, realmente, existir um aumento da melhoria dos sintomas nos adolescentes com PDHA que recorrem às anfetaminas como medicação, no entanto é imprescindível o complemento com a terapêutica psicossocial (Chan, Fogler, and Hammerness 2016).

Um dos primeiros estudos de que há registos acerca da PHDA foi efetuado em 1937 pelo psiquiatra Charles Bradley, em crianças internadas numa instituição própria para tratar condições comportamentais. Foi, então, administrado aos pacientes do estudo sulfato de Bazedrina, uma das primeiras anfetaminas sintetizadas, com o intuito de aliviar cefaleias. Decorrida uma semana de tratamento foi possível observar que,

embora a administração de anfetaminas não causasse melhorias nas cefaleias, houve diferenças significativas no comportamento de 15 das 30 crianças abrangidas no estudo, tanto em actividades escolares onde demonstraram mais interesse, como na sua relação social, tendo mais consideração pelos outros, e emocional, por exemplo tornando-se mais calmas e com mais controlo nas suas emoções e acções. Foi também exequível concluir por Bradley que, no dia em que a anfetamina era administrada eram logo notáveis as melhorias, e no dia que era descontinuada, os efeitos também desapareciam (Strohl, 2011).

Foi graças ao trabalho que este psiquiatra desenvolveu que se começaram a prescrever anfetaminas no tratamento da PHDA, que não tinham sido utilizadas neste contexto antes de 1950.

Uma vez que, em doentes com PDHA, existe falta de neurotransmissão de catecolaminas no cérebro, a medicação mais utilizada nos dias de hoje são estimulantes, como o metilfenidato (Concerta e Ritalina) e a *d*-anfetamina (Adderall).

Ambos têm mecanismos de acção semelhantes, tendo apesar disso algumas diferenças. O metilfenidato bloqueia os transportadores de dopamina e noradrelina, aumentando assim a sua concentração no espaço extracelular, e por outro lado a *d*-anfetamina aumenta a libertação de dopamina a partir dos terminais nervosos, servindo-se dos transportadores de dopamina como veículo. O principal alvo é o estriado ventral, pois é a parte do cérebro que está implicada na motivação, e uma vez que a motivação aumenta, conseqüentemente diminui o défice de atenção. O aumento da noradrenalina no córtex pré-frontal e temporal, com a administração de metilfenidato intravenoso, também tem conseqüências no aumento da concentração (Lakhan and Kirchgessner 2012; Zimmer 2017).

Embora o metilfenidato seja considerado um psicoestimulante, com base no seu mecanismo de acção, o efeito terapêutico que causa é o oposto, pois tem a capacidade de acalmar crianças hiperativas, o que até hoje não tem uma explicação plausível (Zimmer 2017).

Estas substâncias existem em formulações tanto de longa como de curta duração, com o objectivo de aumentarem na sinapse as catecolaminas. Em relação às formulações, 32 estudos em crianças comprovaram que termos de eficácia não existe diferença. Apesar disso, as de longa-duração têm a vantagem de reduzir o potencial de abuso e não ser necessária a toma durante o dia, ao passo que as de curta-duração são mais económicas e permitem flexibilidade da dose (Hodgkins *et al.* 2012).

Embora a anfetamina não seja uma cura para a causa dos problemas comportamentais, tem a capacidade de modificar os comportamentos (Strohl 2011).

A primeira anfetamina a ser aprovada no tratamento da PHDA foi a lisdexanfetamina, selectiva da inibição da recaptação de noradrenalina, mas entrou em desuso por não apresentar afinidade para muitos receptores e ser farmacologicamente inactiva, como foi comprovado por ensaios clínicos randomizados em crianças e adolescentes (Heal *et al.* 2013).

A *d*-anfetamina começou, então, a ser estudada por Connell (1966), e este chegou à conclusão que a sua utilização provoca nalguns consumidores quadros de paranóia, o que levou os prescritores a retraírem-se na sua prescrição. Atualmente, com a diminuição do potencial de abuso e a disponibilidade no mercado de mais formulações os médicos voltaram a prescrever este medicamento, ficando no mesmo patamar que o metilfenidato (Hodgkins *et al.* 2012).

Não existe um consenso nas guidelines para a PHDA, diferindo estas dependendo do país em questão (Hodgkins *et al.* 2012). Na Europa, é dada primazia ao metilfenidato, uma vez que a anfetamina não está aprovada por agências regulatórias ou em formulários nacionais, ao contrário da realidade de outros países como o Canadá, Estados Unidos da América e Austrália (Heal *et al.* 2013; Lakhan and Kirchgessner 2012). A razão para que tal aconteça prende-se no facto de, em anos passados, se negar a existência desta perturbação, sendo apenas reconhecida na América. (Hodgkins *et al.* 2012). Hoje em dia 2/3 das crianças americanas estão a tomar medicação para o tratamento da PHDA (Lakhan and Kirchgessner, 2012).

A tendência é uma crescente prevalência de prescrições de medicação, em vários países, principalmente do metilfenidato (Bachmann *et al.* 2017).

I.4.1.2 Narcolepsia

A síndrome narcoléptica ou narcolepsia, tem cronicidade para durar toda a vida, e é definida por um conjunto de sintomas, tais como sono excessivo diário (EDS-excessive day sleep), condição documentada como ataques de sono com duração inferior a 10 minutos, em situações que o individuo deveria estar acordado e em estado de alerta, afectando 20% da população total do mundo, e cataplexia, que é a perda de movimento voluntário desencadeado por emoções ou tendo um começo repentino (Abad and Guilleminault 2017; Ebben 2017; Parkes and Fenton 1973).

Os doentes também podem apresentar outros sintomas como paralisia do sono, a incapacidade de movimentar o corpo durante a transição entre passar de estar a dormir e estar acordado, e ainda, alucinações. As funções cognitivas também sofrem alterações, pois é de notar falta de concentração e dificuldade em pensar, em manter comportamento automático, assim como a visão tem tendência a ficar turva. Em situações mais graves, pode desenvolver-se depressão e ansiedade, tanto em adultos como em crianças.

Habitualmente, é diagnosticada na segunda ou na terceira década da vida dos doentes (Berman *et al.* 2009).

Esta condição é classificada, segundo a Classificação de Perturbações de Sono Internacional em dois tipos: tipo 1, quando a narcolepsia é acompanhada de cataplexia, sendo este o tipo mais prevalente, pois afecta 0,02% a 0,18% da população dos Estados Unidos da América e da Europa, e o tipo 2 quando se trata apenas de narcolepsia (Abad and Guilleminault 2017).

A etiologia desta desordem não é absolutamente certa, podendo dever-se a factores ambientais em combinação com factores genéticos, pois é muitas vezes uma doença familiar (Parkes and Fenton 1973). Sabe-se que existe predisposição genética, pois a presença da narcolepsia está associada ao HLA DQB1 06-02, e alguns estudos feitos sobre esta área detectaram polimorfismos em receptores *loci* de células T (Abad and Guilleminault 2017).

Este facto provoca a morte celular, de cerca de 95%, dos neurónios que produzem hipocretina no hipotálamo. Uma das formas de diagnosticar narcolepsia baseia-se em medir os níveis de hcrt-1 no fluido cerebrospinal, que em caso de ser um diagnóstico positivo se encontraram extremamente (Boddum *et al.* 2016; Ebben 2017).

Embora apenas em 1957, a síndrome narcoléptica tenha adquirido a definição de “periódico e frequente sono que surge durante o dia, e em momentos inapropriados, provocado muitas vezes por monotonia”, já eram utilizadas anfetaminas no tratamento desta patologia desde 1935, sendo este tratamento instaurado por Prinzmetal e Bloomberg. Possivelmente, foi a primeira utilização terapêutica que a anfetamina teve (Ebben 2017; Heal *et al.* 2013; Parkes and Fenton 1973).

Hoje em dia, apesar de já existir conhecimentos sobre esta doença, ainda não se encontrou uma cura, por isso o foco está em reduzir os sintomas, como o EDS, a cataplexia e as alucinações hipnagógicas, e garantir uma melhoria da qualidade de vida

aos doentes, principalmente minimizando as interrupções nocturnas recorrentes com o aparecimento desta patologia, com o objectivo de atingir um ciclo de sono normal.

A terapêutica não farmacológica pode ser muito útil, como por exemplo dormir pequenos intervalos de tempo durante o dia, mas a maioria dos prescritores recorre à terapêutica farmacológica (Ebben 2017).

A terapêutica, principalmente utilizada para aliviar a sonolência que ocorre durante o dia, são os estimulantes, como é o caso da dextroanfetamina, que atua aumentando a transmissão de dopamina e inibindo a recaptção da mesma, e o metilfenidato, que é considerado o medicamento de eleição, dentro das anfetaminas, para esta patologia.

O metilfenidato, introduzido em 1959 e cujo mecanismo de acção é aumentar a libertação de noradrenalina, dopamina e serotonina, mas também tem a capacidade de inibir a recaptção de amins pelo transportador de dopamina, provocando um aumento da concentração sináptica destes neurotransmissores, é a segunda linha no tratamento da narcolepsia (Abad and Guilleminault 2017; Ebben 2017).

Quando são administradas anfetaminas d-isómero, ao invés da mistura racémica com anfetaminas l-isómero, os efeitos observados no sistema nervoso central são potenciados, havendo a possibilidade de ocorrer hipersónia (Abad and Guilleminault 2017). Para além disso, é tido em consideração se a anfetamina l-anfetamina terá qualquer tipo de eficácia (Parkes and Fenton 1973).

A lisdexanfetamina é outra anfetamina que também é utilizada como terapêutica, tendo a vantagem de ser necessária apenas uma toma diária, e os efeitos adversos serem menos severos comparativamente a outros medicamentos.

Outro medicamento que não necessita de tomas diárias, é a MES-anfetamina, pois utiliza grânulos na sua formulação, combinando sais de dextroanfetamina com anfetamina, e desta forma consegue-se obter uma acção prolongada.

A dosagem deve ser aumentada gradualmente, começando pela dosagem mais baixa, devido ao facto de haver probabilidade de se desenvolver tolerância (Ebben 2017).

Consta que compostos anfetamínicos estão atribuídos ao alívio da fadiga, desde há muitos anos, e por isso como terapêutica para a narcolepsia são uma escolha viável, uma vez que têm efeitos directos no córtex e na via subcortical (Abad and Guilleminault 2017).

Os efeitos adversos mais comuns são insónia, perda de apetite e consequentemente perda de peso, cefaleias, irritabilidade, palpitações, hipertensão, hiperpirexia e psicose paranóica (Berman *et al.* 2009; Ebben 2017; Heal *et al.* 2013; Parkes and Fenton 1973).

Apesar de vários estudos indicarem a anfetamina como tratamento para a narcolepsia, e haver evidência que há uma melhoria dos sintomas em 65% a 85% dos pacientes tratados com esta medicação, os efeitos adversos são diversos e o potencial de abuso elevado, razão pela qual só devem ser utilizados em condições especiais e em que sejam estritamente necessários (Abad and Guilleminault 2017; Berman *et al.* 2009).

No entanto, estudos indicam que 50% dos doentes descontinuam o tratamento sem ajuda médica, e por essa razão as taxas de abuso destas substâncias em doentes com narcolepsia não são muito altas (Ebben 2017).

I.4.1.3 Obesidade

A obesidade é considerada a epidemia do século XXI, pois tem demonstrado uma grande incidência em todo o mundo, nos últimos anos.

Em relação à sua fisiopatologia esta é bastante complexa e desencadeada por vários factores, sendo o mais comum a diferença positiva entre o aporte energético, regulado pelo sistema nervoso central, e o gasto energético, regulado pelo metabolismo basal e pela termogénese. Apesar disso, só alguns factores são modificáveis, como a regulação da ingestão e a activação da termogénese no tecido adiposo.

A terapêutica considerada mais convencional para o tratamento da obesidade passa por uma dieta cuidada e a prática de exercício físico. A cirurgia bariátrica, que funciona aumentando a função do tecido adiposo, é apenas ponderada em casos mais graves, e tem a vantagem de apresentador bons resultados na diminuição de comorbilidades associadas à doença e da mortalidade (Bays 2010; Benaiges *et al.* 2017). No entanto, estes métodos podem ter algumas limitações para as quais existe a terapêutica farmacológica, sendo que o ideal é combinar terapêuticas que atinjam diferentes mecanismos de acção, de forma a afectar mais do que um processo fisiológico. O excesso de peso está medicamente justificado, como sendo um importante alvo a combater, pois está comprovado que apenas uma diminuição de 5% do peso pode significar melhorias na resposta do tecido adiposo considerado patogénico para a saúde.

Apenas estão aprovados pela FDA e pela EMA três fármacos para o tratamento da obesidade, e as anfetaminas fazem parte deste reportório, devido à sua capacidade de termogénese.

As anfetaminas já são utilizadas para tratamentos de perda de peso desde 1938, devido ao seu mecanismo de acção que inclui o aumento de actividade de dopamina, noradrenalina e serotonina no sistema nervoso central. Estudos realizados, tanto em animais como em humanos, reportaram que as anfetaminas aumentam o gasto de energia, aumentando o processo de termogénese, e suprimem a taxa metabólica geral do repouso, enquanto aumentam a atividade locomotora.

Embora, ainda existam algumas incertezas acerca do papel das anfetaminas no gasto de energia, algo que já está bastante explícito é que as anfetaminas diminuem as concentrações do neuropéptido Y, aumentam as da opiomelanocortina, e também do neuropéptido anorexigénico que se encontra no hipotálamo, tendo a designação de CART (Bays 2010).

A transcrição regulada por anfetaminas e cocaína (CART) apresenta diversas funções a nível fisiológico, tanto na alimentação, como no stresse e na dependência por substâncias com potencial de abuso (Cho *et al.* 2017).

Devido ao seu elevado potencial de abuso, as anfetaminas cada vez mais têm deixado de ser uma opção para o tratamento da obesidade, embora tenham indicação para isso. Portanto, de forma a alertar os consumidores, geralmente os folhetos informativos dos medicamentos contendo anfetaminas como princípio activo vêm acompanhados de uma caixa preta, para advertir sobre o risco que advêm da sua toma (Bays 2010).

A fentermina, uma amina simpaticomimética com acção similar à das anfetaminas, em combinação com fenfluramina (inibidor selectivo da serotonina), apresentarem em vários estudos perdas de peso, quando administrados a doentes obesos. Mais tarde, a fenfluramina foi retirada do mercado devido à detecção de valvulopatias (Benaiges *et al.* 2017).

A fentermina é o agente anti-obesidade mais comumente prescrito como supressor de apetite, estando indicada para tratamentos de obesidade de curto-prazo, como terapêutica adjuvante de dieta e exercício físico adequados. Existem disponíveis formulações de resina e de cloridrato de fentermina, sendo que esta última formulação é absorvida no tracto gastrointestinal três vezes mais rápido, devido à rápida dissociação que sucede, do que a primeira indicada (Bays 2010).

Atualmente, utiliza-se fentermina em combinação com o topiramato, pois estes dois fármacos demonstraram ter um efeito sinérgico na perda de peso.

Os efeitos adversos mais recorrentes, consequentes da toma destes medicamentos são cefaleias, tonturas, parestesias, insónia e xerostomia (Benaiges *et al.* 2017).

As anfetaminas e outras substâncias farmacêuticas consideradas ilícitas, devido ao seu mecanismo de acção, são muitas vezes detectadas em suplementos dietéticos. Os comprimidos, ditos “naturais” por vezes apresentam na sua constituição anfetaminas, sendo que estas não constam na lista de constituintes do produto. São adicionadas, então, com o propósito de acelerar o metabolismo, e assim a perda de peso, embora seja ilegal a sua utilização discriminada. Torna-se, portanto, importante monitorizar a presença de anfetaminas em comprimidos que servem este propósito, de forma a proteger os seus consumidores (Bezerra *et al.* 2016; Cohen, Travis, and Venhuis 2013).

I.4.1.4 Depressão/ depressão na desordem bipolar

A desordem depressiva é a doença psiquiátrica com maior prevalência, e que contribuiu com uma grande percentagem para o encargo mundial com doenças, devido a dois factores: o declínio da saúde causado pelos sintomas da depressão, e numa fase mais avançada suicídio, cometido por mais de 15% dos doentes com quadros de depressão recorrente. Este problema de saúde pública, para o qual é necessário desde o diagnóstico arranjar acompanhamento e tratamento adequado, uma vez que, segundo a OMS a depressão está classificada como sendo a décima quarta causa de morte ou de dano físico mais comum do mundo (Li *et al.* 2017).

Os estimulantes do SNC, grupo do qual fazem parte as anfetaminas e os seus derivados, como por exemplo o metilfenidato, tal como está descrito em várias *guidelines* internacionais, encontram-se entre as opções de segunda e terceira linha para tratamento dos sintomas da depressão, como por exemplo fadiga, sonolência, e sintomas afectivos, cognitivos e comportamentais (Szmulewicz *et al.* 2017).

Alguns estudos desenvolvidos na área, concluíram que a lisdexanfetamina, outro derivado da anfetamina, também apresentou a redução de sintomas de depressão em participantes a quem já tinha sido administrado escitalopram (anti-depressivo) e não tinham obtido resultados. A diferença entre os efeitos adversos experienciados pelos participantes que receberam lisdexanfetamina e os participantes que receberam placebo

foi de apenas 1%, sendo estes efeitos adversos xerostomia e cefaleias (Giacobbe *et al.* 2017; Trivedi *et al.* 2013).

Para além disso a lisdexanfetamina, pelo facto de ser um pró-farmaco que sofre a transformação para d-AMP no corpo, apresenta menor potencial de abuso comparativamente com outras preparações. Como não inibe o citocromo p450, tem também menos interações com outros fármacos usados para aumentar o efeito sinérgico (Giacobbe *et al.* 2018).

Substâncias como o metilfenidato e lisdexanfetamina, aumentam a neurotransmissão dopaminiérgica através da inibição da recaptção de dopamina, o que provoca o aumento do estado de alerta e de concentração, tendo também influência no humor, através de mecanismos de acção diferentes dos utilizados pelos anti-psicóticos e anti-depressivos.

A desordem bipolar tem uma prevalência estimada em 2,4% entre a população mundial, especialmente entre a população mais jovem, e é causa para o desenvolvimento de deficiências e mortalidade prematura. Os episódios depressivos são predominantes sob os episódios de mania, e os seus sintomas mais comuns são dificuldade de concentração, hipersónia, fadiga e inibição psicomotora.

Os anti-psicóticos utilizados como terapêutica farmacológica desta desordem apresentam vários efeitos adversos a nível emocional, metabólico, cognitivo e motor, enquanto os anti-depressivos ainda não têm uma forte evidência acerca sua eficácia na resolução dos sintomas de depressão (Szmulewicz *et al.* 2017).

Também na depressão da bipolaridade, as anfetaminas, mais especificamente o metilfenidato, mostraram ser eficazes, quando se trata de casos de demência frontotemporal e lesão cerebral traumática (Perugi *et al.* 2017).

I.4.1.5 Recuperação pós-AVC

Há medida que a esperança média de vida da população mundial ganha longevidade, a probabilidade de surgirem mais doenças, devido a inúmeros factores de risco a que as pessoas estão expostas, também aumenta.

O acidente vascular cerebral (AVC) é, segundo a definição recomendada pela OMS, um “comprometimento neurológico focal (ou global) que subitamente ocorre com sintomas persistindo para além de 24 horas, ou levando à morte, com provável

origem vascular”. É considerado, a principal causa de incapacidade e a segunda causa de morte mais comum globalmente, atingindo principalmente adultos e idosos (WHO - World Health Organization, 2015).

Tal como comprovado por alguns estudos em indivíduos com e sem danos no cérebro, este órgão consegue adaptar-se às experiências vivenciadas, experiências estas que podem ser sensoriais e motoras, e que modificam a sua plasticidade.

O primeiro estudo de que há registo acerca da afasia pós-AVC, em que foi administrada a anfetamina como tratamento adjuvante da terapia da fala, remota para o ano de 1970.

A dextro-anfetamina, um derivado da anfetamina, atua como inibidora da recaptção catecolinérgica, e é utilizada na recuperação de pós-AVC há mais de 30 anos. Os principais alvos dos seus efeitos são o procedimento de aprendizagem, que é acelerado depois da administração de anfetaminas, e melhorias a nível motor.

Apenas uma dose de dextro-anfetamina é suficiente para acelerar a recuperação motora em ratos aos quais foi provocado um AVC, como foi provado em estudos que comparavam esta anfetamina com outros fármacos e placebo.

Apesar disto, os efeitos da anfetamina não se aplicam em todos os comportamentos ou em todos os locais onde ocorre a lesão, e existem algumas discrepâncias entre os resultados obtidos em animais e os resultados obtidos em humanos.

Também os efeitos do metilfenidato, outro derivado anfetamínico, foram estudados e comparados com benzodiazepinas. Na maioria dos estudos, o grupo a que foi administrado anfetaminas passado apenas 1 semana já demonstrava algumas melhorias a nível da linguagem, afectada pelo AVC (Walker-Batson 2013).

I.4.1.6 Transtorno de stresse pós-traumático

Este transtorno psiquiátrico aparece na sequência de um acontecimento traumático, que pode ser imaginário ou real sendo a causa para desenvolvimento de um trauma pelo individuo, o que pode implicar perda do controlo físico e psicológico. Consequentemente, são alterados os níveis normais neuroquímicos, das funções cognitivas, emocionais e comportamentais.

O cérebro humano, numa tentativa de se adaptar às novas experiências vivenciadas, destrutura os gerenciadores cognitivo-comportamentais (Garcia de Oliveira Soares and Silva de Lima 2003).

Recentemente estudos controlados, como o objectivo de aferir qual o efeito terapêutico do SR-MDMA comprovaram que, com apenas duas sessões de psicoterapia, cerca de 83% dos pacientes aos quais foi administrada esta substância, demonstraram melhorias na redução de sintomas da desordem de stresse pós-traumático (PTSD) (Curry *et al.* 2017).

A taxa de resistência ao tratamento convencional desta desordem é bastante alta, e por essa razão a psicoterapia assistida por MDMA, apesar de a sua administração não estar completamente livre de riscos, os efeitos adversos são muito mais reduzidos, uma vez que não é necessária administração diária. Para além disso, tem um equilíbrio risco-benefício suficientemente satisfatório (Doblin *et al.* 2014).

I.4.2 Uso recreacional das anfetaminas e derivados

A anfetamina, também conhecida por “speed”, é uma das drogas mais utilizada para fins recreacionais, devido ao facto de proporcionar aos seus consumidores a sensação de euforia, causada pela libertação de dopamina no cérebro (Blanckaert, Durme, and Maudens 2013).

O termo “uso ilícito” é frequentemente utilizado como referência ao uso de substâncias, como os estimulantes psicoterapêuticos (anfetaminas e derivados), para as quais os seus consumidores não possuem uma prescrição médica, ou a prescrição que adquiriram é apenas para um curto período de tempo, e o uso é prolongado por um período de tempo maior.

Os principais motivos para a toma de anfetaminas, tirando o aumento da prestação escolar, baseiam-se na melhoria do desempenho em desportos e actividades físicas, o aumento do efeito de álcool e outras substâncias em ambientes de socialização, e a perda de peso, embora já existam formulações lícitas para esse fim. Para além dessas razões, também pode ser tomado apenas por uma questão de curiosidade em experimentar situações novas (Majori *et al.* 2017).

I.4.2.1 Desporto

Seria de esperar que atletas, principalmente os de alta competição, não se associariam com o consumo de drogas, mas nalguns casos isso não se verifica. Foram,

então, desenvolvidos alguns estudos de forma a se entender o porquê, nos quais se verificou que dependendo do tipo de desporto praticado, também varia o tipo de substâncias consumidas.

Apesar de ser estritamente proibida a ingestão de substâncias psicoestimulantes, também conhecidas como *doping*, os atletas utilizam-nas com o propósito de melhorar a sua prestação nas provas, a nível físico e psicológico (Angoorani *et al.* 2012; Bezerra *et al.* 2016).

As anfetaminas, tal como uma investigação epidemiológica conclui, são mais utilizadas em atletas, ou pessoas que estejam ligadas a algum tipo de atividade física, do que as que não estão associadas ao mundo do desporto.

A razão para que tal aconteça, prende-se no facto das anfetaminas conseguirem disfarçar a sensação de fadiga muscular, tornando o seu consumo a longo prazo prejudicial para os atletas, especialmente daqueles que praticam actividades anaeróbicas e acreditam que as anfetaminas conseguem prolongar o seu metabolismo anaeróbico.

Os resultados de um estudo acerca de “body builders”, reproduzido no Irão e que envolveu a participação de 846 pessoas, demonstraram que, o facto de serem casados, praticarem exercício físico para aumentar a auto-estima, ou mesmo a performance no desporto são factores que diminuem o risco de ocorrer abuso de anfetaminas. Por outro lado, a presença de factores como ter qualificações universitárias, tomar esteróides ou manter a prática desportiva com o único objectivo de manter a forma física tinham o efeito contrário. O presente estudo demonstrou ser bastante representativo da realidade, uma vez que não há controlo de *doping* nesta modalidade (Angoorani *et al.* 2012).

O análogo da metanfetamina, (N, α -DEPEA) foi detectado, recentemente, em testes de urina de vários atletas, o que os fez serem desqualificados de competições. Os atletas afirmam que não tinham conhecimento da presença deste derivado de anfetamina no organismo, pois estava mascarado em suplementos, denominados “Craze”.

Estes suplementos contêm na sua constituição extracto de orquídea, que por sua vez contêm feniletilaminas, e por essa razão são considerados estimulantes e, utilizados antes da prática de exercício físico (Cohen, Travis, and Venhuis 2013).

I.4.2.2 Desempenho acadêmico

Como já foi referido, anteriormente, as anfetaminas melhoram as funções cognitivas pois, aumentam os níveis de atenção, vigilância, concentração e memória. Por essa razão, são dadas pelo nome de *smart drugs*, por interferirem com as funções do cérebro.

Apesar de serem prescritas em várias doenças, estas substâncias também podem incorrer em mau uso, sendo o principal alvo os estudantes universitários, devido ao facto de serem utilizadas para atingir um melhor desempenho escolar e, também sucesso a nível pessoal.

Uma estimativa de vários estudos concluiu que existe uma incidência de 4-14% de uso ilícito de medicação estimulante, onde se incluem as anfetaminas, entre os estudantes universitários, sendo que esta percentagem é o dobro da prevalência do uso de estimulantes prescritos (Hartung *et al.* 2013).

Foi possível, através do teste de Fischer, entender que existe correlação entre uma fraca educação familiar e o uso de anfetaminas.

O problema baseia-se no facto de, caso o uso seja excessivo e prolongado, poder levar ao abuso destas substâncias. Um estudo, conduzido nos Estados Unidos da América, detectou que a prescrição de estimulantes *off label* tem uma prevalência entre 5% e 35% em jovens adultos e adolescentes, e comparou com dados da Europa, em que a prevalência é muito inferior, atingindo valores entre 0,78% para a Alemanha, até 6,2% na Suíça.

Como factores de risco, os que se destacam são a etnia caucasiana, fraco desempenho escolar, baixa auto-estima e ter diagnóstico de PHDA. Também foi testado que o sexo masculino, com experiência em drogas, tem mais propensão para desenvolver um vício em anfetaminas.

Já a publicidade relacionada com fármacos de prescrição obrigatória representa um factor de risco ambiental, uma vez que aumenta a sua exposição a possíveis consumidores.

O principal motivo que foi apurado para se tomar anfetaminas, a nível académico, são o aumento da performance, visto possibilitarem extra concentração, por exemplo em épocas de exames (Majori *et al.* 2017).

Com o aumento das prescrições de medicação para o tratamento da PHDA, esta medicação ficou mais disponível pelos estudantes. Consequentemente, conduziu a um

crescente mau uso das anfetaminas, por estudantes a quem não foi diagnosticado PHDA, que maioritariamente as utilizam para fins académicos, como melhorar a concentração e desempenho cognitivo (Weyandt *et al.* 2013).

Um estudo realizado com estudantes de licenciatura e mestrado, recorrendo à utilização de questionários de escolha múltipla, teve como objectivo apurar qual o uso de estimulantes, nomeadamente anfetaminas e metilfenidato, por partes destes indivíduos. Para tal, tomou em consideração as características sociodemográficas, como idade, sexo, nacionalidade e ocupação, alguns dados sobre os pais, e o desempenho escolar. Outro dado que foi recolhido foi o estado psicológico e físico do pós-uso destes estimulantes, e também se apresentaram algum efeito adverso.

O estudo, com uma amostragem de 899 estudantes, teve como conclusão que, 11,3% dos estudantes consomem os estimulantes mencionados anteriormente, sendo que destes uma percentagem de 79,4 não possui prescrição médica (Majori *et al.* 2017).

É de salientar outro estudo, no qual participou uma professora do ISCSEM, no qual foi testado o uso de medicação para aumentar a *performance* em jovens adultos (idades compreendidas entre 18 e 29 anos), sendo que parte da amostra eram estudantes universitários e outra parte trabalhadores. O estudo foi efectuado por meio de um inquérito anónimo e autoadministrado. Foi possível concluir que o consumo de fármacos ou, mesmo substâncias naturais, com a finalidade de aumentar o desempenho pessoal é um fenómeno emergente, sendo que no estudo em questão a maior parte dos indivíduos consumisse Ritalina para realizar provas escolares, e uma percentagem menor para obter concentração para estudar (Pegado *et al.* 2010; Raposo 2016).

Uma solução passível de ser implementada, com o propósito de prevenir o abuso do consumo destas substâncias estimulantes, como é o caso das anfetaminas, baseia-se num programa educacional de saúde, mas também combinar farmacoterapia com psicoterapia, de forma a evitar sintomas típicos de dependência de substâncias que podem surgir a longo prazo (Majori *et al.* 2017).

I.4.2.3 Terrorismo

As anfetaminas, apesar de serem utilizadas para alguns fins terapêuticos, em que possam marcar uma diferença positiva no quotidiano das pessoas, por outro lado também podem ser utilizadas para causar destruição.

Devido à facilidade em produzir e vender, a fenetilina, um derivado das anfetaminas, também comercializada pelo nome de Captagon, Biocapton e Fitton, existe sob a forma de comprimidos e pó, e é considerada a droga de eleição dos terroristas, tendo uma prevalência de consumo de 40% na Arabia Saudita (AL-Imam *et al.* 2017).

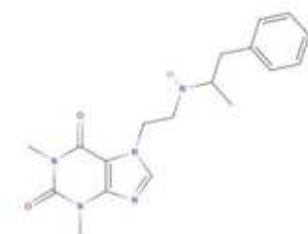


Ilustração 15- Estrutura química da fenetilina (adaptado de: AL-Imam *et al.* 2017).

Esta substância provoca o aumento de estado de alerta, de sensação de invencibilidade e de mais energia, aumentando a violência. Para além disso, pode provocar alucinações, e reduzir a necessidade de dormir e comer, oferecendo aos seus consumidores a vantagem de poderem operar em longas missões (AL-Imam *et al.* 2017; Van Hout and Wells 2016).

A razão para que tal aconteça baseia-se no facto de, a fenetilina ser um pró-fármaco e, quando é metabolizada no fígado, transforma-se em anfetamina e teofilina, uma xantina que aumenta a contractilidade cardíaca e aumenta o fluxo de sangue no cérebro e pulmões, utilizada em monoterapia maioritariamente no tratamento de condições pulmonares.

Este derivado anfetamínico começou por ser prescrito, em 1961, para fins terapêuticos, como PHDA, narcolepsia e depressão, tendo a vantagem de, ao contrário de outras anfetaminas, não aumentar a pressão arterial.

Em 1986 a sua produção foi estritamente proibida, por já não ter um uso médico, apesar de não existirem tantos relatos de efeitos adversos comparativamente com outras anfetaminas (Van Hout and Wells 2016).

No entanto, a sua presença no mercado negro manteve-se, e os seus consumidores são maioritariamente terroristas pertencentes ao Estado Islâmico e outros grupos militantes. Já foi provado por testes forenses que, muitos dos terroristas envolvidos nos atentados, como por exemplo o atentado de Paris em 2015, estariam sob o efeito destas

substâncias (Identification and Assessment of New Psychoactive Substances: A European Network 2016).

É importante referir que a Al-Qaeda aderiu à lei islâmica, que defende que os muçulmanos se devem abster, sob quaisquer condições, de beber álcool e tomar drogas, à excepção das que estejam indicadas como terapêuticas. Apesar disso, os grupos terroristas tornaram-se selectivos no que concerne a esta lei, justificando o seu uso com uma causa maior.

Este é um dos problemas da actualidade com mais destaque, uma vez que o conflito na Síria já vitimou mais de 200 000 pessoas e deixou desalojadas outros 12 milhões, nos últimos 5 anos.

Em 2013 foram apreendidos mais de 12.3 milhões de comprimidos de Captagon, na fronteira da Síria, e nos anos que se seguiram as apreensões foram sempre de quantidades maiores (Van Hout and Wells 2016).

I.5 Identificação e avaliação de novas substâncias psicoativas- Projeto Europeu

Apesar de se ter observado uma estabilização do consumo de substâncias controladas pela Convenção da Nações Unidas, recentemente novas substâncias produzidas sinteticamente têm emergido no mercado, e a uma velocidade estonteante.

O projecto “NPS Euronet” consiste numa abordagem química, analítica, toxicológica e epidemiológica, com o intuito de melhorar a capacidade de identificar e avaliar as novas substâncias psicoactivas (NSP), que principalmente existem na Europa, e das quais fazem parte as anfetaminas.

As novas substâncias psicoactivas têm muita procura devido ao facto de apresentarem os mesmos efeitos das drogas controladas, e terem a vantagem para os seus consumidores de não estarem sujeitas a medidas de controlo, podendo ser comercializadas de forma legal. No entanto, as NPS representam, cada vez mais, um problema, pois estão largamente disponíveis e conseqüentemente, o seu consumo pode ser abusivo. Uma medida para reduzir esta situação passa pela implementação de disposições legais.

Com a implementação deste projecto pretende-se que as decisões tomadas no acto da prescrição de substâncias psicoactivas atentadas como potencialmente prejudiciais para a saúde, em caso de toxicidade, sejam mais ponderadas, uma vez que será possível colocá-las sobre o controlo da União Europeia. Pretende-se, ainda, que haja disseminação dos resultados, através de formações e visitas de intercâmbio de estudantes e investigadores acerca deste assunto.

Existem várias partes interessadas que poderão beneficiar com os resultados deste projecto, tais como os membros da Comissão Europeia e da EMCCDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction), que necessitam ter informações precisas para a tomada de decisões políticas, cientistas e outros profissionais que trabalham na área das drogas, o público em geral, os *media* que podem ser uma fonte para informar a população sobre a situação atual da droga tanto nacional como internacional.

Para além disso, também se pretende investigar o comportamento do consumidor, procedendo a uma comparação entre os consumidores das drogas ditas tradicionais e destas NPS, e o padrão no uso destas substâncias, promovendo uma atitude mais responsável e de alerta em relação aos riscos a que ficam sujeitos.

Os métodos analíticos e epidemiológicos utilizados neste projecto são considerados inovadores, e é fundamental recorrer-se a uma avaliação do risco, de forma a melhorar não só a identificação destas substâncias, como o seu risco inerente, e ainda, estimar qual a prevalência e, nalguns casos o padrão, do uso por grupos específicos e na população no geral.

A metodologia principal utilizada é baseada na triangulação de metodologias de química analítica integradas, juntamente com uma abordagem epidemiológica, e uma avaliação de risco com estudos *in vitro*, *in vivo* e *in silico*. A abordagem epidemiológica conta com a descrição da difusão das substâncias mencionadas e da existência de um padrão no consumo, ao passo que a química analítica se foca na epidemiologia baseada nas águas residuais de diversas cidades europeias (algumas portuguesas), amostras de urina de serviços de urgência hospitalar e recolhidas durante festivais de música na Noruega, Itália e Portugal.

Podemos dividir a metodologia em 3 partes principais, sendo estas:

1- A identificação, caracterização e selecção das novas substâncias psicoactivas. Para tal recorre-se à lista das NSP da EMCDDA, complementando-se essa informação com pesquisa bibliográfica, e ainda, com análises químicas qualitativas das águas residuais de sistemas de esgoto urbano e festivais de música, e amostras de urina, recolhidas de hospitais e serviços de urgência, ou provenientes de doadores participantes em festivais de música, usando para isso urinóis portáteis. Aproveita-se esta fase de recolha de amostras para fazer um levantamento da percepção que os participantes no estudo têm do consumo destas substâncias, para além de outros dados, tais como as suas preferências musicais, demografia e o consumo de outras substâncias legais. A análise referida será realizada por meio de espectrometria de massa de alta resolução híbrida (HRMS) e com cromatografia líquida (HPLC), onde se irá fazer a pesquisa nas amostras que são tidas como suspeitas, os compostos NSP descritos na literatura e os seus metabolitos. Estas amostras suspeitas são comparadas com amostras não suspeitas, de forma a aumentar a identificação de substâncias, sendo possível a descoberta de compostos até à data desconhecidos, e tornando-se também uma adição à lista de NSP. Também é necessário proceder-se à pesquisa de grupos-alvo e subgrupos de indivíduos, tendo como objetivo a inclusão de 3000 indivíduos, para ser considerada uma amostra significativa. Por último, são

identificados os metabolitos específicos e os produtos de transformação resultantes desses metabolitos, como por exemplo os canabinóides sintéticos. Nesta fase do processo, pode-se utilizar modelos *in silico*, uma vez que têm a capacidade de prever quais são os metabolitos de uma substância e modelos *in vitro* utilizando enzimas hepáticas, proceder à pesquisa dos fragmentos existentes em comum para reconstruir o padrão metabólico, ou ainda, realizar estudos farmacocinéticos.

2- Avaliação do risco inerente às NSP. Para determinar qual o risco que está associado às NSP, pode recorrer-se a ensaios *in vitro*, nos quais se utiliza culturas primárias de neurónios presentes no hipocampo do embrião de ratos, e microglia isolada de cães com 2 dias vida, para avaliar as propriedades neurotóxicas da NSP. Nestes dois tipos de células são, então, testadas as propriedades dinâmicas das mitocôndrias e a morfologia celular e a viabilidade celular. É realizado um estudo, de forma a complementar os mencionados atrás, num modelo de fermento, que avalia a possibilidade de ocorrer impacto toxicológico no crescimento cinético, ensaios pontuais, unidades formadores de colónias (CFU) e padrões de expressão proteica. Os estudos *in vivo* baseiam-se em baterias de observação funcionais, determinação dos efeitos na função motora e cognitiva, grau de habituação e condicionamento, e para isso recorre-se a amostras de tecido cortical e do hipocampo de ratos, onde é possível de se observar a existência de alterações histopatológicas, como por exemplo neurodegeneração e alterações sinápticas em proteínas pré e pós-sinápticas.

3- Sintetização das novas substâncias psicoativas e metabolitos. A análise química quantitativa das amostras de águas residuais e de urina recolhidas, utilizando HPLC e espectrometria de massa ou em alternativa, HRMS, é direcionada para a pesquisa destas NSP e dos seus metabolitos, que foram seleccionados nas fases anteriores, e em caso de necessidade segue-se a sua sintetização. Em relação à recolha das amostras de águas residuais, esta é recolhida em mais de 20 países europeus, e as amostras de urina são recolhidas em Portugal e na Noruega.

Este projecto, financiado pela Comissão Europeia, conta com a colaboração de diversos centros de pesquisa sediados em Portugal, Itália, Noruega e Espanha, e de algumas universidades, como é o caso do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas

Moniz, que por sua vez conta com a contribuição do orientador da presente monografia e do Prof. Alexandre Quintas e colaboradores (new psychoactive substances project results 2017).

Como é passível de ser observado as anfetaminas, assim como outras substâncias abrangidas pelo mesmo controlo, são continuamente estudadas, não só em Portugal como noutros países, sendo do interesse geral que, ao se proceder à análise da relação risco-benefício, se tenha mais conhecimento dos riscos a que os seus consumidores estão sujeitos e se tomem decisões mais ponderadas.

III. Conclusão

As anfetaminas são aminas simpaticomiméticas não-catecolaminas, que fazem parte dos estimulantes do tipo-anfetamina (ATS), e atuam libertando monoaminas dos terminais nervosos no cérebro, provocando efeitos comportamentais e a outros níveis, como efeitos mentais, especialmente no sistema nervoso central, através da mimetização de neurotransmissores como a dopamina, a noradrelina, entre outros.

Visto que as anfetaminas procedem à estimulação adrenérgica central e periférica, são reconhecidas pelos seus efeitos estimulantes, eufóricos, anorexigénicos e alucinogénios, e por essa razão, desde que o seu mecanismo de acção é conhecido que têm sido exponencialmente consumidas, sendo hoje em dia uma das classes de psicotrópicos com mais utilização mundialmente.

Em Portugal, as anfetaminas não têm um lugar de destaque, encontra-se em quinto lugar no *ranking* de drogas consumidas, embora contribuía para a média europeia, em que a segunda substância ilegal mais consumida, geralmente, é uma droga sintética, possivelmente devido ao facto da produção de anfetamina estar concentrada na Europa. Normalmente, o consumo entre a população geral é relativamente baixo, e é especialmente nas faixas etárias mais jovens que este valor tende a aumentar.

No entanto, os derivados de anfetamina, nomeadamente a metanfetamina e a metilenedioximetanfetamina, são mais facilmente consideradas substâncias de uso recreacional, do que propriamente a anfetamina, razão que se atribui ao facto de terem um alto potencial de abuso e dependência.

Era de esperar que tais substâncias apenas fossem consumidas em ambientes de festa e diversão, e portanto, apenas quem participa nas chamadas “raves” tivesse problemas de dependência, mas actualmente tal não se verifica, podendo-se constatar uma grande dependência por parte de estudantes universitários que necessitam do uso destas substâncias para aumentarem a sua concentração, especialmente, em épocas de exames.

Também entre atletas, se verificou o uso de anfetaminas de forma ilegal, com o objetivo de melhorar a sua *performance*, mas conseqüentemente, acarreta conseqüências graves a níveis físicos e, a possibilidade de desqualificação.

Outro tema que tem sido debatido recentemente, é o uso de anfetaminas por parte de terroristas envolvidos nos ataques que têm dizimado milhares de pessoas. Apesar de,

as anfetaminas serem substâncias conhecidas por melhorar características do ser humano, por outro lado a alteração das capacidades, como o bloqueio da sensação de medo e dor, pode ser utilizada para prejudicar terceiros, sendo actualmente a droga mais popular entre os terroristas por essa razão.

Apesar disto, através da análise dos artigos referenciados, acerca dos usos terapêuticos das anfetaminas, é possível constatar que estas têm cada vez mais conquistado um lugar nas *guidelines* para várias patologias.

Na PHDA, as melhorias dos sintomas com o uso de anfetaminas são significativas, existindo uma panóplia de formulações, embora o mecanismo de acção seja semelhante. O fármaco mais utilizado é o metilfenidato, que embora seja um psicoestimulante, apresenta efeitos calmantes, principalmente em crianças muito agitadas e com falta de concentração.

Na narcolepsia também tem um papel activo no alívio da sonolência. Há muitos anos atrás as anfetaminas começaram a ser utilizadas com o propósito de aliviar a fadiga, seja em situações de guerra como de viagens de longo curso. Hoje em dia, a sua utilização tem uma indicação mais terapêutica, como no caso desta patologia, mas o mecanismo de acção é semelhante. No entanto, é necessário observar o aparecimento de efeitos *rebound*, que neste caso seriam insónias.

No controlo da obesidade exógena, embora não sejam muito utilizadas, em comparação com as indicações terapêuticas anteriores, sabe-se que são uma escolha viável devido ao seu efeito anorexigénio. Apesar de existirem formulações para este propósito, sujeitas a prescrição médica, ainda são apreendidos alguns comprimidos, acompanhados de *marketing* que alega que estes ajudam na perda de peso, contendo na sua constituição misturas de anfetaminas.

Recentemente, novas indicações terapêuticas para o uso de anfetaminas têm surgido. Um desses exemplos é como tratamento adjuvante da depressão e episódios depressivos na desordem bipolar, pelo facto das anfetaminas aumentarem a neurotransmissão dopaminérgica, inibindo a recaptção do neurotransmissor em questão.

Na recuperação de acidentes vasculares cerebrais as anfetaminas também têm demonstrado resultados, principalmente no processo de aprendizagem e melhorias a nível motor.

Por último, foram apresentados na presente monografia, estudos que defendem a redução de sintomas no stresse pós-traumático, não sendo necessárias muitas tomas de anfetamina.

IV. Referências bibliográficas

- Abad, Vivien C, and Christian Guilleminault. 2017. “New Developments in the Management of Narcolepsy.” : 39–57.
- AL-Imam, Ahmed et al. 2017. “Captagon: Use and Trade in the Middle East.” *Human Psychopharmacology* 32(3): 1–8.
- Amaral, Ana Sofia, and Maria Inês Guimarães. 2012. “Manifestações Oraís Do Uso de Metanfetaminas.” *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentaria e Cirurgia Maxilofacial* 53(3): 175–80.
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1646289012000519> (April 16, 2017).
- Andreu, Victoria et al. 1998. “Ecstasy: A Common Cause of Severe Acute Hepatotoxicity.” *Journal of Hepatology* 29(3): 394–97.
- Angoorani, Hooman et al. 2012. “Amphetamine Use and Its Associated Factors in Body Builders: A Study from Tehran, Iran.” *Archives of Medical Science* 8(2): 362–67.
- Bachmann, Christian J. et al. 2017. “Trends in ADHD Medication Use in Children and Adolescents in Five Western Countries, 2005–2012.” *European Neuropsychopharmacology*.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X17301840> (April 16, 2017).
- Bays, Harold. 2010. “Phentermine, Topiramate and Their Combination for the Treatment of Adiposopathy (‘sick Fat’) and Metabolic Disease.” *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 8(12): 1777–1801.
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/erc.10.125>.
- Benaiges, David et al. 2017. “Pasado, Presente Y Futuro de La Farmacoterapia Para La Obesidad.” *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* (xx).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28935287> <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0214916817300852>.
- Berman, Steven M, Ronald Kuczenski, James T Mccracken, and Edythe D London. 2009. “Potential Adverse Effects of Amphetamine Treatment on Brain and Behavior: A Review.” *Mol Psychiatry* 14(2): 123–42.
- Bezerra, Vagner, Daniela Daniel, Melina Singh, and Claudimir Lucio. 2016. “Amphetamine and Derivatives in Natural Weight Loss Pills and Dietary Supplements by Capillary Electrophoresis-Tandem Mass Spectrometry Running

- Title : Amphetamine and Derivatives in Products for Weight Loss by Capillary Electrophoresis-Tandem Mass Spectro.” *Journal of Chromatography B*.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.10.019>.
- Blanckaert, P, F Van Durme, and K Maudens. 2013. “Journal of Psychopharmacology.” (June).
- Boddum, Kim, Mathias Hvidtfelt Hansen, Poul Jørgen Jennum, and Birgitte Rahbek Kornum. 2016. “Cerebrospinal Fluid Hypocretin-1 (Orexin-a) Level Fluctuates with Season and Correlates with Day Length.” *PLoS ONE* 11(3): 1–13.
- Bolea-Alamanac, Blanca M. et al. 2014. “Methylphenidate Use in Pregnancy and Lactation: A Systematic Review of Evidence.” *British Journal of Clinical Pharmacology* 77(1): 96–101.
- Briars, Leslie, and Timothy Todd. 2016. “A Review of Pharmacological Management of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.” *J Pediatr Pharmacol Ther* 21(33): 192–206.
- Broadley, Kenneth J. 2010. “Pharmacology & Therapeutics The Vascular Effects of Trace Amines and Amphetamines.” *Pharmacology and Therapeutics* 125(3): 363–75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.11.005>.
- Calipari, Erin S, and Mark J Ferris. 2013. “Amphetamine Mechanisms and Actions at the Dopamine Terminal Revisited.” *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 33(21): 8923–25. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3753078&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Campbell, Garland A., and Mitchell H. Rosner. 2008. “The Agony of Ecstasy: MDMA (3,4-Methylenedioxymethamphetamine) and the Kidney.” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 3(6): 1852–60.
- Capela, Jo??o Paulo et al. 2009. “Molecular and Cellular Mechanisms of Ecstasy-Induced Neurotoxicity: An Overview.” *Molecular Neurobiology* 39(3): 210–71.
- Carvalho, Márcia et al. 2012. “Toxicity of Amphetamines: An Update.” *Archives of Toxicology* 86(8): 1167–1231.
- Chan, Eugenia, Jason M. Fogler, and Paul G. Hammerness. 2016. “Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adolescents.” *Jama* 315(18): 1997. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.5453>.
- Childress, Ann et al. 2017. “Single-Dose Pharmacokinetics of HLD200, a Delayed-Release and Extended-Release Methylphenidate Formulation, in Healthy Adults

- and in Adolescents and Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.” *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* XX(Xx): cap.2017.0044. <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/cap.2017.0044>.
- Cho, Bo Ram et al. 2017. “Cocaine Inhibits Leptin-Induced Increase of the Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript Peptide in the Nucleus Accumbens in Rats.” *NeuroReport* 28(11): 701–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28614180><http://Insights.ovid.com/crossref?an=00001756-201708020-00004>.
- Cohen, Pieter A, C Travis, and Bastiaan J Venhuis. 2013. “A Methamphetamine Analog (N , α -Diethyl- Phenylethylamine) Identified in a Mainstream Dietary Supplement.” (October): 2013–15.
- Curry, Daniel W et al. 2017. “Separating the Agony from Ecstasy: R(-)-3,4-Methylenedioxymethamphetamine Has Prosocial and Therapeutic-like Effects without Signs of Neurotoxicity in Mice.” *Neuropharmacology*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28993129>.
- “DEA / Drug Scheduling.” [Consultado em 4 de Julho de 2017] Disponível em <https://www.dea.gov/druginfo/ds.shtml>.
- Dias Da Silva, Diana, Helena Carmo, Adam Lynch, and Elisabete Silva. 2013. “An Insight into the Hepatocellular Death Induced by Amphetamines, Individually and in Combination: The Involvement of Necrosis and Apoptosis.” *Archives of Toxicology* 87(12): 2165–85.
- Ebben, Matthew R. 2017. “Nonpharmacologic Management of Excessive Daytime Sleepiness.” *Sleep Medicine Clinics* 12(3): 479–87. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.03.019>.
- “EMCDDA | Amphetamine Profile (Chemistry, Effects, Other Names, Synthesis, Precursors, Mode of Use, Pharmacology, Typical Purities, Control Status).” 2015. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/amphetamine> (September 30, 2017).
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. 2015. *Relatório Europeu Sobre Drogas*. [Consultado em 15 de Agosto de 2017] Disponível em http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4541/TDAT17001PTN.pdf_en
- Fleckenstein, Annette E. et al. 2007. “New Insights into the Mechanism of Action of Amphetamines.” *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 47(1): 681–98.

- <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105140>.
- Garcia de Oliveira Soares, Bernardo, and Maurício Silva de Lima. 2003. “Estresse Pós-Traumático: Uma Abordagem Baseada Em Evidências.” *Revista Brasileira de Psiquiatria* 25(SUPPL. 1): 62–66.
- Garg, Apurva. 2014. “A Review of the Systemic Adverse Effects of Areca Nut or Betel Nut.” 35(1): 3–9.
- Giacobbe, Peter et al. 2017. “Efficacy and Tolerability of Lisdexamfetamine as an Antidepressant Augmentation Strategy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.” *Journal of Affective Disorders* 226: 294–300. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032717302823>.
- “Global Smart Spaces.” 2000.
- Gong, Shun et al. 2014. “Effect of Methylphenidate in Patients with Cancer-Related Fatigue: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *PLoS ONE* 9(1): 1–8.
- Grandy, David K. 2009. “NIH Public Access.” 116(3): 355–90.
- Green, a Richard et al. 2003. “The Pharmacology and Clinical Pharmacology of 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA , ‘ Ecstasy ’).” *Pharmacologic Reviews* 55(3): 463–508.
- Greene, Shaun L, Fergus Kerr, and George Braitberg. 2008. “Review Article: Amphetamines and Related Drugs of Abuse.” *Emergency Medicine Australasia* 20(5): 391–402. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1742-6723.2008.01114.x>.
- Haile. 2009. “Pharmacogenetic Treatments for Drug Addiction.” *American Journal Drug Alcohol Abuse* 35(3): 161–77.
- Hall, A. P., and J. A. Henry. 2006. “Acute Toxic Effects of ‘Ecstasy’ (MDMA) and Related Compounds: Overview of Pathophysiology and Clinical Management.” *British Journal of Anaesthesia* 96(6): 678–85. <https://academic.oup.com/bja/article-lookup/doi/10.1093/bja/ael078> (November 1, 2017).
- Hartung, Cynthia M. et al. 2013. “Stimulant Medication Use in College Students: Comparison of Appropriate Users, Misusers, and Nonusers.” *Psychology of Addictive Behaviors* 27(3): 832–40. <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/a0033822>.
- Heal, David J, Sharon L Smith, Jane Gosden, and David J Nutt. 2013. “Amphetamine, Past and Present--a Pharmacological and Clinical Perspective.” *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 27(6): 479–96.

- <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3666194&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Hodgkins, Paul, Monica Shaw, David Coghill, and Lily Hechtman. 2012. “Amphetamine and Methylphenidate Medications for Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder: Complementary Treatment Options.” *European Child and Adolescent Psychiatry* 21(9): 477–92.
- Hofmaier, Tina et al. 2014. “Aminorex, a Metabolite of the Cocaine Adulterant Levamisole, Exerts Amphetamine like Actions at Monoamine Transporters.” *Neurochemistry International* 73(1): 32–41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2013.11.010>.
- Van Hout, Marie Claire, and John Wells. 2016. “Is Captagon (Fenethylamine) Helping to Fuel the Syrian Conflict?” *Addiction* 111(4): 748–49.
- “Identification and Assessment of New Psychoactive Substances: A European Network.” [Consultado em 10 de Setembro de 2017] Disponível em www.npseuronet.pt
- “Infarmed - INFARMED, I.P.” 2017. [Consultado em 17 de Junho de 2017]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/>.
- Lakhan, Shaheen E., and Annette Kirchgessner. 2012. “Prescription Stimulants in Individuals with and without Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Misuse, Cognitive Impact, and Adverse Effects.” *Brain and Behavior* 2(5): 661–77.
- Li, Haiyan et al. 2017. “Major Depressive Disorder and Suicide Risk among Adult Outpatients at Several General Hospitals in a Chinese Han Population” ed. Kenji Hashimoto. *PLOS ONE* 12(10): e0186143. <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0186143> (October 16, 2017).
- Majori, S et al. 2017. “Brain Doping : Stimulants Use and Misuse among a Sample of Italian College Students.” : 130–40.
- Manuscript, Author, and Stimulant Addiction. 2009. “NIH Public Access.” *Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes* 14(2): 119–29.
- Markowitz, John S et al. 2006. “Threo -Methylphenidate : An Exploratory Study.” 16(6): 687–98.
- Markowitz, John S., and Kennerly S. Patrick. 2008. “Differential Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Methylphenidate Enantiomers.” *Journal of Clinical Psychopharmacology* 28(Suppl. 2): S54–61. <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=000>

04714-200806002-00004.

“MDMA (Ecstasy/Molly) | National Institute on Drug Abuse (NIDA).” 2017. [Consultado em 5 de Agosto de 2017]. Disponível em <https://www.drugabuse.gov/drugs-abuse/mdma-ecstasymolly>.

Neal Handy, MD, MS, Msc. 2016. “Amphetamine Toxicity: Background, Pathophysiology, Epidemiology.” <http://emedicine.medscape.com/article/812518-overview#a4>.

“New Psychoactive Substances Project Results.” [Consultado em 6 de Novembro de 2017] Disponível em <http://www.npseuonet.eu/results/educational-activities-dissemination/>.

Parkes, J D, and G W Fenton. 1973. “Levo(-) Amphetamine and Dextro(+) Amphetamine in the Treatment of Narcolepsy.” *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 36(6): 1076–81. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1083612&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

Pegado, Elsa et al. 2010. “Consumos Terapêuticos de Performance Na População Jovem: Trajetórias E Redes de Informação Performance Therapeutic Consumptions among Young People: Trajectories and Information Networks Relatório Estatístico Statistical Report.” http://cies.iscte-iul.pt/Consumos_de_Performance.pdf (November 15, 2017).

Pehek, Elizabeth A, D Schechter, and B K Yamamoto. 1990. “EFFECTS OF CATHINONE AND AMPHETAMINE ON THE OF DOPAMINE IN VW0.” 29(12): 1171–76.

Perugi, Giulio, Giulia Vannucchi, Fulvio Bedani, and Ettore Favaretto. 2017. “Use of Stimulants in Bipolar Disorder.” *Current Psychiatry Reports* 19(1): 7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28144880> (October 15, 2017).

“Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Abused Drugs - Google Livros, 2007.” [https://books.google.pt/books?id=9fwUQvF4r-cC&pg=PA27&lpg=PA27&dq=pharmacodynamic+of+amphetamine&source=bl&ots=wp84WvdbpC&sig=2hXS3Z3ihnfBG09K65Ha5P7LYhY&hl=pt-PT&sa=X&ved=0ahUKEwiM-Nr4oajXAhXDVRQKHaduARAQ6AEIfDAJ#v=onepage&q=pharmacodynamic of amphet](https://books.google.pt/books?id=9fwUQvF4r-cC&pg=PA27&lpg=PA27&dq=pharmacodynamic+of+amphetamine&source=bl&ots=wp84WvdbpC&sig=2hXS3Z3ihnfBG09K65Ha5P7LYhY&hl=pt-PT&sa=X&ved=0ahUKEwiM-Nr4oajXAhXDVRQKHaduARAQ6AEIfDAJ#v=onepage&q=pharmacodynamic%20of%20amphet) [Consultado em 5 de Julho de 2017].

Raposo, Hélder. 2016. “O Risco E Os Consumos de Performance Na População Jovem:

- Entre as Concepções E as Práticas.” *Revista Portuguesa de Saude Publica* 34(2): 186–95.
- Schrantee, Anouk et al. “Title: QT Prolongation by Dexamphetamine: Does Experience Matter? Short Title: QT Prolongation by Dexamphetamine Department of Radiology , Academic Medical Center , University of Amsterdam Department of Nuclear Medicine , Academic Medical Center , Uni.” : 1–15.
- Da Silva, Diana Dias, Elisabete Silva, and Helena Carmo. 2014. “Combination Effects of Amphetamines under Hyperthermia - the Role Played by Oxidative Stress.” *Journal of Applied Toxicology* 34(6): 637–50.
- Sitte, Harald H, and Michael Freissmuth. 2015. “Amphetamines , New Psychoactive Drugs and the Monoamine Transporter Cycle.” *Trends in Pharmacological Sciences* 36(1): 41–50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2014.11.006>.
- Strohl, Madeleine P. 2011. “Bradley’s Benzedrine Studies on Children with Behavioral Disorders.” *Yale Journal of Biology and Medicine* 84(1): 27–33.
- Sulzer, David, Mark S. Sonders, Nathan W. Poulsen, and Aurelio Galli. 2005. “Mechanisms of Neurotransmitter Release by Amphetamines: A Review.” *Progress in Neurobiology* 75(6): 406–33.
- Sutamewagul, Grek, Vineeta Sood, and Kenneth Nugent. 2014. “Sympathomimetic Syndrome, Choreoathetosis, and Acute Kidney Injury Following ‘bath Salts’ injection.” *Clinical nephrology* 81(1): 63–66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356039>.
- Szmulewicz, A. G. et al. 2017. “Dopaminergic Agents in the Treatment of Bipolar Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Acta Psychiatrica Scandinavica* 135(6): 527–38.
- Trivedi, Madhukar H. et al. 2013. “A Randomized Controlled Trial of the Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate as Augmentation Therapy in Adults With Residual Symptoms of Major Depressive Disorder After Treatment With Escitalopram.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 74(8): 802–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24021497> (October 15, 2017).
- Walker-Batson, D. 2013. “Amphetamine and Post-Stroke Rehabilitation: Indications and Controversies.” *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*.
- Walker, Melanie, James G Kublin, and Joseph R Zunt. 2009. “NIH Public Access.” 42(1): 115–25.
- Walsh, Jennifer F., Michael E. Manwaring, and Patrick A. Tresco. 2005. “Directional

- Neurite Outgrowth Is Enhanced by Engineered Meningeal Cell-Coated Substrates.” *Tissue Engineering* 11(7–8): 1085–94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/848798> (November 6, 2017).
- Weyandt, Lisa L. et al. 2013. “Misuse of Prescription Stimulants among College Students: A Review of the Literature and Implications for Morphological and Cognitive Effects on Brain Functioning.” *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 21(5): 385–407. <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/a0034013> (October 25, 2017).
- “WHO | STEPwise Approach to Stroke Surveillance.” 2015. *WHO*. (October 17, 2017). [Consultado a 17 de Agosto de 2017] Disponível em <http://www.who.int/chp/steps/stroke/en/>
- Woo, Teri Moser, and James R. Hanley. 2013. “‘How High Do They Look?’: Identification and Treatment of Common Ingestions in Adolescents.” *Journal of Pediatric Health Care* 27(2): 135–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedhc.2012.12.002>.
- Zimmer, Luc. 2017. “Contribution of Clinical Neuroimaging to the Understanding of the Pharmacology of Methylphenidate.” *Trends in Pharmacological Sciences* 38(7): 608–20. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165614717300901>.
- Zucchi, R, G Chiellini, T S Scanlan, and D K Grandy. 2006. “Trace Amine-Associated Receptors and Their Ligands.” (September): 967–78.