



UNIVERSIDADE
LUSÓFONA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LISBOA
ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS DA SAÚDE
MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**CARACTERIZAÇÃO DOS
ADULTERANTES PRESENTES EM
DROGAS DE ABUSO ANALISADAS NUM
SERVIÇO DE *DRUG CHECKING* ENTRE
JANEIRO E SETEMBRO DE 2022**

António Lopes Vieira nº21106678

2024

ANTÓNIO LOPES VIEIRA

Caracterização dos adulterantes presentes em drogas de abuso analisadas num serviço de *Drug Checking* entre Janeiro e Setembro de 2022

VERSÃO FINAL

Dissertação defendida em provas públicas para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas no Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, conferido pela Universidade Lusófona – Centro Universitário de Lisboa, no dia 29 de Outubro de 2024, perante o júri, com o Despacho de Nomeação nº 948/2024, de 11 de Setembro, com a seguinte composição:

Presidente: Prof. Doutor Luís Monteiro Rodrigues

Arguente: Prof. João Guilherme Costa

Orientadora: Prof^a. Doutora Ana Sofia Fernandes

Universidade Lusófona - Centro Universitário de Lisboa

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2024

Ao meu filho

Aos meus amigos

Aos meus pais

Agradecimentos

Agradeço especialmente à Professora Doutora Ana Sofia Fernandes, pela disponibilidade em orientar e rever o trabalho.

Agradeço também à associação Kosmicare pela disponibilização dos dados.

Resumo

A adulteração de drogas de abuso representa uma ameaça constante e imprevisível para os consumidores de drogas e para a saúde pública.

A presença de Novas Substâncias Psicoativas como adulterantes veio aumentar a imprevisibilidade e os riscos associados à adulteração de drogas de abuso.

Foram estudados os relatórios de análise de 366 amostras submetidas de forma voluntária e anónima, entre janeiro e setembro de 2022, por utilizadores do Serviço de Drug Checking da Kosmicare em Lisboa. Foi realizada uma análise estatística descritiva. Os resultados mostram que, das amostras submetidas como 3,4-metilenodioximetanfetamina, apenas 4,1% estavam adulteradas, com adulterantes como cafeína, metanfetamina e 3-metilmetcatinona usados para imitar os efeitos desejados. Das amostras de cocaína, apenas 42,5% continham exclusivamente cocaína, sendo a fenacetina e o levamisol os adulterantes mais comuns. Nas amostras de dietilamida do ácido lisérgico e 4-bromo-2,5-dimetoxifenetilamina, a taxa de adulteração foi baixa. Todas as amostras de anfetamina estavam adulteradas. Este estudo sublinha a necessidade contínua de testagem de drogas, educação sobre redução de riscos e políticas de saúde pública eficazes para mitigar os perigos associados ao consumo de drogas adulteradas.

Palavras-chave: Serviços de Drug Checking, Redução de Riscos, Adulterantes, Novas Substâncias Psicoactivas

Abstract

The adulteration of drugs of abuse represents a constant and unpredictable threat to drug users and public health.

The presence of New Psychoactive Substances as adulterants has increased the unpredictability and risks associated with the adulteration of drugs of abuse.

This study analyzed the analytical reports of 366 samples submitted voluntarily and anonymously between January and September 2022 by users of the Drug Checking Service (SDC) at Kosmicare in Lisbon. A descriptive statistical analysis was performed. The results revealed that of the samples submitted as 3,4-methylenedioxymethamphetamine, only 4.1% were adulterated, primarily with caffeine, methamphetamine, and 3-methylmethcathinone, which are used to mimic the desired effects. For cocaine samples, only 42.5% contained pure cocaine, with phenacetin and levamisole being the most common adulterants. The lysergic acid diethylamide and 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine samples showed low rates of adulteration. All amphetamine samples were found to be adulterated. This study underscores the ongoing need for drug testing, risk reduction education, and effective public health policies to mitigate the dangers associated with adulterated drug consumption.

Keywords: Drug Checking Services, Harm Reduction, Adulterants, New Psychoactive Substances

Lista de Abreviaturas e Acrónimos

SDC	Serviços de Drug Checking
SNC	Sistema Nervoso Central
MAO	Monoamina Oxidase
NPS	Novas Substâncias Psicoactivas
UNODC	United Nations Office on Drugs and Crime
UE	União Europeia
EUDA	European Union Drugs Agency
MDMA	3,4-metilenodioximetanfetamina
LSD	4-metilmetcatinona
3-MMC	dietilamida do ácido lisérgico
4-MMC	3-metilmetcatinona
3-FMC	3-fluorometcatinona
MDPV	3,4-metilenodioxipirovalerona
d9-THC	delta-9-tetraidrocanabinol
NBOMe	N-benzilmetoxi
25x-NBOMe	N-benzil-2,5-dimetoxifenetilamina
2C-B	4-bromo-2,5-dimetoxifenetilamina
1P-LSD	1-propionil-LSD
PCP	Fenciclidina
NMDA	N-metil-D-aspartato
GABA	ácido gama-aminobutírico
TEDI	Trans-European Drug Information
EUA	Estados Unidos da América
2-FDCK	2-Fluoro Deschloroketamine

Índice Geral

Lista de Abreviaturas e Acrónimos.....	6
Índice Geral.....	7
Índice de Tabelas.....	10
Índice de Figuras.....	11
1. Introdução.....	12
1.1. Drogas de Abuso.....	11
1.2. Adulterantes nas Drogas de Abuso.....	11
1.3. Fenacetina.....	13
1.3.1. Descrição Histórica.....	12
1.3.2. Usos.....	13
1.3.3. Mecanismos de Acção.....	13
1.3.4. Toxicidade.....	14
1.3.5. Uso e Riscos na Adulteração.....	14
1.4. Levamisol.....	14
1.4.1. Descrição Histórica.....	15
1.4.2. Mecanismo de Acção.....	16
1.4.3. Farmacocinética.....	16
1.4.4. Usos e Riscos na Adulteração.....	17
1.5. Lidocaína.....	17
1.5.1. Descrição Histórica.....	17
1.5.2. Mecanismo de Acção.....	18
1.5.3. Farmacocinética.....	19
1.5.3. Toxicidade.....	19
1.6. Benzocaína.....	18
1.6.1. Descrição Histórica.....	18
1.6.2. Usos.....	19
1.6.3. Mecanismos de Acção.....	19
1.6.4. Toxicidade.....	20
1.7. Uso e Riscos na Adulteração com Anestésicos Locais.....	20

1.8. Cafeína.....	21
1.8.1. Descrição Histórica.....	21
1.8.2. Usos.....	21
1.8.2. Mecanismos de Acção.....	21
1.8.3. Farmacocinética.....	22
1.8.4. Toxicidade.....	23
1.8.5. Usos e Riscos na Adulteração.....	23
1.9. Novas Substâncias Psicoactivas.....	24
1.9.1. Descrição Histórica.....	25
1.9.2. Monitorização.....	25
1.9.3. Classificação.....	26
1.9.4. Estimulantes Sintéticos.....	26
1.9.4.1. Estruturas Químicas.....	26
1.9.4.2. Mecanismos de Acção.....	27
1.9.4.3. Toxicidade.....	27
1.9.5. Canabinóides Sintéticos.....	27
1.9.5.1. Estruturas Químicas.....	28
1.9.5.2. Mecanismos de Acção.....	28
1.9.5.3. Toxicidade.....	28
1.9.6. Alucinogénicos Sintéticos.....	29
1.9.6.1. Alucinogénicos.....	29
1.9.6.1.1. Estruturas Químicas.....	29
1.9.6.1.2. Mecanismos de Acção.....	30
1.9.6.1.3. Toxicidade.....	30
1.9.7. Dissociativos.....	31
1.9.7.1. Estruturas Químicas.....	32
1.9.7.2. Mecanismos de Acção.....	32
1.9.7.3. Toxicidade.....	32
1.9.8. Depressores Sintéticos.....	33
1.9.8.1. Benzodiazepinas Sintéticas.....	33
1.9.8.1.1. Estruturas Químicas.....	33
1.9.8.1.2. Mecanismos de Acção.....	33
1.9.8.1.3. Toxicidade.....	34

1.9.8.2. Opióides Sintéticos.....	34
1.9.8.2.1. Estruturas Químicas.....	35
1.9.8.2.2. Mecanismos de Acção.....	35
1.9.8.2.3. Toxicidade.....	35
1.9.9. Uso e Riscos na Adulteração com NPS.....	36
1.10. Serviços de Drug Checking e Importância.....	36
1.10.1. Drug Checking.....	36
1.10.2. Contexto Histórico.....	37
1.10.3. Importância dos Serviços Drug Checking.....	38
1.10.4. Drug Checking em Portugal.....	39
1.11. Estudos Prévios sobre a Identificação de Adulterantes em Drogas de Abuso.....	39
1.11.1. Serviços de Drug Checking em Festivais de Música no Canadá.....	40
1.11.2. Prevenção do Consumo não Intencional de DOx e 25x-NBOMe no Boom Festival em Portugal.....	40
1.11.3. Importância da Identificação de Adulterantes.....	41
2. Objectivos.....	41
3. Materiais e Métodos.....	41
3.1. Amostras.....	41
3.2. Análise de dados.....	42
4. Resultados e Discussão.....	42
4.1. Resultados e Discussão.....	42
4.1.1. MDMA.....	44
4.1.2. Cocaína.....	45
4.1.3. LSD e 2C-B.....	47
4.1.4. Ketamina.....	48
4.1.5. Anfetamina.....	49
4.1.6. Análise Comparativa.....	50
6. Conclusão.....	51
7. Bibliografia.....	52

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Número de Amostras por Substância	43
Tabela 2 - Amostras de MDMA	44
Tabela 3 - Amostras de Cocaína	46
Tabela 4 - Amostras de LSD	47
Tabela 5 - Amostras de 2C-B	47
Tabela 6 - Amostras de Ketamina	48
Tabela 7 - Amostras de Anfetamina	49

Índice de Figuras

Figura 1 : Estrutura química da fenacetina e paracetamol (Adaptado de Gad, 2014)	13
Figura 2 : Estrutura química do levamisol e do aminorex (Adaptado de Hofmaier et al., 2014)	15
Figura 3 : Estrutura química da lidocaína e benzocaína (Adaptado de Liu et al., 2014)	19
Figura 4 : Estrutura química da cafeína, paraxantina, teobromina e teofilina (Adaptado de Fredholm et al., 1999)	22
Figura 5 : Número de NPS reportadas, por categoria, pela primeira vez a entre 2005-2023 ao Sistema de Alerta Rápido da UE (Adaptado de <i>EU Drug Market</i> www.euda.europa.eu , 2024)	25
Figura 6 : Estruturas químicas da catinona, mefedrona, MDPV, e 3-FMC (Adaptado de Luethi & Liechti, 2020)	27
Figura 7 : Estruturas do LSD e derivados sintéticos; ALD-52 e 1P-LSD (Adaptado de Luethi & Liechti, 2020)	30
Figura 8 : Estruturas do PCP e ketamina (Adaptado de Luethi & Liechti, 2020)	31
Figura 9 : Estruturas de morfina, fentanil e carfentanil (Adaptado de Luethi & Liechti, 2020)	35
Figura 10 : Serviços Drug Checking na Europa em 2017 (Adaptado de <i>Drug checking</i> www.emcdda.europa.eu , 2022)	38
Figura 11 : Tipo de amostras submetidas para análise (%).	43
Figura 12 - Ocorrência de adulteração por tipo de droga	50

1. Introdução

1.1. Drogas de Abuso

As drogas de abuso, que tanto podem ser lícitas como ilícitas, são substâncias psicoactivas que têm o potencial de causar dependência, abuso, ou uso indevido. Podem ter impactos prejudiciais na saúde física, mental, social ou económica do indivíduo. Ou seja, têm o potencial de criar comportamentos aditivos e toxicodependência. As drogas de abuso legais incluem o álcool, tabaco (nicotina) e medicamentos prescritos, como opióides, benzodiazepinas e estimulantes. As drogas de abuso ilegais costumam ser utilizadas recreativamente para chegar a alterações do estado de consciência e podem também causar dependência tanto física como psicológica. Exemplos de drogas de abuso ilegais incluem cannabis, cocaína, heroína, metanfetamina, dietilamida do ácido lisérgico (LSD), 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) e várias outras drogas sintéticas.(Milroy, 2016)

1.2. Adulterantes nas Drogas de Abuso

A adulteração no mercado de drogas de abuso ilegais é mais regra do que exceção. Enquanto os excipientes de drogas de abuso legais são substâncias farmacologicamente inativas, os adulterantes das drogas de abuso ilegais são muitas vezes compostos farmacologicamente ativos, geralmente caros e de difícil acesso. Estas substâncias são adicionadas deliberadamente para aumentar o volume, melhorar ou imitar um efeito farmacológico ou mesmo facilitar o tráfico.(Scorza et al., 2022)

São frequentemente adicionados adulterantes, como agentes de corte, durante o processo de fabrico e nas várias etapas da cadeia de tráfico, para o aumentar o peso e volume das drogas de abuso, como por exemplo o caso do levamisol para a cocaína, ou para potenciar o efeito, como no caso do fentanilo para a heroína.(Di Trana & Montanari, 2022)

Os adulterantes podem não só actuar como agentes tóxicos mas também induzir efeitos sinérgicos, ao aumentar a toxicidade de ambas as substâncias.(Di Trana & Montanari, 2022)

1.3. Fenacetina

1.3.1. Descrição Histórica

A fenacetina é considerada a primeira substância de origem sintética a ser utilizada como medicamento farmacêutico (Figura 1). Foi um dos primeiros analgésicos não derivados do ópio e não possui propriedades anti-inflamatórias. A fenacetina foi desenvolvida em 1878 pelo químico estadunidense Harmon Northrop Morse e foi introduzida no mercado farmacêutico em 1887. No entanto, foi retirada do mercado nos Estados Unidos em 1983 devido ao elevado número de casos de nefrite intersticial e à possibilidade de ser cancerígena. Assim como nos Estados Unidos, a maioria dos países ocidentais proibiu a comercialização da fenacetina no mesmo ano. (Gad, 2014)

1.3.2. Usos

A fenacetina foi utilizada durante muitos anos como analgésico e antipirético tanto para uso humano como veterinário até vir a ser associada a nefropatias devido ao abuso no consumo de analgésicos e consequentemente retirada do mercado. Mesmo tendo o paracetamol sido desenvolvido antes, este acabou por ser ignorado o que levou a fenacetina a ser comercializada primeiro (Figura 1). (Sneader, 2005)

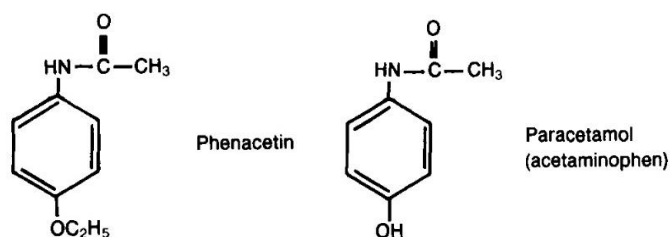


Figura 1 : Estrutura química da fenacetina e paracetamol

A fenacetina era comercializada principalmente em combinação com outros fármacos em forma de comprimidos ou cápsulas contendo entre 150 e 300 mg de fenacetina. A dose comum era de 300 mg, com posologia de 4 a 6 vezes por dia, e a dose diária não devia ultrapassar 2 g/dia. (Gad, 2014)

1.3.3. Mecanismos de Acção

Pouco se sabe sobre o mecanismo de acção da fenacetina, sabe-se que inibe a ciclooxigenase (COX)-3, uma variante da ciclooxigenase-1, enquanto um dos seus metabolitos a p-fenetidina inibe potencialmente tanto a COX-1 quanto a COX-2. Mas uma vez que grande parte de uma dose de fenacetina é rapidamente metabolizada em paracetamol, é possível que a maioria da actividade terapêutica se deva ao seu principal metabolito, o paracetamol.(Abbott & Hellemans, 2000)

1.3.4. Toxicidade

O efeito secundário mais problemático da fenacetina é associado a um dos seus metabolitos, a p-fenetidina, que provoca metahemoglobinemia.(Jensen & Jollow, 1991)

1.3.5. Uso e Riscos na Adulteração

A fenacetina como adulterante é utilizada principalmente na cocaína para realçar o sabor amargo e melhorar a aparência. A fenacetina torna a mistura mais brilhante (Hynes et al., 2016)

Nesse sentido, há relatos na Argentina desde 2015 de uma forma de cocaína chamada asa de mosca “alita de mosca”, esta combinação apresenta-se na forma de pó cristalino branco contendo 80% de cloridrato de cocaína e 20% de fenacetina.(H. E. Jones et al., 2015)

Foi ainda sugerido que a fenacetina possa activar sinergicamente mecanismos relacionados com os efeitos de drogas estimulantes.(Abbott & Hellemans, 2000)

A fenacetina é caracterizada por apresentar toxicidade aguda e crónica. Mas mesmo estando presente em números consideráveis de amostras de cocaína no mundo inteiro, existem poucos relatos que possam confirmar os seus efeitos tóxicos em consumidores de cocaína. Uma hipótese pode estar relacionada à dosagem e ao tempo de exposição, uma vez que os relatos de nefrotoxicidade e de carcinogenicidade estão associados a doses mais elevadas de fenacetina e a períodos de exposição mais longos.(Pascale et al., 2019)

1.4. Levamisol

1.4.1. Descrição Histórica

O levamisol foi desenvolvido na Bélgica em 1966 pela Janssen Pharmaceuticals, e comercializado como medicamento anti-helmíntico para uso humano e veterinário com o nome Ergamisol (Figura 2). Foi utilizado na década de 1970 em patologias inflamatórias e como coadjuvante em oncologia. Como consequência destes tratamentos prolongados foram detectados efeitos secundários, com destaque para a agranulocitose e a vasculite. (González-Duarte & Williams, 2013)

O levamisol continuou a ser usado como coadjuvante do 5-fluorouracil (5-FU) no tratamento por quimioterapia contra o cancro de cólon até a primeira década do século XXI. Porém, o aumento dos relatos de efeitos secundários e a descoberta subsequente do levamisol como adulterante da cocaína fizeram com que fosse retirado do mercado farmacêutico para uso humano, sendo restrito exclusivamente ao uso veterinário como anti-helmíntico. (Lee et al., 2012)

Um metabolito do levamisol, o aminorex (2-amino-5-fenil-2-oxazolina) é um derivado da anfetamina desenvolvido na década de 1960 como supressor do apetite (Figura 2). Foi retirado do mercado e a sua comercialização proibida em 1972. (Kudlacek et al., 2017)

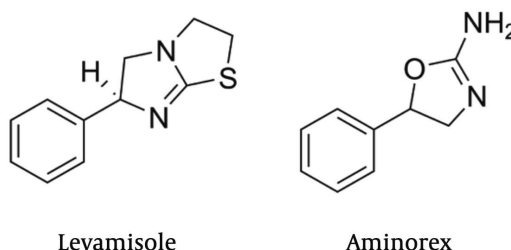


Figura 2 : Estrutura química do levamisol e do aminorex

O levamisol é comercializado apenas para fins veterinários como desparasitante. No entanto, em amostras oficiais de sangue e urina de cavalos de corrida, a detecção dos metabolitos aminorex, rexamino e 4-fenil-2-imidazolidinona, sugerem a possível utilização de levamisol também como agente de doping. (Solomon & Hayes, 2017)

1.4.2. Mecanismo de Acção

O levamisol possui vários mecanismos de acção; actua como agonista dos receptores colinérgicos. Altera o metabolismo dos neurotransmissores dopamina, noradrenalina e serotonina.(Tallarida et al., 2014)

O metabolito aminorex, tem uma estrutura química semelhante à da anfetamina, e também actua como agonista colinérgico, dopaminérgico, noradrenérgico e serotoninérgico.(Chang et al., 2010)

Sugere-se que a acção do aminorex nos transportadores de dopamina, noradrenalina e serotonina é independente da acção produzida pelo levamisol. Ambos os efeitos são mais duradouros do que os induzidos pela cocaína. Portanto, tanto o levamisol quanto o aminorex podem prolongar os efeitos psicoestimulantes e os efeitos secundários do consumo de cocaína.(Hofmaier et al., 2014)

1.4.3. Farmacocinética

O levamisol é metabolizado pela via hepática, são formados dois metabolitos com actividade farmacológica; o p-hidroxi-levamisol e o aminorex.(Karch et al., 2016)

O levamisol tem um tempo de semivida de eliminação de cinco horas e 3% é eliminado por via renal.(Dubé et al., 2010)

Após uma administração oral de 100 mg, ainda é detectado levamisol e um dos seus metabolitos aminorex até 39 e 54 horas.(Hess et al., 2014)

Os dados acerca da farmacocinética do levamisol quando inalado, fumado ou administrado por via intravenosa são limitados. No entanto, sabe-se que a absorção do levamisol é superior em mulheres, o que pode explicar em parte sua maior vulnerabilidade aos efeitos tóxicos do levamisol.(Brunt et al., 2017)

1.4.4. Usos e Riscos na Adulteração

Uma das razões pela qual o levamisol é uma das substâncias mais usadas na adulteração de drogas de abuso, é o facto de possuir características organolépticas semelhantes às da cocaína e o ponto de fusão ser inferior ao das cocaínas fumáveis. O que

não o torna perceptível quando consumido, principalmente quando fumado. Além disso, é amplamente disponível a baixo custo na medicina veterinária e não interfere nos testes colorimétricos geralmente usados para detectar a presença de cocaína.(Brunt et al., 2017)

O levamisol foi detectado como adulterante da cocaína em 2002 nos Estados Unidos. Em 2006 surgiram os primeiros relatos de agranulocitose associados ao levamisol como adulterante. (Lee et al., 2012)

A presença de levamisol pode potencializar os efeitos eufóricos e psicoestimulantes da cocaína por vários mecanismos diferentes. O que pode também aumentar os riscos de toxicidade. Tem um efeito agonista nos receptores de nicotina, o que aumenta a atividade dopaminérgica com efeitos estimulantes no sistema nervoso simpático. É um inibidor seletivo da enzima monoamina oxidase (MAO) e inibidor da recaptação de noradrenalina.(Brunt et al., 2017). O levamisol pode também aumentar os os níveis séricos de morfina e codeína (Tallarida et al., 2014)

São conhecidos vários efeitos secundários do levamisol como adulterante de cocaína, estes são a neutropenia, agranulocitose, artralgias, púrpura retiforme e necrose cutânea. O tratamento é feito através da monitorização e suporte do doente, e geralmente são revertidas com cessação do consumo de cocaína.(Lee et al., 2012)

1.5. Lidocaína

1.5.1. Descrição Histórica

A lidocaína foi o primeiro anestésico local do tipo amida-amino a ser desenvolvido (Figura 3). Inicialmente, foi denominada de xylocaína por Nils Löfgren, o químico sueco responsável pela sua síntese em 1943. A lidocaína tem sido utilizada para o bloqueio nervoso localizado e na anestesia epidural desde 1948.(Leung, 2014)

A lidocaína é maioritariamente utilizada como anestésico local para cirurgia e alívio da dor neuropática. É também usada para tratamento de arritmias cardíacas. É administrada por injeção local em procedimentos dentários e aplicada topicamente para aliviar queimaduras ou dor ligeira.(Leung, 2014). No entanto, na década de 1980, reconheceu-se que a lidocaína intravenosa pode ser utilizada também para aliviar a dor neuropática periférica e a hiperalgesia. Nos últimos anos, foi também demonstrado que a administração de lidocaína intravenosa é uma estratégia útil para a anestesia geral. (Yang et al., 2020) A lidocaína também é uma das

principais substâncias utilizadas para anestesia com redução de opióides ou até mesmo livre de opióides. É o único anestésico local aprovado para injeção intravenosa.(Yang et al., 2020)

1.5.2. Mecanismo de Acção

A lidocaína foi o primeiro bloqueador de canais de sódio a ser identificado. Actua como bloqueador dos canais de sódio e potássio, regula as concentrações de cálcio intracelular e extracelular também através de outros canais iónicos. No entanto, o principal mecanismo de acção é através do bloqueio dos canais de sódio acionados por voltagem (VGSC/NaVs).(Yang et al., 2020)

1.5.1. Farmacocinética

A lidocaína é metabolizada no fígado, principalmente pelas enzimas CYP3A4 e CYP1A2. A excreção é renal, e tem uma semivida de eliminação entre 1,5 a 2 horas, podendo ser prolongada em casos de insuficiência hepática ou cardíaca.(J. Liu & Lv, 2014)

1.5.3. Toxicidade

Os efeitos tóxicos da lidocaína são semelhantes tanto em animais quanto em humanos. As DL50 da lidocaína em porquinhos-da-índia quando administradas por via subcutânea e intravenosa são de 120 e 65 mg/kg, respectivamente. Em concentrações superiores a 5 mg/ml podem surgir reações adversas tanto a nível sistémico como a nível local. Estas incluem depressão e distúrbio do sistema nervoso central, como tonturas, perturbações visuais e auditivas, perda de consciência, espasmos e convulsões, insuficiência respiratória e consequentemente paragem respiratória. (Yang et al., 2020)

1.6. Benzocaína

1.6.1. Descrição Histórica

A benzocaína foi sintetizada pela primeira vez em 1890 na Alemanha pelo químico alemão Eduard Ritsert (1859–1946), na cidade de Eberbach, e aprovada para uso médico em 1902 (Figura 3). A benzocaína é um anestésico local que, ao contrário de outros anestésicos locais que possuem aminas terciárias, esta contém uma amina secundária, que lhe garante

pouca solubilidade em soluções aquosas. Daí ser usada principalmente em aplicações tópicas.(F. Liu et al., 2014)

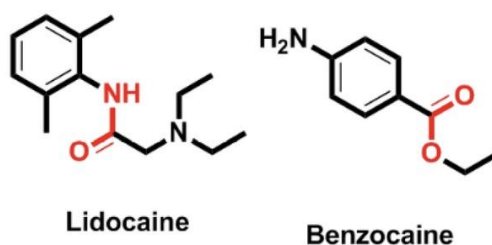


Figura 3 : Estrutura química da lidocaína e benzocaína

1.6.2. Usos

A benzocaína é maioritariamente comercializada como anestésico tópico de uso local. É utilizada por exemplo em cremes dermatológicos e em sprays para aliviar a dor de dentes. Também é utilizada em aerossóis para anestesia da orofaringe, em gotas auriculares e em vários productos relacionados com alívio da dor tópica localizada.(Aronson, 2016) São necessárias concentrações mais elevadas para ser utilizada como anestésico local, o que aumenta a penetração nos tecidos e o perigo de toxicidade subsequente. As formulações de benzocaína estão disponíveis em concentrações de 1% a 20%.(Aronson, 2016)

1.6.3. Mecanismos de Acção

As formulações com uma concentração de 20% têm efeito rápido, geralmente em 30 segundos. Uma vez alcançada a anestesia, o tempo de ação é de aproximadamente 5 a 15 minutos. (Eslamian et al., 2013)

A benzocaína actua ao bloquear reversivelmente os canais de sódio das membranas celulares das células nervosas. A forma não ionizada entra primeiro na célula e, em seguida, é ionizada após atravessar a bicamada da membrana. Liga-se assim à subunidade alfa dos canais, inibindo os canais de sódio acionados por voltagem. Esse bloqueio impede a despolarização celular, desacelera a condução dos sinais e diminui a capacidade de surgir um potencial de acção.(Deupree, 2007)

1.6.4. Toxicidade

A benzocaína é relativamente segura e de baixo risco quando aplicada topicamente. No entanto, um dos efeitos secundários mais relevantes é a metahemoglobinemia, que é caracterizada por cianose, hipóxia e dispneia que não melhora com a administração de oxigénio. Esse efeito ocorre devido à metabolização da benzocaína em nitrobenzeno, o que reduz a capacidade de ligação do oxigénio à hemoglobina pela oxidação do ferro (Fe^{2+} para Fe^{3+}). Outros efeitos adversos incluem hipotensão, bradicardia, paragem cardíaca, convulsões, sonolência, tontura, edema e reações alérgicas.(F. Liu et al., 2014)

1.7. Uso e Riscos na Adulteração com Anestésicos Locais

Os anestésicos locais, como a lidocaína e a benzocaína, são utilizados como adulterantes da cocaína, especialmente do cloridrato de cocaína. A adulteração é geralmente feita para mimetizar o efeito analgésico da cocaína nas membranas mucosas (nariz, boca). A utilização destes adulterantes pode criar uma falsa percepção de pureza, porque mantém a mesma sensação de dormência causada pela cocaína.(Saraghi & Hersh, 2014)

Os anestésicos locais podem potenciar os efeitos tóxicos da cocaína, como arritmia cardíaca ou convulsões.(Schwartz & Kaufman, 2015).

No uso intravenoso da cocaína, os efeitos cardiotoxicos dos anestésicos locais são agravados, podendo mesmo ser fatais. Deve-se ao aumento da biodisponibilidade causada pela diferente via de administração.(Indorato et al., 2016).

Outra consequência da exposição a anestésicos locais na adulterações da cocaína é a metahemoglobinemia, que pode resultar num quadro clínico grave e potencialmente fatal. A cianose pode ser a manifestação clínica inicial ou predominante. É acompanhada por uma tonalidade acinzentada na pele; o sangue apresenta uma cor acastanhada; e, dependendo da gravidade, pode causar dores de cabeça, tonturas, dispneia, diminuição da consciência, coma e convulsões. O tratamento baseia-se na administração de azul de metileno.(Price, 2015)

1.8. Cafeína

1.8.1. Descrição Histórica

A origem do nome do composto cafeína vem da palavra francesa para café “café” (Figura 4). São consumidas bebidas com cafeína desde os tempos antigos. Sabe-se da utilização de grãos de café na Etiópia desde o século IX a.C. A cafeína está também presente em sementes, folhas e frutas de uma grande variedade de plantas nativas de África, Ásia Oriental, e América do Sul. A cafeína foi isolada pela primeira vez a partir do café em 1819 pelo químico Alemão Friedlieb Ferdinand Runge.(Holstege & Holstege, 2014)

1.8.2. Usos

A cafeína é considerada a substância psicotrópica mais consumida no mundo inteiro. Actualmente é sobretudo consumida em bebidas como café, chá e em certos refrigerantes. É utilizada principalmente como estimulante do sistema nervoso central, também como diurético e supressor do apetite. Faz parte da composição de vários medicamentos para a cefaleia e sintomas gripais. Foi utilizada em tempos como estimulante respiratório em recém-nascidos prematuros. Está também presente numa grande variedade de bebidas energéticas e em suplementos alimentares desportivos.(Holstege & Holstege, 2014) (Scorza et al., 2022)

1.8.2. Mecanismos de Acção

A cafeína possui inúmeros efeitos farmacológicos e fisiológicos, como cardiovasculares, respiratórios, renais e nos músculos lisos, além de efeitos sobre o humor, memória, estado de alerta e desempenho físico e cognitivo.(Nehlig et al., 1992)

Acredita-se que a ação da cafeína seja mediada por vários mecanismos; o antagonismo dos receptores de adenosina, a inibição da fosfodiesterase e o antagonismo dos receptores de benzodiazepina.(Fisone et al., 2004)

O principal mecanismo de ação da cafeína é actuar como antagonista não-selectivo dos receptores de adenosina A1 e A2a. Os níveis de adenosina vão aumentando à medida que se está acordado, o que desencadeia uma diminuição do estado de alerta e um aumento da sonolência. Sendo a estrutura da cafeína semelhante à adenosina, o que permite ligar-se aos receptores de adenosina na superfície das células sem os ativar, actuando assim como um inibidor competitivo e aumentando assim o estado de alerta.(Fisone et al., 2004)

Em doses mais elevadas, superiores a 500 miligramas, a cafeína pode chegar a inibir a neurotransmissão de GABA, o que se pode traduzir também num aumento do ritmo cardíaco, da frequência respiratória, provocar insónia, e ansiedade. (Ferreira et al., 2014)

1.8.3. Farmacocinética

A cafeína é absorvida rapidamente pela via oral, e atinge concentrações máximas entre 1 a 2 horas. O início dos efeitos surgem em menos de 60 minutos. A semivida biológica da cafeína em adultos saudáveis varia entre 3 e 8 horas. A farmacocinética da cafeína é influenciada por fatores como gravidez, medicamentos, nível de função enzimática hepática e idade. Por exemplo, a semivida é reduzida para 30-50% em fumadores e duplica aproximadamente para o dobro com a toma de contraceptivos orais. (Fredholm et al., 1999)

A cafeína é metabolizada no fígado pelo citocromo P450 oxidase, principalmente pela isoenzima CYP1A2, dando origem a três di-metilxantinas, cada uma com efeitos farmacológicos distintos. A paraxantina (Figura 4), que aumenta a lipólise. A teobromina (Figura 4) dilata os vasos sanguíneos e aumenta a diurese. A teofilina (Figura 4) relaxa os músculos lisos dos brônquios. No entanto, os níveis atingidos de teofilina pelo consumo normal de cafeína são abaixo da dose terapêutica. (Fredholm et al., 1999)

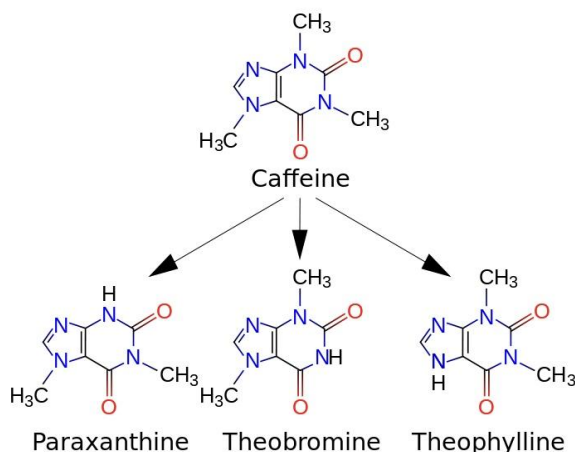


Figura 4 : Estrutura química da cafeína, paraxantina, teobromina e teofilina

1.8.4. Toxicidade

A toxicidade aguda da cafeína é manifestada principalmente no sistema nervoso central, no sistema cardiovascular e no sistema gastrointestinal. Os sinais no sistema nervoso central incluem inquietação, tremores, nervosismo, dor de cabeça, insónia, zumbido no ouvido, confusão, delírio, psicose e convulsões. As perturbações ao nível cardíaco incluem taquicardia, várias arritmias, assistolia e colapso cardiovascular. Em situações mais agudas podem ocorrer taquipneia, náuseas, vômitos, hematémese, diarreia e febre. Também pode levar a desequilíbrios hemodinâmicos que incluem acidose metabólica, alcalose respiratória, hipocalcemia e hiperglicemia. (Holstege & Holstege, 2014)

A dose letal estimada em adultos é de 150–200 mg/kg, enquanto doses de 10–15 mg/kg podem produzir sinais de toxicidade. Níveis séricos superiores a 30 mg/ml são suficientes para criar reações adversas. Níveis que excedem 80 mg/ml podem levar à morte, embora haja relatos de sobreviventes com níveis séricos de 405 mg/ml. (Willson, 2018)

Não existe antídoto ou agente conhecido para reverter a intoxicação por cafeína. O tratamento da intoxicação leve é direcionado para o alívio dos sintomas, no caso da intoxicação grave pode-se recorrer à diálise peritoneal, hemodiálise ou hemofiltração. (Fintel et al., 1984)

Após a interrupção do uso prolongado de cafeína, podem surgir alguns sintomas semelhantes aos de abstinência, como dor de cabeça, irritabilidade, nervosismo e redução de energia. (Scorza et al., 2022)

Não foi demonstrada uma associação definitiva entre o uso habitual de cafeína e a hipertensão, enfarte do miocárdio, carcinogenicidade e teratogenicidade. Os consumidores habituais ou crónicos de cafeína desenvolvem tolerância aos efeitos diuréticos e hipertensores da cafeína. Essa tolerância também se estende aos efeitos no sistema nervoso autónomo, como a taquicardia, mas não à estimulação do sistema nervoso central pela cafeína. (Holstege & Holstege, 2014)

1.8.5. Usos e Riscos na Adulteração

A cafeína é utilizada como adulterante principalmente em drogas de abuso estimulantes. Isto deve-se ao facto de não ser uma substância controlada em muitos países, de ser de fácil acesso e de baixo custo. A cafeína também é estável quando usada como uma substância fumável, estabelecendo uma sinergia por exemplo com a cocaína. (López-Hill et al., 2011)

A cafeína potencia a estimulação motora induzida pela cocaína. Pode também intensificar a ação de psicoestimulantes e aumentar os efeitos gratificantes da cocaína, o que pode ter um impacto no perfil adictivo da cocaína.(López-Hill et al., 2011)

1.9. Novas Substâncias Psicoativas

1.9.1. Descrição Histórica

As Novas Substâncias Psicoativas (NPS) abrangem uma grande variedade de substâncias com estruturas químicas ou perfis farmacológicos semelhantes às drogas de abuso clássicas e que não são controladas pelas convenções internacionais de controlo de drogas, embora algumas delas possam estar sujeitas a medidas regulatórias de cada país.(Luethi & Liechti, 2020)

NPS são conhecidas no mercado por termos como "drogas legais", "bath salts" e "research chemicals". O United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), utiliza o termo "novas substâncias psicoativas", definidas como "substâncias de abuso, seja em forma pura ou preparada, que não são controladas pela Convenção Única de 1961 sobre estupefacientes ou pela Convenção de 1971 sobre Substâncias Psicotrópicas, mas que podem representar uma ameaça à saúde pública". O termo "nova" não se refere necessariamente a invenções recentes, mas sim a substâncias que se tornaram disponíveis recentemente no mercado.(King & Kicman, 2011)

Desde 2008, que o mercado das NPS tem sofrido alterações, tem-se alastrado e aumentado significativamente a nível mundial desde então. As NPS são actualmente vistas como uma questão de saúde pública e política mundial.(*EU Drug Market: New psychoactive substances — Introduction* | www.euda.europa.eu, 2024)

O mercado das NPS é altamente imprevisível, é caracterizado por uma alta rotatividade de substâncias baratas, substituíveis e facilmente disponíveis. As novas substâncias psicoativas estão também cada vez mais integradas no mercado das drogas controladas.(*EU Drug Market: New psychoactive substances — Introduction* | www.euda.europa.eu, 2024)

Entre 2016 e 2022, surgiram cerca de 50 NPS no mercado por ano. Este número caiu para 26 em 2023. Até ao final de 2023, tinham sido identificadas cerca de 1200 NPS no mercado nos últimos 15 anos(*World Drug Report 2023*, 2023). Este crescimento foi impulsionado pela globalização, pela internet, e pelo aproveitamento de lacunas presentes nas leis nacionais sobre drogas e abordagens regulatórias. Permitiu que novas substâncias

psicoativas e os seus precursores fossem fabricados em escalas industriais, principalmente na China e na Índia. E também vendidos, transportados e distribuídos de forma relativamente livre.(Shafi et al., 2020)

1.9.2. Monitorização

Como grande parte destas NPS não são monitorizadas sistematicamente, existe pouca informação sobre produção, tráfico e mercados de venda em grande parte do mundo. Contudo, na União Europeia (UE), a legislação destinada a detectar e a responder rapidamente aos riscos sociais e para a saúde das NPS permite que haja uma monitorização mais sistemática. É praticada pelos Estados-Membros e pelo Sistema de Alerta Rápido da UE sobre NPS (Figura 5). Ainda assim, as informações disponíveis sobre as NPS são limitadas em comparação com as disponíveis sobre drogas controladas estabelecidas.(*EU Drug Market: New psychoactive substances — Introduction* | www.euda.europa.eu, 2024)

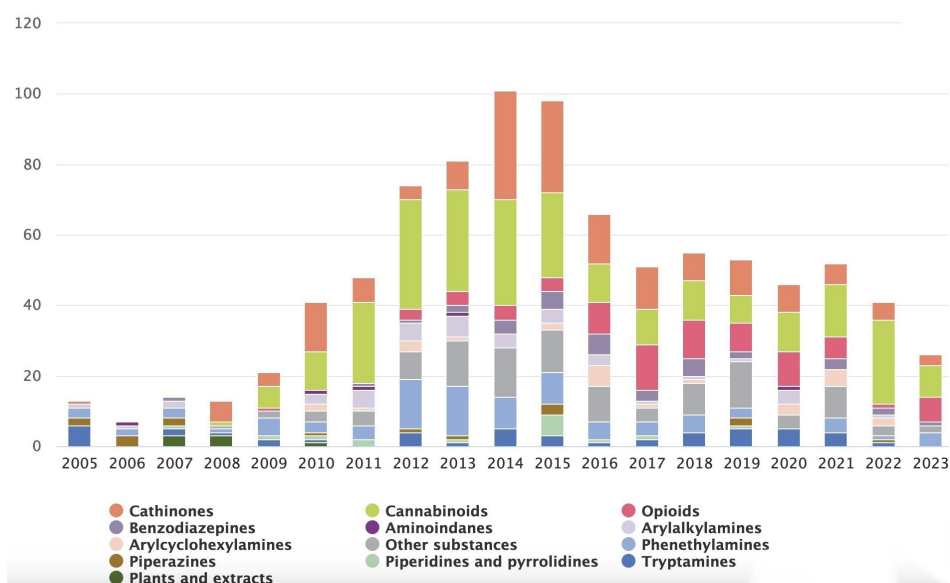


Figura 5 : Número de NPS reportadas,por categoria, pela primeira vez a entre 2005-2023 ao Sistem de Alerta Rápido da UE

1.9.3. Classificação

A classificação das NPS varia conforme a fonte, podem ser classificadas a partir da estrutura química, mecanismo de acção ou efeitos psicoativos. Muitas NPS não encaixam facilmente numa só categoria. Embora as substâncias que pertencem a uma categoria compartilhem características químicas, estas podem ter efeitos psicotrópicos muito distintos. Um sistema de classificação prático consiste em dividir as NPS em quatro grupos: Estimulantes sintéticos, Canabinóides sintéticos, Alucinógenos sintéticos e Depressores sintéticos, esta última categoria inclui opióides sintéticos e benzodiazepinas.(Shafi et al., 2020)

1.9.4. Estimulantes Sintéticos

Os estimulantes sintéticos contêm um grupo variado de compostos como as catinonas, aminoindanos, feniletilaminas, piperazinas e triptaminas, sendo as catinonas sintéticas as que se encontram em maior número. Actualmente, os estimulantes sintéticos representam o maior grupo NPS monitorizadas pela UNODC e European Union Drugs Agency(EUDA).(Shafi et al., 2020)

Este tipo de compostos são na generalidade desenvolvidos para imitar os efeitos de drogas de abuso estimulantes como cocaína, MDMA e anfetaminas. São consumidas de várias formas como por insuflação, ingestão, inalação, fumados, injeção ou uso retal, sendo a mais comum a toma em forma de comprimidos.(Shafi et al., 2020)

1.9.4.1. Estruturas Químicas

As catinonas sintéticas de primeira geração são compostos derivados da cationona (Figura 6) encontrada nas folhas de Khat (*Catha edulis*). Sendo as mais comuns a metcatinona, 4-metilmetcatinona (mefedrona, 4-MMC) (Figura 6), a 3,4-metilenodioximetcatinona (metilona) e a 3,4-metilenodioxipirovalerona (MDPV) (Figura 6), seguidas por uma segunda geração de compostos como a 4-metil-N-etilcatinona (4-MEC), a 4-fluorometcatinona (fledriona, 4-FMC), a 3-fluorometcatinona (3-FMC) (Figura 6) e a α -PVP (α -pirrolidinopentiofenona). As catinonas sintéticas têm uma semelhança estrutural à dos estimulantes do tipo anfetamina e são quimicamente referidas como análogos de β -cetona devido ao grupo carbonilo ($C=O$) no carbono β . O grupo farmacóforo comum responsável pelo efeito psicoativo observado nos estimulantes sintéticos é a fenetilamina. Os derivados destes compostos representam pelo menos 37% das NPS disponíveis no mercado de drogas ilícitas.(Shafi et al., 2020)

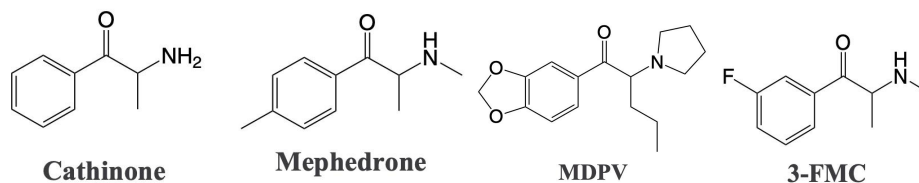


Figura 6 : Estruturas químicas da catinona, mefedrona, MDPV, e 3-FMC

Os estimulantes semelhantes à pirovalerona, como a MDPV, são altamente lipofílicos em comparação com outros estimulantes, o que lhes garante um maior volume de distribuição e passam com maior facilidade a barreira hematoencefálica. O que também aumenta os tempos de semivida plasmáticos e tecidulares.(Shafi et al., 2020)

1.9.4.2. Mecanismos de Ação

Os estimulantes sintéticos aumentam as concentrações de dopamina, serotonina, e noradrenalina na fenda sináptica, o que provoca os efeitos estimulantes. Podem inibir a recaptação desses neurotransmissores na fenda sináptica, como podem também aumentar a liberação destes nas vesículas pré-sinápticas.(Shafi et al., 2020)

1.9.4.3. Toxicidade

O uso destas substâncias está associado a uma série de efeitos secundários comuns, incluindo sintomas como agitação, náuseas, taquicardia e, em casos mais graves, paranoia, alucinações e até morte por crises de hipertensão ou por síndrome serotoninérgica. O uso crônico de estimulantes sintéticos pode levar a dependência, depressão, ansiedade e outros distúrbios psiquiátricos.(Shafi et al., 2020)

1.9.5. Canabinóides Sintéticos

Os canabinóides sintéticos surgiram por volta dos anos 2000 como alternativas à cannabis, com o objetivo de evitar resultados positivos em testes de drogas, principalmente em ambientes como prisões e em desportistas. É a maior e mais diversificada classe de NPS, com cerca de 280 canabinóides sintéticos identificados até 2019 pela UNODC. São geralmente

produzidos em pó e frequentemente dissolvidos em acetona e pulverizados em material vegetal.(Shafi et al., 2020)

1.9.5.1. Estruturas Químicas

Os canabinoides sintéticos são estruturalmente diferentes do delta-9-tetraidrocanabinol (d9-THC) da cannabis, mas partilham mecanismos farmacológicos semelhantes, o que lhes confere o nome de "canabinoides sintéticos". Por não estarem incluídos em bases de dados de referência, geralmente não são detectados por métodos convencionais de rastreio de drogas, como testes de urina, a menos que especificamente procurados.(Shafi et al., 2020)

1.9.5.2. Mecanismos de Acção

Os canabinoides sintéticos interagem principalmente com os receptores canabinóides CB1 e CB2 do sistema endocanabinoide. Os receptores CB1, que estão amplamente distribuídos no cérebro, regulam os neurotransmissores e funções cerebrais, enquanto o CB2, inicialmente associado a células do sistema imunitário, também está presente nos neurónios do cerebelo e tronco cerebral. Diferindo da cannabis natural por não conterem canabidiol, que tem uma ação neuroprotetora, os canabinoides sintéticos são mais potentes e têm maior afinidade pelos receptores do que o d9-THC. São assim, agonistas completos em vez de parciais.(Roque-Bravo et al., 2023)

1.9.5.3. Toxicidade

Os canabinoides sintéticos não apresentam evidências de potencial terapêutico e estão associados a uma série de efeitos secundários graves. Entre os sintomas mais comuns estão as náuseas, vômitos, agitação, sonolência, tonturas, confusão, hipertensão, taquicardia e dor no peito. Podem causar também convulsões, rabdomiólise, síndrome de hiperemese, arritmias cardíacas, embolia pulmonar, hemorragia cerebral, delírio e falência de múltiplos órgãos. A nível psicológico, os efeitos secundários, incluem paranoia, psicose, agressão, autoagressão e suicídio. Por não terem características neuroprotetoras proporcionadas pelo canabidiol, e serem agonistas completos em vez de parciais, os canabinoides sintéticos contribuem para uma maior incidência de complicações psiquiátricas graves e uma toxicidade muito maior em comparação com a cannabis tradicional.(Roque-Bravo et al., 2023)

1.9.6. Alucinogénicos Sintéticos

Os alucinogénicos sintéticos classificam-se em duas subcategorias principais: alucinogénicos e dissociativos.(Shafi et al., 2020)

1.9.6.1. Alucinogénicos

Os alucinogénicos são geralmente classificados em três categorias principais: triptaminas, lisergaminas e feniletilaminas. Partilham o mecanismo de modulação do receptor 5-HT_{2A}, que está envolvido na atividade serotoninérgica. As formas de uso incluem inalação, insuflação nasal, ingestão oral (comprimidos ou papel mata-borrão), administração sublingual/bucal e injeção intravenosa.(Lawn et al., 2017)

1.9.6.1.1. Estruturas Químicas

Os alucinogénicos sintéticos são classificados em diferentes grupos com base nas estruturas químicas. Os derivados da fenetilamina, conhecidos como série 2C, são 2,5-dimetoxifenetilaminas que contêm um substituinte lipofílico na posição 4 do anel de benzeno. A introdução do grupo N-benzilmetoxi (NBOMe) aumentou significativamente a potência e consequentemente a toxicidade destes derivados. As triptaminas são alcalóides monoaminas sintetizadas a partir do aminoácido triptofano. Elas incluem compostos como alfa-metiltriptamina (AMT), N,N-dimetiltriptamina (DMT), N,N-dialil-5-metoxitriptamina (5-MeO-DALT) e 5-metoxi-N,N-diisopropiltriptamina (5-MeO-DIPT). Esses compostos possuem uma estrutura de anel indol, que consiste num anel de benzeno combinado com um anel pirrólico, ligado a uma cadeia lateral de dois carbonos. Os derivados sintéticos do LSD (Figura 7), como 1-acetil-LSD (ALD-52) (Figura 7), 1-propionil-LSD (1P-LSD) (Figura 7) e 1-butil-LSD (1B-LSD), também apresentam estruturas químicas distintas e perfis farmacológicos variados.(Shafi et al., 2020)

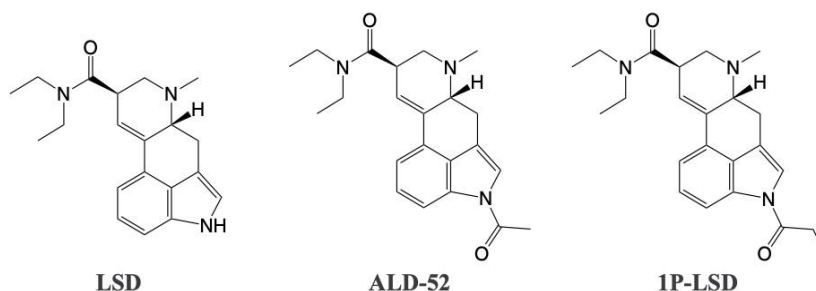


Figura 7 : Estruturas do LSD e derivados sintéticos; ALD-52 e 1P-LSD

1.9.6.1.2. Mecanismos de Acção

A serotonina regula diversos sistemas comportamentais e perceptuais, como humor, fome, temperatura corporal, comportamento sexual, controlo muscular e percepção sensorial. Os efeitos desejados comuns incluem euforia, alterações na percepção de tempo e espaço, aumento da criatividade, aceleração e ampliação dos processos de pensamento, proporcionando experiências psicadélicas, espirituais e místicas.(Shafi et al., 2020)

Os derivados da feniletilamina interagem principalmente com os receptores serotoninérgicos corticais, mostrando maior afinidade pelos receptores 5-HT_{2A}. Os derivados NBOMe, uma classe específica dentro dos derivados 2C, têm alta afinidade pelos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, e menor afinidade pelos receptores 5-HT_{1A} comparado aos seus análogos 2C. Por outro lado, os derivados da triptamina demonstram afinidade pelos receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, podendo também inibir a recaptção e aumentar a libertação de serotonina. Os análogos do LSD ativam tanto os receptores 5-HT_{2A} quanto os receptores 5-HT_{1A}. A ativação dos receptores 5-HT_{2A} resulta na libertação de glutamato e na ativação dos receptores glutamatérgicos AMPA, que leva ao aumento da atividade cortical e do processamento de informações cerebrais.(Eshleman et al., 2018)

1.9.6.1.3. Toxicidade

Os efeitos secundários comuns nos alucinogénicos sintéticos incluem taquicardia, hipertensão, midríase, hipertermia, agitação, agressão, alucinações, sonolência e confusão. Os derivados da fenetilamina, como por exemplo os compostos da família dos NBOMe, têm sido

associados a consequências mais graves, como falência de múltiplos órgãos, psicose, convulsões e síndrome serotoninérgica.(Srisuma et al., 2015)

Os derivados da triptamina podem provocar delírios prolongados, rabdomiólise, insuficiência renal e mesmo fatalidades.(Mohr et al., 2022)

Já os efeitos secundários dos derivados do LSD incluem desregulação térmica, instabilidade cardiovascular, dificuldade de concentração, desequilíbrio e exaustão.(Shafi et al., 2020)

1.9.7. Dissociativos

As NPS dissociativas pertencem ao grupo químico das arilciclohexilaminas, são substâncias utilizadas como anestésicos dissociativos tais como a ketamina (Figura 8), a fenciclidina (PCP) (Figura 8) e a metoxetamina(MXE). Actuam como antagonistas nos receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA). Alguns alucinogénicos dissociativos também actuam nos receptores de opióides κ .(Luethi & Liechti, 2020)

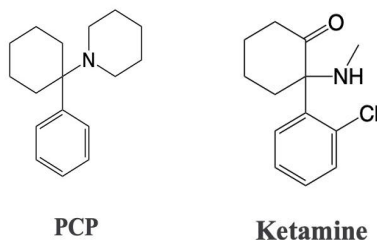


Figura 8 : Estruturas do PCP e ketamina

A PCP, originalmente desenvolvida como anestésico em 1956, foi rapidamente retirada do mercado devido aos seus efeitos secundários desfavoráveis e elevado potencial de abuso. A ketamina mantém-se relevante na anestesia especializada e no controlo da dor, sendo também estudada como antidepressivo de ação rápida.(Luethi & Liechti, 2020)

As formas de administração incluem inalação, insuflação nasal, ingestão oral e injeção intravenosa. Os efeitos procurados incluem a sensação de desconexão entre pensamentos, identidade, memória e consciência, além de distorções sensoriais, euforia e despersonalização.(Luethi & Liechti, 2020)

Ao nível clínico, estão actualmente a ser utilizados dissociativos como ketamina para tratar condições como depressão e dor. São também utilizados em cuidados paliativos.(Loveday & Sindt, 2015)

1.9.7.1. Estruturas Químicas

Os dissociativos de primeira geração são todos derivados simples da PCP. A estrutura de arilcicloexilamina consiste em três partes distintas: um anel aromático, um anel cicloexano substituído e uma função amina básica. Nos dissociativos de primeira geração, ocorre uma substituição arílica ou aminada sem alteração do anel cicloexano. A preservação do anel cicloexano confere afinidade com o receptor NMDA, que leva a um aumento de potência. Na última geração de dissociativos, as diariletilaminas como a difenidina e a 2-MeO-difenidina, também apresentam estruturas semelhantes à PCP.

1.9.7.2. Mecanismos de Acção

Os dissociativos como a ketamina, PCP, metoxetamina actuam como antagonistas seletivos não competitivos dos receptores glutamatérgicos NMDA, que está diretamente ligado à capacidade de induzir efeitos dissociativos. Estes receptores têm um papel crucial na plasticidade sináptica, na formação de sinapses e desenvolvimento do sistema nervoso central, afetando a memória, aprendizagem e organização das redes neuronais.(King & Kicman, 2011)

1.9.7.3. Toxicidade

Os efeitos secundários comuns incluem náuseas, suor excessivo, hipertensão, taquicardia, problemas renais, agitação, desorientação, confusão, movimentos oculares involuntários, fala arrastada, alucinações, perda de memória, falta de coordenação e rigidez muscular. Os efeitos graves incluem toxicidade cerebelar, danos nos rins e na bexiga, além de intoxicações fatais.(Luethi & Liechti, 2020)

1.9.8. Depressores Sintéticos

Os depressores sintéticos estão divididos em duas categorias: benzodiazepinas sintéticas e opióides sintéticos. Embora possam resultar em situações críticas semelhantes, os tratamentos são diferentes.

1.9.8.1. Benzodiazepinas Sintéticas

As benzodiazepinas sintéticas são frequentemente consumidas de forma recreativa. Os principais motivos para este tipo de consumo, além de induzirem uma sensação de bem-estar, incluem a indução de efeitos hipnóticos e ansiolíticos, a diminuição dos efeitos agudos provocados por estimulantes ou a atenuação dos sintomas de abstinência de drogas de abuso.(Shafi et al., 2020)

1.9.8.1.1. Estructuras Químicas

A estrutura base das benzodiazepinas consiste na fusão de um anel de benzeno com um anel de diazepina. Os compostos variam amplamente de acordo com adições à estrutura base, como compostos 2-ceto (exemplo: diazepam), compostos 3-hidroxi (exemplo: temazepam), compostos 7-nitro (exemplo: clonazepam), compostos triazolo (exemplo: alprazolam) e compostos imidazo (exemplo: midazolam).

1.9.8.1.2. Mecanismos de Acção

Os mecanismos de acção das benzodiazepinas sintéticas envolvem principalmente interações com os receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA), semelhantes às benzodiazepinas de prescrição médica. Estes receptores são canais iónicos compostos por diferentes subunidades que respondem ao neurotransmissor inibitório GABA. As benzodiazepinas sintéticas actuam como moduladores alostéricos positivos, potenciando os efeitos do GABA ao ligarem-se a um local diferente de ligação do próprio GABA. O que confere propriedades sedativas, hipnóticas, ansiolíticas, anticonvulsivantes e relaxantes musculares.(Shafi et al., 2020)

1.9.8.1.3. Toxicidade

Os efeitos secundários incluem uma toxídrome sedativo-hipnótica e que inclui confusão, tonturas, sonolência, fadiga, bem como alucinações auditivas e visuais, delírio, convulsões, sono profundo e coma. E também sintomas atípicos como agitação, hipertermia e taquicardia. A cessação abrupta pode levar a sintomas de abstinência, como ansiedade, ataques de pânico, inquietação, insónia e convulsões. Várias fatalidades foram relatadas, bem como o perigo adicional em relação à toxicidade devido ao início de ação mais lento e à semivida mais longa de algumas benzodiazepinas sintéticas.(J. D. Jones et al., 2012)

Nos consumidores de opióides de alto risco, as benzodiazepinas, especialmente quando injetadas, podem prolongar os efeitos dos opióides, prolongam a duração e aumentam a potência, e consequentemente a toxicidade.(J. D. Jones et al., 2012)

1.9.8.2. Opióides Sintéticos

Os opióides sintéticos são sintetizados para se ligar aos mesmos receptores dos opiáceos naturais, como a morfina (Figura 9) e a codeína. Produzem efeitos semelhantes, como euforia, relaxamento e sonolência. No entanto, os efeitos secundários também incluem náusea, tontura, constipação, vômito, tolerância e depressão respiratória.(J. D. Jones et al., 2012)

Actualmente, os opióides sintéticos desempenham um papel relativamente pequeno no mercado de drogas na Europa, mas são representam um grande problema em alguns países e há sinais que possam vir a desempenhar um papel maior nos problemas de drogas na Europa.(*EU Drug Market: New psychoactive substances — Introduction* | www.euda.europa.eu, 2024)

Contudo a epidemia global de mortes por opióides é alvo de uma intensa preocupação e debate, com 49 novos opióides sintéticos detectados na Europa entre 2009 e 2018, sendo 34 derivados de fentanilo (Figura 9). Embora o fentanilo seja controlado internacionalmente, apenas alguns de seus derivados, como o carfentanil (Figura 9), estão sob controlo rigoroso até ao momento. Recentemente, houve um aumento alarmante de heroína adulterada com fentanilo, aumentando o risco de morbidade e mortalidade para os consumidores, que frequentemente desconhecem a presença do opióide sintético.(Mohr et al., 2022)

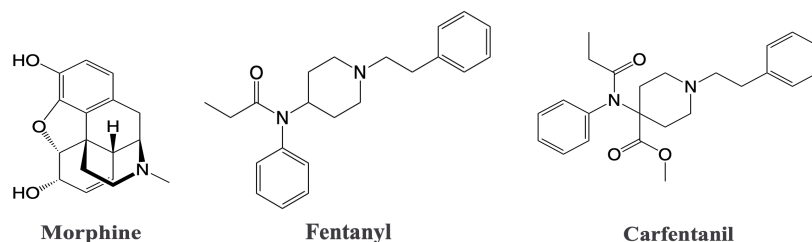


Figura 9 : Estruturas de morfina, fentanil e carfentanil

1.9.8.2.1. Estruturas Químicas

A estrutura química dos opióides pode ser subdividida em três grupos principais: os baseados no anel 4,5-epoximorfinano, como a morfina; as fenilpiperidinas, como o fentanilo; e nas difenil-heptilaminas, como a metadona. Os opióides sintéticos são variações desses compostos base, cada um modificado para diferentes usos e efeitos.(Mohr et al., 2022)

1.9.8.2.2. Mecanismos de Acção

Os análogos de opióides sintéticos actuam nos receptores dos opióides ligados à proteína G no Sistema Nervoso Central (SNC). São agonistas parciais ou totais nos subtipos de receptores opióides mu, delta e kappa, com uma preferência pelo receptor opióide mu. O agonismo dos receptores opióides mu é o principal responsável pelos efeitos farmacológicos, como euforia, analgesia, depressão respiratória e o desenvolvimento de dependência. Muitos opióides sintéticos são significativamente mais potentes do que os opiáceos tradicionais. Por exemplo, o fentanilo, que actua no receptor opióide mu, é 50 a 200 vezes mais potente que a morfina, enquanto o carfentanil, que também actua no receptor mu, é aproximadamente 10.000 vezes mais potente que a morfina.(J. D. Jones et al., 2012)

1.9.8.2.3. Toxicidade

Os efeitos secundários provocados pelos opióides sintéticos podem variar entre mais leves como prurido, náuseas, vômito, obstipação, e tonturas, e mais graves como depressão respiratória, apneia e depressão do SNC. O uso de opióides sintéticos também está associado

a edemas pulmonares, a lesões agudas pulmonares, à hemorragia alveolar difusa e rabdomiólise.(Shafi et al., 2020)

1.9.9. Uso e Riscos na Adulteração com NPS

A adulteração de drogas de abuso tem vindo a sofrer alterações nos últimos anos, este facto deve-se muito ao aparecimento constante de NPS, que agora também são utilizadas como adulterantes e, por sua vez, também sujeitas a adulteração.(Di Trana et al., 2022)

As substâncias de abuso como cocaína, metanfetamina e MDMA têm sido também adulteradas com NPS, o que continua a expor os consumidores a várias NPS desconhecidas, o que pode levar a efeitos inesperados e aumentar os perigos de intoxicação aguda.(Di Trana et al., 2022)

A maior preocupação a nível de saúde pública tem sido a adulteração de heroína com fentanilo e outros análogos sintéticos. Este problema concentra-se mais nos toxicodependentes crónicos de heroína.(Mohr et al., 2022)

A falta de conhecimento sobre a presença de NPS e os seus respectivos perfis toxicológicos nas drogas de abuso trazem dificuldades nos tratamentos médicos em casos de emergência. Os profissionais de saúde podem não estar preparados para lidar com os efeitos de sobredosagem consequentes das adulterações por NPS. Além disso, a identificação laboratorial das NPS pode ser complexa e demorada. Pelas razões referidas acima, a adulteração das drogas de abuso com NPS representa uma ameaça crescente e imprevisível à saúde pública.(Maghsoudi et al., 2022a)

1.10. Serviços de Drug Checking e Importância

1.10.1. Drug Checking

Os Serviços Drug Checking (SDC), também conhecidos como serviços de análise de substâncias, têm como objetivo a redução de riscos ao permitir que as pessoas utilizadoras de substâncias psicoativas fiquem a saber quais substâncias químicas presentes nas substâncias ilícitas adquiridas em mercados de drogas não regulamentados. Nesses mercados ilícitos, as substâncias comercializadas não têm muitas vezes garantia de qualidade, pureza ou

autenticidade, o que pode aumentar significativamente os riscos para os consumidores.(Maghsoudi et al., 2022b)

O SDC engloba a análise laboratorial das substâncias em questão e o aconselhamento por parte de profissionais especializados. As técnicas de análise utilizadas por esses serviços podem variar desde tecnologias sofisticadas que podem fornecer informações sobre a potência e o conteúdo de uma ampla variedade de substâncias, a métodos mais simples que apenas indicam a presença ou ausência de uma determinada droga.(Magnolini et al., 2023)

As testagens podem ser feitas em laboratórios fixos, para os quais indivíduos e organizações podem enviar drogas para análise, e laboratórios móveis em festivais ou clubes nocturnos. Os laboratórios fixos oferecem análises mais aprofundadas e precisas, pois têm acesso a equipamentos e a técnicas mais sofisticadas para identificar e quantificar as substâncias presentes nas amostras enviadas. No entanto, este processo é mais demorado. Por outro lado, os laboratórios móveis são mais rápidos e podem fornecer resultados quase imediatos, o que é vantajoso em contextos como festivais ou ambientes recreativos, onde os consumidores podem querer verificar rapidamente a autenticidade ou a presença de determinada substância numa droga.(*Drug checking* | www.emcdda.europa.eu, 2022)

1.10.2. Contexto Histórico

Os primeiros serviços de drug checking de base comunitária surgiram nos anos 1960's como resposta a uma nova vaga de adulterantes consequente da proibição de substâncias psicoativas mandatada pelas Nações Unidas através da Convenção Única de 1961 sobre Estupefacientes.(Martins et al., 2015)

Desde a introdução formalizada dos SDC na década de 1990, os SDC têm vindo a aumentar principalmente na Europa (Figura 10). A Trans-European Drug Information (TEDI) foi criada em 2011 para incentivar a troca de dados analíticos entre países e organizações de controlo de drogas. Actualmente existem 20 SDC em 13 países Europeus diferentes (Alemanha, Áustria, Bélgica, França, Itália, Luxemburgo, Portugal, Eslovênia, Espanha, Suíça, Holanda, Finlândia e Reino Unido)(Creixell, 2022). Relativamente aos Estados Unidos da América (EUA), têm surgido recentemente novos SDC como resposta à emergente crise global de opióides sintéticos e ao aumento de overdoses relacionadas com os mesmos.(Magnolini et al., 2023)



Figura 10 : Serviços Drug Checking na Europa em 2017

1.10.3. Importância dos Serviços Drug Checking

Os serviços de drug checking estão incluídos, face ao consumo de drogas, no panorama de intervenção em redução de riscos. O consumo frequente de substâncias em contextos como discotecas sobrelotadas ou eventos de música de grandes dimensões, trouxeram e continuam a trazer novos riscos associados a estes ambientes de consumo. O objetivo da redução de riscos no consumo esporádico de drogas em eventos de dança e discotecas levou à disseminação de iniciativas como a oferta de boa ventilação, acesso a água potável, áreas de descanso, e à presença de equipas de primeiros socorros. O facto do conteúdo e da dose das substâncias consumidas nestes ambientes serem muitas vezes desconhecidos, criou a necessidade da implementação de SDC.(Bellis et al., 2002; Spruit, 2001)

Os pontos de SDC visam informar os consumidores do conteúdo das drogas que consomem e assim reduzir os riscos associados. Podem, por vezes, até evitar que estas sejam utilizadas ao informar sobre os perigos e impactos que possam ter na saúde dos consumidores. São enviados frequentemente alertas da presença de substâncias perigosas, não expectáveis, que estejam presentes em certas drogas em circulação.(Spruit, 2001)

As informações recolhidas e fornecidas pelos serviços de drug checking visam a melhorar o comportamento dos consumidores para com as substâncias que utilizam. Visam também, a informar os traficantes sobre a natureza e presença de certos adulterantes nas drogas comercializadas e os impactos que os adulterantes possam ter na qualidade das drogas e consequentemente na saúde dos seus consumidores. (Di Trana et al., 2022)

Estes SDC facilitam também as respostas a situações de intoxicação agudas, por se saber mais ao certo de que substância se trata. Por vezes, nestes casos, o uso recreativo ou accidental exige uma abordagem imediata à intoxicação aguda ao contrário do uso crónico e compulsivo de outras substâncias de abuso, cujo tratamento aborda a dependência e a abstinência. (Maghsoudi et al., 2022b)

Contudo, nos últimos anos veio a verificar-se um aumento e diversificação tanto de novas substâncias, designadas por NPS como de ambientes de consumo, o que veio então trazer uma nova importância e responsabilidade aos Serviços Drug Checking. (Maghsoudi et al., 2022b)

1.10.4. Drug Checking em Portugal

Em Portugal, mais precisamente em Lisboa, existe desde 2019 um SDC da Kosmicare, uma associação sem fins lucrativos. (Kosmicare, 2023)

As técnicas utilizadas no serviço Drug Checking da Kosmicare são a cromatografia em camada fina (TLC), reagentes colorimétricos, espectrofotometria ultravioleta, espectrofotometria de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) e, através de um protocolo com o Laboratório de Ciências Forenses e Psicológicas Egas Moniz, cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa (GC-MS). (Kosmicare, 2023)

1.11. Estudos Prévios sobre a Identificação de Adulterantes em Drogas de Abuso

Entre os estudos existentes que referem serviços de drug checking na identificação de adulterantes em substâncias consumidas em ambientes de festivais, destacam-se aqui dois artigos que evocam a imprevisibilidade e perigos associados à presença de adulterantes nas amostras recolhidas.

1.11.1. Serviços de Drug Checking em Festivais de Música no Canadá

No estudo realizado por (McCrae et al., 2019) foram analisadas, em festivais de música na Colúmbia Britânica no Canadá, de julho a setembro de 2019, as composições de amostras recolhidas. Foi estabelecida a concordância entre as substâncias esperadas e as substâncias obtidas. Recorreu-se a espectroscopia FTIR que permite indicar a presença e variedade de substâncias presentes em cada amostra. Também foram utilizadas tiras reactivas para fentanilo para resultados rápidos para a presença deste composto.

Foram testadas 336 amostras. A maioria das amostras eram esperadas como psicadélicas (69,3%) ou estimulantes (19,6%). Entre as amostras psicadélicas, 72,5% continham a substância esperada sem adulterantes, enquanto 11,6% continham contaminantes adicionais. Entre os estimulantes, 62,1% continham a substância esperada e 36,4% continham contaminantes. Foram identificados, como adulterantes, fentanilo, levamisol e fenacetina, destacando-se aqui a necessidade de serviços de drug checking para evitar eventuais acidentes relacionados com consumo de substâncias e orientar e preparar as intervenções de redução de riscos para desafios futuros.

1.11.2. Prevenção do Consumo não Intencional de DOx e 25x-NBOMe no Boom Festival em Portugal

Neste estudo (Martins et al., 2017), foram recolhidas amostras de LSD no Boom Festival de 2014, em Portugal. Com a intenção de prevenir o consumo não intencional de substâncias como 2,5-dimetoxi-anfetamina (DOx) e N-benzil-2,5-dimetoxifenetilamina (25x-NBOMe). Das 245 amostras que alegadamente continham LSD, 165 continham apenas LSD, 2 amostras continham LSD com adulterantes, 59 amostras continham outras substâncias psicoativas, em que 28 eram compostos derivados de DOx como 2,5-dimetoxi-anfetamina e 24 amostras eram derivados da família dos 25x-NBOMe como a N-benzil-2,5-dimetoxifenetilamina, e as 7 amostras restantes não continham nenhuma substância psicoativa. Após a divulgação de alertas, 74,2% dos usuários que receberam resultados inesperados relataram que não pretendiam consumir a substância em questão. A disseminação de alertas no festival aumentou significativamente a procura pela testagem de amostras de LSD.

1.11.3. Importância da Identificação de Adulterantes

Estes estudos evidenciam a importância dos SDC na identificação de adulterantes em substâncias consumidas. A presença de substâncias inesperadas, como fentanilo e compostos derivados de DOx, podem trazer graves riscos para os consumidores, tendo já havido casos fatais com ambas as substâncias.(Nichols, 2016)

A disseminação de informações sobre substâncias adulteradas permite também criar alertas rápidos para os consumidores sobre os potenciais riscos. A disseminação de informação leva a um aumento de conjuntos de precauções entre os consumidores de drogas, podendo diminuir problemas relacionados com o consumo que contribui para a redução de riscos em ambientes festivos.(Maghsoudi et al., 2022b)

2. Objectivos

Este trabalho teve como objetivo caracterizar o perfil de ocorrência de adulterantes presentes em drogas de abuso analisadas num SDC em Lisboa. Pretende-se apresentar a extensão e natureza dos adulterantes presentes nas drogas potencialmente consumidas por uma amostra de usuários que frequentaram este serviço entre janeiro e setembro de 2022.

3. Materiais e Métodos

3.1. Amostras

Os dados analisados neste trabalho foram cedidos pelo SDC da Kosmicare. As amostras correspondentes foram submetidas por utilizadores a este serviço, situado em Lisboa, de forma voluntária e anónima ao abrigo do regime geral das políticas de prevenção e redução de riscos e minimização de danos, aprovado pelo Decreto-Lei n° 183/2001, de 21 de junho, nomeadamente do seu artigo 31°.

Foram consideradas 366 amostras que foram recolhidas entre o período de Janeiro a Setembro de 2022. As amostras foram analisadas recorrendo a reagentes Colorimétricos e a Cromatografia em Camada Fina.

3.2. Análise de dados

Com os dados obtidos das amostras foi construída uma base de dados, a partir da qual foi realizada uma análise estatística descritiva. Esta análise apresenta o número de amostras para cada substância esperada. Para cada categoria de substância esperada, apresenta os resultados da detecção da presença ou não de adulterantes e o número de amostras para cada adulterante ou combinação de adulterantes identificados.

4. Resultados e Discussão

4.1. Resultados e Discussão

O tipo de amostras analisadas no âmbito deste trabalho é mostrado na Figura 1 e na Tabela 1. Das 366 amostras recolhidas, 66% foram submetidas como sendo MDMA, 11% como cocaína, 9% como LSD, 4% como 2C-B, 6% como ketamina, e 3% como anfetamina. O elevado número de amostras submetidas como MDMA e cocaína vai ao encontro com estudos e dados recolhidos por SDC, em que a cocaína e o MDMA são as substâncias submetidas com maior frequência a SDC na Europa. O uso de MDMA e cocaína tem sido geralmente associado a consumos esporádicos no contexto de ambientes de vida noturna e entretenimento nas cidades europeias. (*Drug checking* | www.emcdda.europa.eu, 2022) O SDC em Lisboa, reflete essa tendência. (*Kosmicare*, 2023) As substâncias presentes nas restantes amostras recolhidas, embora em menor escala, também seguem padrões observados nos relatórios europeus, com o consumo de LSD e o 2C-B mais associado a festivais de música, e a ketamina está a começar a ganhar popularidade, mas ainda de forma menos acentuada comparado com as outras cidades europeias. (*EU Drug Market:* | www.euda.europa.eu, 2024)

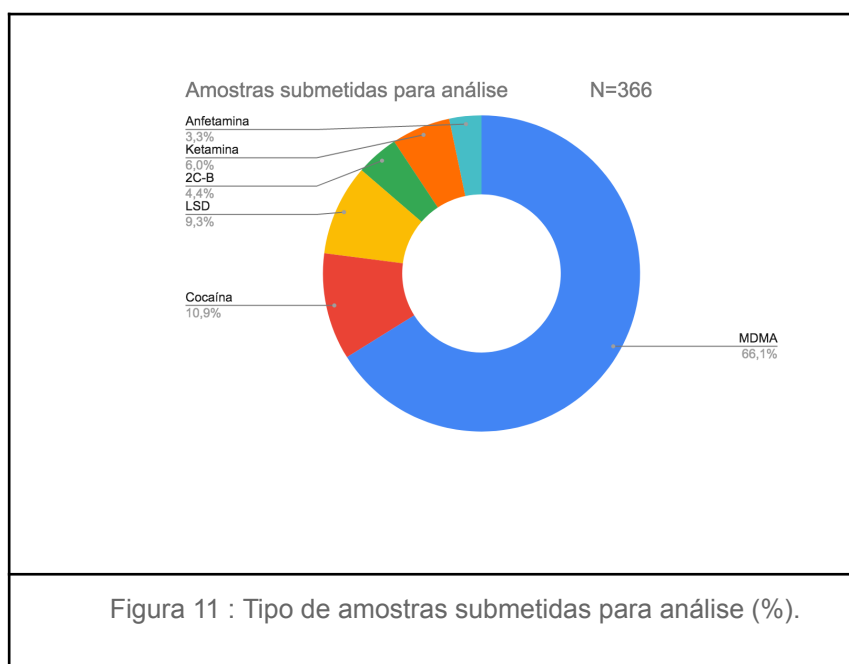


Tabela 1 - Número de Amostras por Substância	
Substância	N. Amostras % (n)
MDMA	66,1 (242)
Cocaína	10,9 (40)
LSD	9,3 (34)
Ketamina	6,0 (22)
2C-B	4,4 (16)
Anfetamina	3,3 (12)

4.1.1. MDMA

Das 242 amostras submetidas como MDMA (Tabela 2), em 232 não foram detectados adulterantes. Sete amostras continham MDMA adulterado com cafeína. Três amostras não continham MDMA, em que uma continha apenas sacarose, outra metanfetamina, e outra 3-MMC (3-metilmetcatinona). A presença de apenas sacarose sem MDMA não traz riscos associados ao seu consumo. Mas os restantes adulterantes trazem sérios riscos à saúde dos consumidores. Embora a cafeína possa intensificar e prolongar os efeitos estimulantes do MDMA, os impactos na saúde do usuário, tendem a ser menos significativos. No entanto, a presença de metanfetamina e 3-MMC, que possuem perfis toxicológicos distintos da substância esperada, (MDMA) estão associado a uma série de efeitos secundários comuns aos estimulantes, incluindo sintomas como agitação, náuseas, taquicardia e, em casos mais graves, paranoia, alucinações e até morte por crises de hipertensão ou por síndrome serotoninérgica. A adulteração do MDMA é maioritariamente composta por estimulantes para aumentar ou mimetizar os efeitos pretendidos do MDMA. Estes resultados são consistentes com estudos anteriores acerca da presença de adulterantes em MDMA. (Nichols, 2016)

<i>Tabela 2 - Amostras de MDMA</i>		
Amostras		
% (n)	MDMA	Adulterantes
95,9 (232)	Sim	Não
2,9 (7)	Sim	Cafeína
0,4 (1)	Não	3-metilmetcatinona
0,4 (1)	Não	Metanfetamina
0,4 (1)	Não	Sacarose

4.1.2. Cocaína

Nas 40 amostras de cocaína (Tabela 3), apenas 42,5% continham cocaína, enquanto a maioria das amostras continha adulterantes como fenacetina, levamisol, lidocaína, entre outros. O número de amostras adulteradas supera o de amostras não adulteradas, um padrão bem documentado na literatura. Substâncias como fenacetina, levamisol e anestésicos locais são frequentemente adicionadas para aumentar o peso e a rentabilidade, bem como para mimetizar ou potencializar os efeitos da cocaína. Isso também eleva o risco associado ao uso de cocaína, sendo que os perigos mais graves estão frequentemente relacionados às diferentes formas de consumo, especialmente ao uso injetável (Kudlacek et al., 2017). A fenacetina estava presente em 30% (12) das amostras. Existem poucos relatos dos efeitos tóxicos da fenacetina na adulteração da cocaína, pensa-se que a dose e os períodos de exposição à fenacetina no consumo de cocaína não são suficientes para ser considerada nefrotóxica e cancerígena. (Pascale et al., 2019) Seis amostras continham anestésicos locais; sabe-se que a presença de anestésicos locais potencia os efeitos tóxicos da cocaína, potenciam as arritmias cardíacas ou convulsões. (Schwartz & Kaufman, 2015) Destacam-se aqui duas amostras: uma amostra adulterada com lidocaína e levamisol e outra com benzocaína e levamisol. A adulteração com anestésicos locais pode causar agranulocitose, enquanto a adulteração com levamisol pode resultar em metahemoglobinemia. Ambas são hemoglobinopatias potencialmente fatais. (Price, 2015) Destaca-se também uma amostra que continha somente lidocaína sem cocaína. A ausência de cocaína nas amostras pode levar os consumidores ao redoseamento excessivo para alcançar os efeitos desejados, o que pode causar sérios problemas de saúde, potencialmente fatais, devido ao consumo não intencional de lidocaína. (Saraghi & Hersh, 2014)

<i>Tabela 3 - Amostras de Cocaína</i>		
Amostras		
% (n)	Cocaína	Adulterantes
42,5 (17)	Sim	Não
27,5 (11)	Sim	Fenacetina
5 (2)	Sim	Levamisol
7,5 (3)	Sim	Lidocaína
2,5 (1)	Sim	Cafeína
2,5 (1)	Sim	Paracetamol
2,5 (1)	Sim	Levamisole+Benzocaína
2,5 (1)	Sim	Fenacetina+Levamisol e Desconhecido
2,5 (1)	Sim	Levamisol e Desconhecido
2,5 (1)	Sim	Levamisol + Lidocaína e Desconhecido
2,5 (1)	Não	Lidocaína

4.1.3. LSD e 2C-B

Das 34 amostras submetidas como LSD (Tabela 4), 97%(33) continham apenas LSD, com uma única amostra contendo 1P-LSD, uma NPS análoga do LSD.

<i>Tabela 4 - Amostras de LSD</i>		
Amostras		
% (n)	LSD	Adulterantes
97,0 (33)	Sim	Não
2,94 (1)	Não	1P-LSD

Das 16 amostras submetidas como 2C-B (Tabela 5), 87,5% (14) continham apenas 2C-B sem adulterantes. Uma amostra continha 2C-B e mescalina, e outra amostra continha apenas mescalina, sem 2C-B. A mescalina, apesar de ser um análogo do 2C-B, tem efeitos bastante diferentes, e traz riscos e efeitos inesperados, principalmente tendo um tempo de semivida muito superior ao 2C-B.(Luethi & Liechti, 2020)

<i>Tabela 5 - Amostras de 2C-B</i>		
Amostras		
% (n)	2C-B	Adulterantes
87,5 (14)	Sim	Não
6,25 (1)	Sim	2C-B+Mescalina
6,25 (1)	Não	Mescalina

Esses resultados indicam uma baixa taxa de adulteração de LSD e 2C-B, reduzindo o risco de efeitos inesperados e potencialmente perigosos associados a adulterantes.. Não foram detectadas substâncias da família DOx ou 25x-NBOMe, em contraste com um estudo (Martins et al., 2017) onde foram detectados DOx em 11.4% e 25x-NBOMe em 9.8% das amostras alegadamente de LSD no Boom Festival. O 1P-LSD é um análogo do LSD, a presença como adulterante nas amostras não traz novos riscos associados ao consumo da substância esperada (LSD). O 1P-LSD é metabolizado em LSD, é então considerado um precursor do LSD mantendo um perfil farmacológico e toxicológico semelhante. A presença de NPS em amostras sugere que as adulterações continuam imprevisíveis e em constante transformação, conforme é referido em estudos semelhantes.(McCrae et al., 2019)

4.1.4. Ketamina

Das 22 amostras submetidas como ketamina (Tabela 6), 81,8%(18) continham apenas ketamina sem adulterantes. Uma amostra apresentava ketamina com paracetamol, destaca-se aqui a presença de um adulterante a ser utilizado apenas para o aumento de volume mas que também apresenta riscos para a saúde.(Pascale et al., 2019)

<i>Tabela 6 - Amostras de Ketamina</i>		
Amostras % (n)	Ketamina	Adulterantes
81,8 (18)	Sim	Não
4,5 (1)	Sim	Paracetamol
9,1 (2)	Não	2-Fluorodescloroketamina (2-FDCK)
4,5 (1)	Não	2-Fluorodescloroketamina (2-FDCK) + Cafeína

Duas amostras não continham ketamina, uma continha apenas 2-FDCK, enquanto outra continha 2-FDCK e cafeína. A presença de 2-FDCK, que é uma NPS análoga à ketamina, provoca efeitos dissociativos semelhantes, mas com perfis de risco e toxicidade ainda não completamente compreendidos. Este resultado está em concordância com estudos que relataram a detecção de análogos da ketamina, como a 2-FDCK, em amostras recolhidas. (Li et al., 2022)

4.1.5. Anfetamina

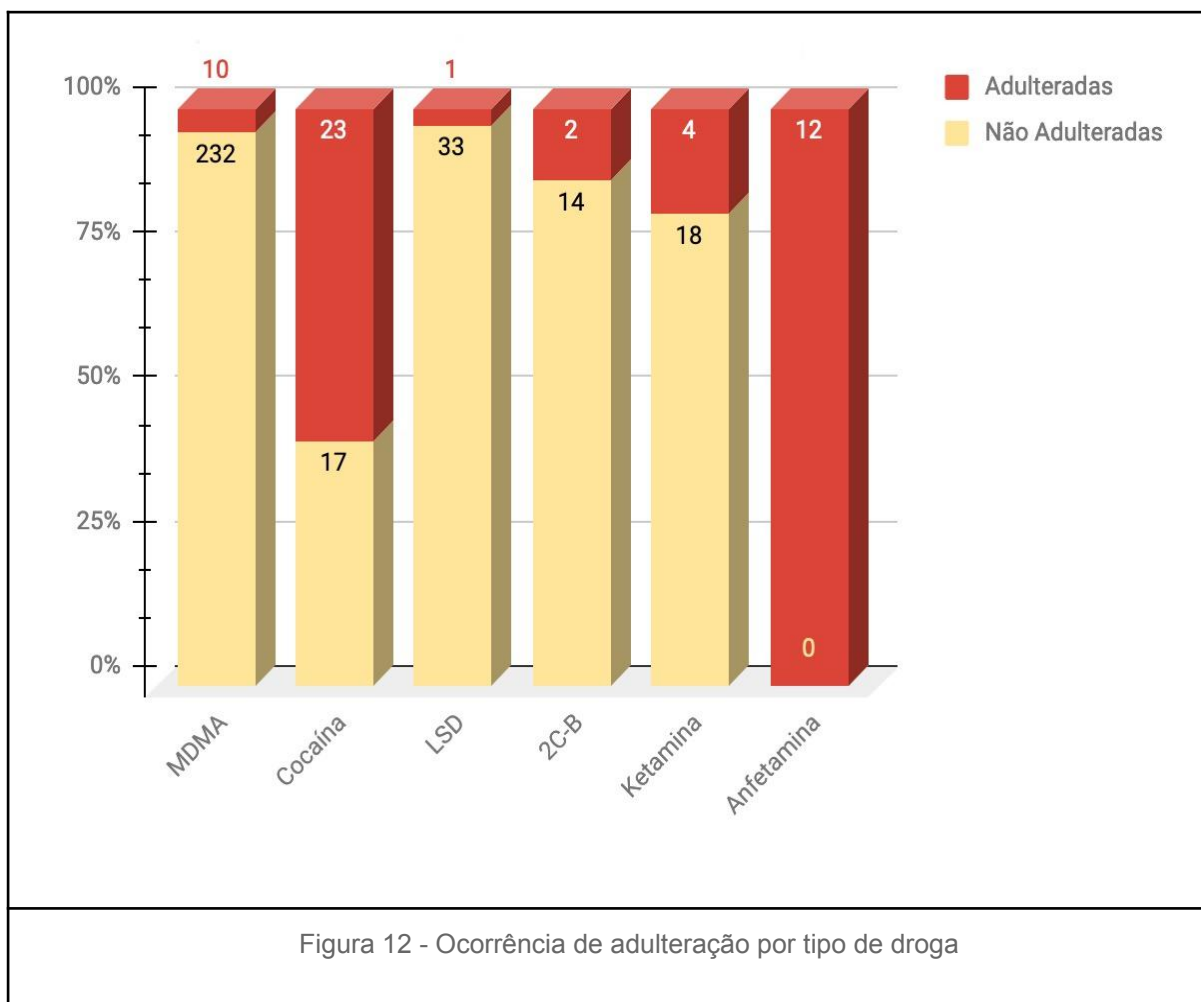
Em relação às amostras de anfetamina (Tabela 7), todas as 12 amostras analisadas estavam adulteradas, com a presença de cafeína em 10 amostras, paracetamol numa amostra e cafeína junto com outro composto não identificado noutra amostra.

<i>Tabela 7 - Amostras de Anfetamina</i>		
Amostras		
% (n)	Anfetamina	Adulterantes
83,3 (10)	Sim	Cafeína
8,3 (1)	Sim	Paracetamol
8,3 (1)	Sim	Cafeína + Desconhecido

O facto de todas as amostras estarem adulteradas reflete um padrão preocupante de adulteração que pode aumentar os riscos associados ao consumo de anfetaminas. Esses resultados são consistentes com estudos anteriores que documentaram a prevalência de adulteração em amostras de anfetamina, frequentemente com cafeína como adulterante. (Di Trana & Montanari, 2022)

4.1.6. Análise Comparativa

A figura 2 ilustra a ocorrência de adulteração por tipo de droga.



Aqui é demonstrado como a adulteração das drogas de abuso é imprevisível (Maghsoudi et al., 2022b), a percentagem de amostras adulteradas para cada droga testada é bastante elevada, destacam-se as amostras de cocaína e de anfetamina. 57,5% e 100% respectivamente. A taxa de adulteração nas amostras de LSD e 2C-B é comparativamente mais baixa, são substâncias que também têm vindo a ter menores taxas de adulteração noutros estudos de detecção de adulterantes.(Maghsoudi et al., 2022a)

Os resultados obtidos a partir desta pequena amostra (366) fornecem informações importantes sobre a presença de contaminantes nas drogas de abuso analisadas. Verificou-se que grande parte das amostras recolhidas continham adulterantes inesperados para os

consumidores, e que a maioria dos adulterantes identificados podem trazer consequências graves para a saúde dos consumidores de drogas. À luz do pequeno tamanho da amostra e do mercado de drogas em rápida mudança, os resultados destacam a importância da contínua monitorização de drogas de abuso e da divulgação dos resultados aos participantes.

6. Conclusão

Este estudo contribui para o entendimento da qualidade e conteúdo das substâncias ilícitas disponíveis no mercado durante o período estudado. Demonstra que o consumo recreativo de drogas não implica só o consumo da substância esperada mas também de substâncias desconhecidas. Os resultados sublinham a contínua necessidade de testagem de drogas de abuso, a educação sobre redução de riscos e políticas de saúde pública eficazes para mitigar os riscos associados ao consumo de drogas adulteradas. Deve continuar a haver uma monitorização sistemática nesta área para relatar as tendências de adulteração actuais e consequentemente melhorar as práticas de redução de riscos baseadas em tendências de consumo actuais.

7. Bibliografia

- Abbott, F. V., & Hellems, K. G. C. (2000). Phenacetin, acetaminophen and dipyrone: Analgesic and rewarding effects. *Behavioural Brain Research*, 112(1), 177–186. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(00\)00179-0](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(00)00179-0)
- Aronson, J. K. (Ed.). (2016). Benzocaine. Em *Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition)* (pp. 858–862). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53717-1.00366-8>
- Bellis, M. A., Hughes, K., & Lowey, H. (2002). Healthy nightclubs and recreational substance use. From a harm minimisation to a healthy settings approach. *Addictive Behaviors*, 27(6), 1025–1035. [https://doi.org/10.1016/s0306-4603\(02\)00271-x](https://doi.org/10.1016/s0306-4603(02)00271-x)
- Brunt, T. M., van den Berg, J., Pennings, E., & Venhuis, B. (2017). Adverse effects of levamisole in cocaine users: A review and risk assessment. *Archives of Toxicology*, 91(6), 2303–2313. <https://doi.org/10.1007/s00204-017-1947-4>
- Chang, A., Osterloh, J., & Thomas, J. (2010). Levamisole: A dangerous new cocaine adulterant. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 88(3), 408–411. <https://doi.org/10.1038/clpt.2010.156>
- Creixell, M. (2022, março 31). The European network of drug checking services TEDI is launching a website to share information on the drug markets. *ABD*. <https://abd.org/en/drugs-and-health/the-european-network-of-drug-checking-services-tedi-is-launching-a-website-to-share-information-on-the-drug-markets/>
- Deupree, J. (2007). Benzocaine. Em S. J. Enna & D. B. Bylund (Eds.), *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* (pp. 1–3). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.61294-2>
- Di Trana, A., Berardinelli, D., Montanari, E., Berretta, P., Basile, G., Huestis, M. A., & Busardò, F. P. (2022). Molecular Insights and Clinical Outcomes of Drugs of Abuse Adulteration: New Trends and New Psychoactive Substances. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23). <https://doi.org/10.3390/ijms232314619>
- Di Trana, A., & Montanari, E. (2022). Adulterants in drugs of abuse: A recent focus of a changing phenomenon. *La Clinica Terapeutica*, 173(1), 54–55. <https://doi.org/10.7417/CT.2022.2392>
- Drug checking* | www.emcdda.europa.eu. (2022).

https://www.emcdda.europa.eu/topics/drug-checking_en

- Dubé, P.-A., Lefebvre, M., Institut national de santé publique du Québec. Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, & Centre anti-poison du Québec. (2010). *Agranulocytose induite par la consommation de cocaïne contaminée au lévamisole*. Institut national de santé publique du Québec. <http://www.santecom.qc.ca/bibliothequevirtuelle/hyperion/9782550586500.pdf>
- Eshleman, A. J., Wolfrum, K. M., Reed, J. F., Kim, S. O., Johnson, R. A., & Janowsky, A. (2018). Neurochemical pharmacology of psychoactive substituted N-benzylphenethylamines: High potency agonists at 5-HT(2A) receptors. *Biochemical Pharmacology*, 158, 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.09.024>
- Eslamian, L., Borzabadi-Farahani, A., Edini, H. zia, Badiee, M. R., Lynch, E., & Mortazavi, A. (2013). The analgesic effect of benzocaine mucoadhesive patches on orthodontic pain caused by elastomeric separators, a preliminary study. *Acta Odontologica Scandinavica*, 71(5), 1168–1173. <https://doi.org/10.3109/00016357.2012.757358>
- EU Drug Market: New psychoactive substances—Introduction* | www.euda.europa.eu. (2024). https://www.euda.europa.eu/publications/eu-drug-markets/new-psychoactive-substances/introduction_en
- Ferreira, D. D. P., Stutz, B., de Mello, F. G., Reis, R. A. M., & Kubrusly, R. C. C. (2014). Caffeine potentiates the release of GABA mediated by NMDA receptor activation: Involvement of A1 adenosine receptors. *Neuroscience*, 281, 208–215. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.09.060>
- Fintel, M., Langer, G. A., & Duenas, C. (1984). Effects of low sodium perfusion on cardiac caffeine sensitivity and calcium uptake. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 16(11), 1037–1045. [https://doi.org/10.1016/S0022-2828\(84\)80016-4](https://doi.org/10.1016/S0022-2828(84)80016-4)
- Fisone, G., Borgkvist, A., & Usiello, A. (2004). Caffeine as a psychomotor stimulant: Mechanism of action. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 61(7), 857–872. <https://doi.org/10.1007/s00018-003-3269-3>
- Fredholm, B. B., Bättig, K., Holmén, J., Nehlig, A., & Zvartau, E. E. (1999). Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacological Reviews*, 51(1), 83–133.
- Gad, S. C. (2014). Phenacetin. Em P. Wexler (Ed.), *Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)* (pp. 862–864). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00900-3>

- González-Duarte, A., & Williams, R. (2013). Cocaine-induced recurrent leukoencephalopathy. *The Neuroradiology Journal*, 26(5), 511–513.
<https://doi.org/10.1177/197140091302600503>
- Hess, C., Ritke, N., Sydow, K., Mehling, L.-M., Ruehs, H., Madea, B., & Musshoff, F. (2014). Determination of levamisole, aminorex, and pemoline in plasma by means of liquid chromatography-mass spectrometry and application to a pharmacokinetic study of levamisole. *Drug Testing and Analysis*, 6(10), 1049–1054.
<https://doi.org/10.1002/dta.1619>
- Hofmaier, T., Luf, A., Seddik, A., Stockner, T., Holy, M., Freissmuth, M., Ecker, G. F., Schmid, R., Sitte, H. H., & Kudlacek, O. (2014). Aminorex, a metabolite of the cocaine adulterant levamisole, exerts amphetamine like actions at monoamine transporters. *Neurochemistry International*, 73(100), 32–41.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.11.010>
- Holstege, C. P., & Holstege, E. (2014). Caffeine. Em P. Wexler (Ed.), *Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)* (pp. 617–620). Academic Press.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00703-X>
- Hynes, M., Raverta, C., Chasin, A., Duffau, B., Barboza, F., Scorza, C., Ahumada, G., & Cumsille, F. (2016). *Análisis de Caracterización Química de Cocainas Fumables*.
- Indorato, F., Romano, G., & Barbera, N. (2016). Levamisole-adulterated cocaine: Two fatal case reports and evaluation of possible cocaine toxicity potentiation. *Forensic Science International*, 265, 103–106. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2016.01.005>
- Jensen, C. B., & Jollow, D. J. (1991). The role of N-hydroxyphenetidine in phenacetin-induced hemolytic anemia. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 111(1), 1–12.
[https://doi.org/10.1016/0041-008x\(91\)90128-2](https://doi.org/10.1016/0041-008x(91)90128-2)
- Jones, H. E., Suarez Ordoñez, R., & Browne, T. (2015). Little Fly Wing: A new drug of concern in Argentina. *Addiction (Abingdon, England)*, 110(9), 1534–1535.
<https://doi.org/10.1111/add.13000>
- Jones, J. D., Mogali, S., & Comer, S. D. (2012). Polydrug abuse: A review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug and Alcohol Dependence*, 125(1–2), 8–18.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.07.004>
- Karch, S. B., Busardò, F. P., Vaiano, F., Portelli, F., Zaami, S., & Bertol, E. (2016). Levamisole adulterated cocaine and pulmonary vasculitis: Presentation of two lethal cases and brief

- literature review. *Forensic Science International*, 265, 96–102.
<https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2016.01.015>
- King, L. A., & Kicman, A. T. (2011). A brief history of ‘new psychoactive substances’. *Drug Testing and Analysis*, 3(7–8), 401–403. <https://doi.org/10.1002/dta.319>
- Kosmicare. (2023). Kosmicare. <http://www.kosmicare.org/>
- Kudlacek, O., Hofmaier, T., Luf, A., Stockner, T., Nagy, C., Holy, M., Freissmuth, M., Schmid, R., & Sitte, H. H. (2017). Chapter 7—Cocaine Adulterants and Effects on Monoamine Transporters. Em V. R. Preedy (Ed.), *The Neuroscience of Cocaine* (pp. 59–68). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803750-8.00007-5>
- Lawn, W., Hallak, J. E., Crippa, J. A., Dos Santos, R., Porffy, L., Barratt, M. J., Ferris, J. A., Winstock, A. R., & Morgan, C. J. A. (2017). Well-being, problematic alcohol consumption and acute subjective drug effects in past-year ayahuasca users: A large, international, self-selecting online survey. *Scientific Reports*, 7(1), 15201.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-14700-6>
- Lee, K. C., Ladizinski, B., & Federman, D. G. (2012). Complications associated with use of levamisole-contaminated cocaine: An emerging public health challenge. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(6), 581–586. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.03.010>
- Leung, Y. L. (2014). Lidocaine. Em P. Wexler (Ed.), *Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)* (pp. 71–73). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00742-9>
- Li, F., Du, H., Wu, B., Wei, J., Qiao, Y., Lai, M., Zhou, W., Shen, H., Wang, Y., Xu, P., & Di, B. (2022). 2-Fluorodeschloroketamine has similar abuse potential as ketamine. *Addiction Biology*, 27(3), e13171. <https://doi.org/10.1111/adb.13171>
- Liu, F., Wang, C., & Patterson, T. A. (2014). Anesthetics. Em P. Wexler (Ed.), *Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)* (pp. 234–237). Academic Press.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00003-8>
- Liu, J., & Lv, X. (2014). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of lidocaine- loaded biodegradable poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(10), 17469–17477. <https://doi.org/10.3390/ijms151017469>
- López-Hill, X., Prieto, J. P., Meikle, M. N., Urbanavicius, J., Abin-Carriquiry, J. A., Prunell, G., Umpiérrez, E., & Scorza, M. C. (2011). Coca-paste seized samples characterization: Chemical analysis, stimulating effect in rats and relevance of caffeine as a major

- adulterant. *Behavioural Brain Research*, 221(1), 134–141.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.03.005>
- Loveday, B. A., & Sindt, J. (2015). Ketamine Protocol for Palliative Care in Cancer Patients With Refractory Pain. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*, 6(6), 555–561.
- Luethi, D., & Liechti, M. E. (2020). Designer drugs: Mechanism of action and adverse effects. *Archives of Toxicology*, 94(4), 1085–1133. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02693-7>
- Maghsoudi, N., Tanguay, J., Scarfone, K., Rammohan, I., Ziegler, C., Werb, D., & Scheim, A. I. (2022a). Drug checking services for people who use drugs: A systematic review. *Addiction (Abingdon, England)*, 117(3), 532–544. <https://doi.org/10.1111/add.15734>
- Maghsoudi, N., Tanguay, J., Scarfone, K., Rammohan, I., Ziegler, C., Werb, D., & Scheim, A. I. (2022b). Drug checking services for people who use drugs: A systematic review. *Addiction*, 117(3), 532–544. <https://doi.org/10.1111/add.15734>
- Magnolini, R., Schneider, M., Schori, D., Trachsel, D., & Bruggmann, P. (2023). Substances from unregulated drug markets – A retrospective data analysis of customer-provided samples from a decade of drug checking service in Zurich (Switzerland). *International Journal of Drug Policy*, 114, 103972. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2023.103972>
- Martins, D., Barratt, M. J., Pires, C. V., Carvalho, H., Vilamala, M. V., Espinosa, I. F., & Valente, H. (2017). The detection and prevention of unintentional consumption of DOx and 25x-NBOMe at Portugal's Boom Festival. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 32(3), e2608. <https://doi.org/10.1002/hup.2608>
- Martins, D., Valente, H., & Pires, C. (2015). CHECK!NG: A última fronteira para a Redução de Riscos em contextos festivos. *Saúde e Sociedade*, 24.
- McCrae, K., Tobias, S., Tupper, K., Arredondo, J., Henry, B., Mema, S., Wood, E., & Ti, L. (2019). Drug checking services at music festivals and events in a Canadian setting. *Drug and Alcohol Dependence*, 205, 107589.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.107589>
- Milroy, C. M. (2016). Substance Misuse: Substance Abuse – Patterns and Statistics. Em J. Payne-James & R. W. Byard (Eds.), *Encyclopedia of Forensic and Legal Medicine (Second Edition)* (pp. 422–427). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800034-2.00363-3>
- Mohr, A. L. A., Logan, B. K., Fogarty, M. F., Krotulski, A. J., Papsun, D. M., Kacinko, S. L.,

- Huestis, M. A., & Roper-Miller, J. D. (2022). Reports of Adverse Events Associated with Use of Novel Psychoactive Substances, 2017-2020: A Review. *Journal of Analytical Toxicology*, 46(6), e116–e185. <https://doi.org/10.1093/jat/bkac023>
- Nehlig, A., Daval, J.-L., & Debry, G. (1992). Caffeine and the central nervous system: Mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Research Reviews*, 17(2), 139–170. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(92\)90012-B](https://doi.org/10.1016/0165-0173(92)90012-B)
- Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 264–355. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>
- Pascale, A., Chasin, A., Giancotti, N., Pose, F., & Hynes, M. (2019). *Drug adulterants and their effects on the health of users—A critical review*.
- Price, D. P. (2015). Methemoglobin Inducers. Em R. S. Hoffman, M. A. Howland, N. A. Lewin, L. S. Nelson, & L. R. Goldfrank (Eds.), *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 10e (1–Book, Section). McGraw-Hill Education. accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?aid=1108437435
- Roque-Bravo, R., Silva, R. S., Malheiro, R. F., Carmo, H., Carvalho, F., da Silva, D. D., & Silva, J. P. (2023). Synthetic Cannabinoids: A Pharmacological and Toxicological Overview. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 63, 187–209. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-031122-113758>
- Saraghi, M., & Hersh, E. V. (2014). Potential diversion of local anesthetics from dental offices for use as cocaine adulterants. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 145(3), 256–259. <https://doi.org/10.14219/jada.2013.33>
- Schwartz, D. R., & Kaufman, B. (2015). Local Anesthetics. Em R. S. Hoffman, M. A. Howland, N. A. Lewin, L. S. Nelson, & L. R. Goldfrank (Eds.), *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 10e (1–Book, Section). McGraw-Hill Education. accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?aid=1108431529
- Scorza, C., Prieto, J. P., & Fabius, S. (2022). Caffeine as an Active Adulterant: Implication for Drugs of Abuse Consumption. Em V. B. Patel & V. R. Preedy (Eds.), *Handbook of Substance Misuse and Addictions: From Biology to Public Health* (pp. 1605–1616). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-92392-1_82
- Shafi, A., Berry, A. J., Sumnall, H., Wood, D. M., & Tracy, D. K. (2020). New psychoactive substances: A review and updates. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 10, 2045125320967197. <https://doi.org/10.1177/2045125320967197>

- Sneader, W. (2005). *Drug Discovery: A History*. John Wiley & Sons.
- Solomon, N., & Hayes, J. (2017). Levamisole: A High Performance Cutting Agent. *Academic Forensic Pathology*, 7(3), 469–476. <https://doi.org/10.23907/2017.039>
- Spruit, I. P. (2001). Monitoring synthetic drug markets, trends, and public health. *Substance Use & Misuse*, 36(1–2), 23–47. <https://doi.org/10.1081/ja-100000227>
- Srisuma, S., Bronstein, A. C., & Hoyte, C. O. (2015). NBOMe and 2C substitute phenylethylamine exposures reported to the National Poison Data System. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 53(7), 624–628. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1054502>
- Tallarida, C. S., Egan, E., Alejo, G. D., Raffa, R., Tallarida, R. J., & Rawls, S. M. (2014). Levamisole and cocaine synergism: A prevalent adulterant enhances cocaine's action in vivo. *Neuropharmacology*, 79, 590–595. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.01.002>
- Willson, C. (2018). The clinical toxicology of caffeine: A review and case study. *Toxicology Reports*, 5, 1140–1152. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.11.002>
- World Drug Report 2023*. (2023). United Nations : Office on Drugs and Crime. [//www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2023.html](https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2023.html)
- Yang, X., Wei, X., Mu, Y., Li, Q., & Liu, J. (2020). A review of the mechanism of the central analgesic effect of lidocaine. *Medicine*, 99(17), e19898. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019898>