

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

NBOMes – REVISÃO DA LITERATURA E CASOS CLÍNICOS

Carolina Ferreira Santos

Porto Alegre, junho de 2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

NBOMes – REVISÃO E CASOS CLÍNICOS

Carolina Ferreira Santos

Prof^ª. Dra. Renata Pereira Limberger
Orientadora

Prof^ª. Dra. Kristiane Mariotti
Co-orientadora

Porto Alegre, junho de 2016

LISTA DE FIGURAS:

Figura 01: Dados do Relatório Brasileiro sobre Drogas	07
Figura 02: Notificação de NPS na União Européia	10
Figura 03: Selos apreendidos pela PF/RS e substâncias detectadas	13
Figura 04: Estruturas químicas de alguns NBOMes	17
Figura 05: Estruturas químicas de 2C-feniletilamina, 2C-C e 25C-NBOMe	18
Figura 06: Diagrama molecular de NBOMes e da classe 2C-X	19
Figura 07: Estruturas químicas de novos compostos	20
Figura 08: Doses e formas de administração das subclasses NBOMes	22
Figura 09: Biotransformação de 25B-NBOMe	29
Figura 10: Lesões causadas pelo uso da droga – caso 1	34
Figura 11: Lesões causadas pelo uso da droga – caso 2	34

SUMÁRIO:

RESUMO	05
1. INTRODUÇÃO	07
2. OBJETIVOS	15
3. MATERIAIS E MÉTODOS	15
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
4.1 ABORDAGEM HISTÓRICA	15
4.2 CONCEITO DE NBOMes	17
4.3 FORMAS DE APRESENTAÇÃO.....	20
4.4 TOXICODINÂMICA E REA	22
4.5 ASPECTOS TOXICOLÓGICOS	26
4.6 TOXICOCINÉTICA	27
4.7 ANÁLISE QUÍMICA	29
4.8 CASOS CLÍNICOS	32
5. DISCUSSÃO	36
6. CONCLUSÃO	39
7. REFERÊNCIAS	41

RESUMO:

O surgimento das drogas sintéticas ou novas substâncias psicoativas data dos anos 20, porém, sua popularização vem acontecendo com maior notoriedade desde o início dos anos 80, com o advento da *internet*. Os NBOMes são drogas sintéticas que surgiram mais recentemente e seu uso vem se tornando um problema de saúde pública, tendo em vista o grande número de intoxicações já descritas. Eles são também conhecidos como ‘Boom’, ‘Pandora’, ‘Filme Holandês’ e ‘N-bomb’ e são vendidos na *internet* como “LSD legal”, afrodisíacos, fertilizantes, com o aviso de ‘proibido para consumo humano’. Agem como potentes agonistas de receptores 5-HT_{2A}. As principais vias de administração desta droga são via oral - deglutido ou sublingual -, via intravenosa e via nasal (insuflado), sendo encontrados na forma de selos, *spray* nasais, pó, líquido em conta gotas, comprimidos e cápsulas. Seus principais efeitos clínicos são estimulação física e mental, alteração na percepção no tempo e leve aumento na frequência cardíaca, hipertermia maligna, náuseas, dilatação da pupila, paranóia, medo, pânico e experiências espirituais indesejadas. Casos clínicos demonstram a gravidade do uso dessas drogas e o impacto que seu uso vem causando para a saúde das vítimas, muitas vezes tendo a morte como desfecho.

PALAVRAS-CHAVE: NBOMes; *designer drugs*; toxicologia; drogas de abuso; novas substâncias psicoativas.

ABSTRACT

The emergence of synthetic drugs dates from the 20's, however their popularization has been happening with more proeminence since the beginning of the 80's, with the advent of internet. The NBOMes are synthetic drugs which appeared more recently and their use is becoming a public health problem in view of the great number of intoxications already described. They are also known as "Boom", "Pandora", "Filme Holandês" and "N-bomb" and are sold in the internet as "LSD legal", aphrodisiacs and fertilizers, with the notification "prohibited for human consumption". They act as potent agonists of 5-HT_{2A} receptors. The main administration routes of these drugs are oral, swallowed or sublingual, intravenous and nasal (aspirate), being identified in the form of stamps, nasal sprays, powder, liquid in droppers, tablets and capsules. Their major clinical effects are physical and mental stimulation, alteration in perception of time, slight raise in the cardiac frequency, malign hyperthermia, nausea, pupil dilation, paranoia, fear, panic and unpleasant spiritual experiences. Finally, clinical cases have demonstrated the gravity of the use of these drugs and the impact in the victim's health, many times having death as an outcome.

1. INTRODUÇÃO:

A utilização das drogas sintéticas é descrita desde os anos 20, porém sua popularização iniciou nos anos 80, sendo que sua disseminação aconteceu rapidamente pelo mundo. Inicialmente, essas novas drogas eram associadas apenas ao *ecstasy*, mas rapidamente outras substâncias surgiram, como por exemplo: as anfetaminas, o flunitrazepam (Rohypnol®), a quetamina, e, ainda mais recentemente, os derivados de feniletilaminas substituídos. Drogas em geral são um grave problema de saúde pública e dados publicados em 2007 mostram que 135.585 mil internações foram associadas a transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de drogas, o que pode ser verificado na figura 1 (ROSÁRIO, 2009; BOER et al., 2004; SENAD, 2007). Pode-se inferir, que esse número aumentou enormemente nos dias atuais.



Figura 1: Dados do Relatório Brasileiro sobre Drogas (SENAD, 2007)

As *'designer drugs'* eram tradicionalmente identificadas como substâncias sintéticas, porém esse termo foi ampliado para abranger outras substâncias psicoativas que mimetizam os efeitos de drogas ilícitas e são produzidas a partir de pequenas modificações na estrutura química de substâncias controladas. Elas são também conhecidas por outras denominações, como por exemplo, NPS (new

psychoactives substances), *'legal high'*, *'club drugs'*, entre outros, são drogas sintéticas derivadas de fármacos ou drogas ilegais já conhecidas, como derivados da heroína, de feniletilaminas, de triptaminas, de piperazinas e de canabinóides, em que os produtores clandestinos realizam alguma modificação na estrutura química com a finalidade de burlar a legislação vigente nos países. As NPS incluem: canabinóides sintéticos, catinonas sintéticas, feniletilaminas, piperazinas e triptaminas (CHUNG et al., 2016; SOFT, 2006; UNODC, 2015). No contexto atual, está sendo largamente discutido os riscos que essas drogas oferecem aos usuários a curto e longo prazo, pois sua difícil apreensão e identificação faz com que seu uso esteja sendo subestimado. Apenas no ano de 2013, aproximadamente cem novas feniletilaminas ilícitas foram identificadas na União Europeia, sendo sintetizadas a partir de: substituições no anel aromático (por exemplo, 2,5-dimetoxi-4-bromofeniletilamina ou 2C-B-NBOMe; metilenodioximetanfetamina ou MDMA/ecstasy; 3,4-metilenodiox-N-etilamfetamina ou MDEA); de fusão de anéis, como o caso dos novos benzofuranos (por exemplo, 6-(2-aminopropil)benzofuram ou 6-APB), de indolalquilaminas (por exemplo, 5-(2-aminopropil)-2,3-diidro-1H-indeno ou 5-IAP), de dibenzofuranos (por exemplo 8-bromo-2,3,6,7-benzo-diidro-difuram-etilamina ou 2C-B-fly), de 2-aminopropilindóis (por exemplo, 5-(2-aminopropil)indol ou 5-IT) (KING, 2014), de β -ceto análogos, conhecidos como catinonas sintéticas (por exemplo, metcatinona, mefedrona, etcatinona, pentedrona, metilona, etilona, butilona e pentilona) (POKLIS, et al., 2014) e de feniletilaminas com volumosos grupamentos N-substituintes (por exemplo, 2-(4-iodo-2,5-dimetoxifenil)-N-(2-metoxibenzil)etanamina ou 25I-NBOMe).

A rapidez com que novas drogas são sintetizadas tem como principal objetivo burlar as legislações, pois enquanto a droga apreendida não está em listas de drogas proscritas, sua venda pode ser realizada de maneira legal (UNODC, 2015).

Com o intuito de controlar as substâncias comercializadas no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) emitiu a portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, que aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, sendo que esta é atualizada sempre que surge a necessidade de controlar novas substâncias. Nessa portaria há listas que classificam as substâncias conforme os seus efeitos no organismo: entorpecentes, psicotrópica, anorexígena, retinóica, imunossupressora, anabolizantes e qualquer outra que exige controle especial ou que possa ser precursora de uma das substâncias que exigem controle especial (BRASIL, 1998). As atualizações da portaria, no

entanto, não conseguem acompanhar o ritmo frenético de criação de substâncias. “A indústria desenha novos formatos da mesma molécula para ir driblando a legislação”, ressaltou o perito chefe da Seção Técnica de Física e Química Legal do Instituto de Criminalística de Minas Gerais (ICMG), Pablo Alves Marinho. Nesse Estado estão circulando tanto as drogas já catalogadas como derivados ainda sem registro, conforme o perfil das apreensões que chegam ao Instituto de Criminalística (MARINHO, 2014).

Essas drogas de abuso são frequentemente utilizadas de forma recreacional. Os efeitos psicotrópicos que possuem, motivo pelo qual são utilizadas como drogas de abuso, são descritos como capacidade aumentada de comunicabilidade, empatia e autoconhecimento. Esses efeitos são relatados para a grande maioria das drogas que agem como agonistas 5-HT_{2A}, alterando a neurotransmissão serotoninérgica. Esses receptores, encontrados por todo o encéfalo, mas em maior densidade no sítio do córtex cerebral, possuem alta afinidade por diversas classes de drogas psicotrópicas, e o potencial alucinógeno dessas drogas está diretamente relacionado ao grau de afinidade que a droga possui pelo receptor (EGAN, et al., 1998). Normalmente são usadas em locais como festas *raves* e baladas, e, mais recentemente, casos clínicos demonstraram que, em muitos casos, a aquisição da droga era realizada por jovens, através da *internet* - ferramenta que facilita o acesso e a disseminação das NPS em eventos sociais (GUERREIRO et al., 2011; SOFT, 2006; ANDREASEN et al., 2015; CHUNG et al., 2016).

Esse uso recreacional é conhecido há muitos anos, porém tem aumentado drasticamente no mundo todo desde o início deste século e novas substâncias psicoativas tem sido cada vez mais notificadas ao sistema de alerta rápido da União Européia, como pode ser verificado na figura 2, e esse aumento tem como consequência sérios problemas para a saúde pública em muitos países da Europa. Os dados são confirmados de maneira contundente com os relatos de casos de *overdose*, em que análises químicas *antemortem* e *postmortem* mostraram se tratar de novos derivados de feniletilaminas, como os NBOMes, em diversos países, bem como o aumento do uso de canabinóides e catinonas sintéticas em lugares como Europa e EUA também foi observado, juntamente com a constante detecção de novos compostos por técnicas analíticas (CHUNG et al., 2016; ANDREASEN et al., 2015; ARMENIAN et al., 2014; SUZUKI et al., 2014; POKLIS et al., 2014). Essa popularização ocorreu, em grande parte, devido ao uso crescente da *internet*,

facilitando assim o acesso a esses compostos (ROSE et al., 2013; SOFT, 2006). É notável que a disponibilidade e a diminuição do custo tecnológico permitem que tais drogas sejam sintetizadas com facilidade em laboratórios clandestinos (UNODC, 2015).

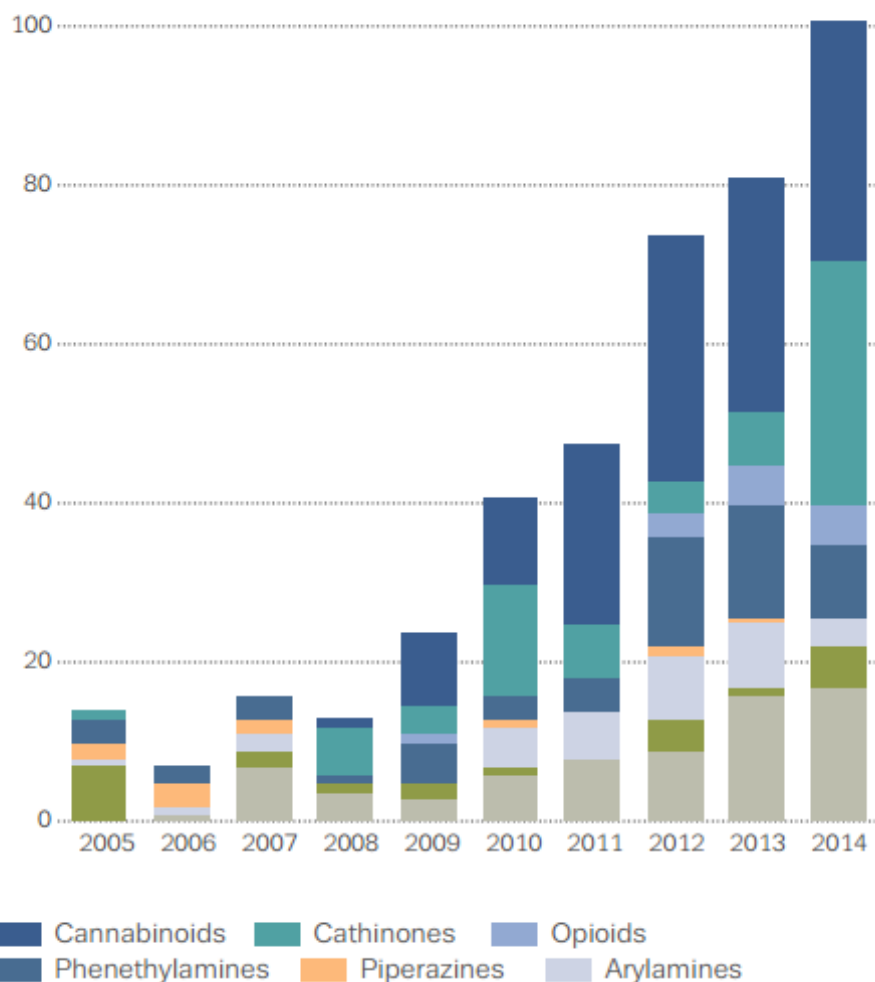


Figura 2: Aumento de notificação de NPS na União Européia (EMCDDA, 2015)

Compostos classificados como alucinógenos serotoninérgicos pertencem às classes químicas indolaminas e fenilalquilaminas. As fenilalquilaminas podem ser subdivididas em feniletilaminas (mescalina, 2C-B-NBOMe (2,5-dimetoxi-4-bromofeniletilamina)) e fenilisopropilaminas (DOI (2,5-dimetoxi-4-iodoamfetamina), DOM (2,5-dimetoxi-4-metilamfetamina), e, mais recentemente, estão surgindo as feniletilaminas com substituintes em N-benzil (NBOMes) (HALBERSTADT et al., 2014). As principais *designer drugs* citadas na literatura científica são alucinógenos (feniletilaminas), estimulantes (catinonas sintéticas), canabinóides sintéticos,

piperazinas, triptaminas, benzofuranos e opióides, sendo que as classes mais comumente encontradas são os canabinóides e as catinonas sintéticas (ANDRABI et al., 2015; ZAWILSKA et al., 2015). Além disso, são também citadas outras substâncias derivadas de plantas naturais (CALADO, 2013). Tais substâncias não são necessariamente novas porém despertaram interesse ou se tornaram acessíveis mais recentemente (ROSÁRIO, 2009).

Atualmente, tem aparecido no cenário mundial relatos de uma classe denominada NBOMe ou 'N-bomb' (WIEGAND et al., 2013). Essa nova droga possui efeitos alucinogênicos e seu estudo se mostrou de grande importância, principalmente pela frequente associação com casos de intoxicação e até mesmo morte desde seu aparecimento (ANDREASEN et al., 2015). Tem sido descrito na literatura diversas substâncias psicoativas para esta nova droga sintética, dentre elas: 25H-NBOMe (2-(2,5-dimetoxifenil)-N-(2-metoxibenzil)etanamina), 25D-NBOMe (N-(2-metoxibenzil)-2,5-dimetoxi-4-metilfeniletilamina), 25E-NBOMe (2-(4-etil-2,5-dimetoxifenil)-N-(2-metoxibenzil)etanamina), 25G-NBOMe (2-(2,5-dimetoxi-3,4-dimetilfenil)-N-(2-metoxibenzil)etanamina), 25I-NBOMe (2-(4-iodo-2,5-dimetoxifenil)-N-(2-metoxibenzil)etanamina), 25B-NBOMe (2-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)-N-(2-metoxibenzil)etanamina), 25C-NBOMe (2-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-N-(2-metoxibenzil)etanamina) (KAIZAKI-MITSUMOTO et al., 2016; POKLIS et al., 2015; POKLIS et al., 2014; ZUBA et al., 2012). Entre essas substâncias, 25I-NBOMe é mencionada como a mais potente, e isso parece estar relacionado com a maior afinidade deste composto por receptores serotoninérgicos (ZAWILSKA et al., 2015; NIKOLAOU et al., 2015). Esta nova droga de abuso é vendida pela *internet* como LSD 'legal' ou como substância química experimental com diferentes denominações, tais como 'Boom', 'Pandora', 'Filme Holandês' e 'N-bomb' (BERSANI et al., 2014). No Brasil, atualmente, essas substâncias fazem parte da portaria nº 344 da ANVISA e são proscritas. Do ponto de vista toxicológico, trata-se de um agonista parcial de receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, que geralmente é vendido em formas de apresentação para uso por via oral/sublingual (BERSANI et al., 2014). Mesmo em doses muito baixas, os NBOMes têm se mostrado altamente potentes, pois a substituição em N-benzil nas feniletilaminas aumenta significativamente a afinidade desses compostos pelos receptores 5-HT_{2A}, sendo os compostos mais frequentemente encontrados: 25H-NBOMe, 25B-NBOMe, 25C-NBOMe, 25I-NBOMe (NIKOLAOU et al., 2014; PAPOUTSIS et al., 2015).

Os principais efeitos clínicos observados após o uso de NPS são: efeitos cardiovasculares e neurológicos, como taquicardia, alucinação e agitação, além de hipertermia, convulsões e catatonismo (HONDEBRINK, et al., 2015). No que diz respeito aos NBOMes, os efeitos mais frequentemente relatados incluem entorpecimento sublingual, estimulação, *'body high'*, alucinações, dissociação e ansiedade, havendo também elevado risco de *overdose*, visto que há relatos de caso de toxicidade aguda e mortes pelo uso sublingual desta substância (BERSANI et al., 2014).

No Brasil, tem se observado um número crescente de apreensões dessas drogas, sendo que entre os anos de 2012 e 2015, mais de 8.722 mil unidades de selos e mais de 1.158 mil unidades denominadas de microselos ou micropontos foram apreendidas e identificada a presença de NBOMes, alguns exemplos de selos são apresentados na figura 3. Proporcionalmente a esses dados, observa-se o aumento de relatos de acidentes tóxicos divulgados pela mídia impressa e digital (PAGNAN e TUROLLO, 2014; ORTIZ, 2015). Tem se observado um aumento expressivo do uso de NPSs no país, ocorrendo casos que levaram à morte já relatados pela mídia, sendo que o caso mais conhecido é o do estudante da USP que foi a óbito devido as consequências do uso da droga (PAGNAN e TUROLLO, 2014). Sendo assim, é de suma importância a correta identificação e quantificação dessas NPSs para fins clínicos e forenses (SOFT, 2006; IML, 2014; GERHARDT, 2015).

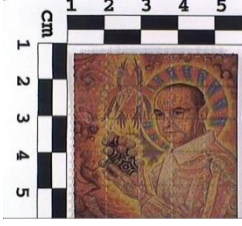
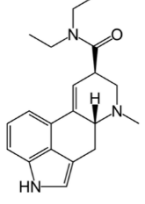
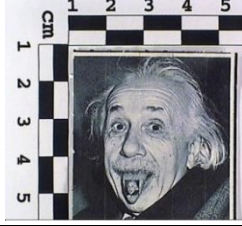
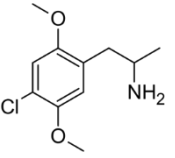

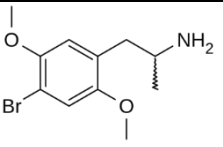
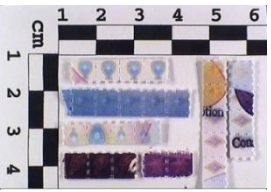
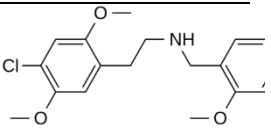

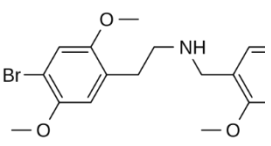

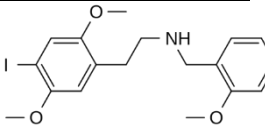
Substância	Selo	Fórmula Estrutural
LSD Dietilamida do Ácido Lisérgico		 $C_{20}H_{25}N_3O$
DOC 2,5-dimetoxi-4- cloroanfetamina		 $C_{11}H_{16}ClNO_2$
DOB 2,5-dimetoxi-4- bromoanfetamina		 $C_{11}H_{16}BrNO_2$
25C-NBOMe		 $C_{18}H_{22}ClNO_3$
25B-NBOMe		 $C_{18}H_{22}BrNO_3$
25I-NBOMe		 $C_{18}H_{22}INO_3$

Figura 3: Exemplos de selos apreendidos pela PF/RS e das substâncias detectadas.

A análise química dessas drogas se torna um ponto crítico, visto que a mudança nas suas estruturas ocorre de maneira muito dinâmica, sendo muitas vezes maior do que a agilidade com que os bancos de dados dos equipamentos de identificação são atualizados, dificultando assim a realização de análises por métodos

previamente estabelecidos. As drogas clássicas possuem métodos de triagem sensíveis e bem conhecidos, apesar de não específicos, já as novas drogas não possuem metodologias para a realização das triagens utilizadas na rotina laboratorial (PETERS e MARTINEZ-RAMIREZ, 2010). Tendo em vista tais dificuldades na identificação, é necessário adaptar continuamente as metodologias de análises existentes ou utilizar métodos analíticos modernos que permitam a determinação correta destes compostos na tentativa de acompanhar a evolução do mercado de drogas ilícitas (SANTOS, 2016).

O que também dificulta a identificação e controle na venda dessas drogas é o fato delas serem feitas em laboratórios clandestinos e misturadas, muitas vezes, com substâncias lícitas. Não raro, essas drogas passam despercebidas em exames toxicológicos, não ajudando em futuros prognósticos (PAIM e RAMOS, 2015).

Visto isso, foi desenvolvido pela UNODC um programa denominado *The Global Scientific And Forensic Programme Support Project Operationalizes The Forensic Aspects* que apoia os estados participantes gerando informações sobre tais drogas através de cursos e treinamentos, melhorando o sistema de recolhimento de dados sobre as drogas e análise de políticas relevantes. O projeto divulga relatórios que auxiliam de maneira significativa na compreensão do padrão e das tendências do problema das drogas sintéticas (UNODC, 2016).

Devido ao grande número de relatos de casos envolvendo inúmeros efeitos adversos, elevada toxicidade e, até mesmo mortes no Brasil e no mundo ocasionadas por essa nova classe de drogas sintéticas, os NBOMes, juntamente com o grande número de apreensões que vem sendo feitas, na maioria dos casos com fornecedores que venderiam a droga em festas *raves* (CAVALCANTI, 2015; PAGNAN e TUROLLO, 2014; SUZUKI et al., 2015), é de grande relevância estudos sobre essa droga, sendo importante revisar os dados existentes na literatura para poder auxiliar tanto no correto diagnóstico quando esses indivíduos chegam intoxicados aos serviços de saúde, quanto na correta identificação química quando essas drogas são apreendidas.

Nesse sentido, o presente trabalho tem por objetivo revisar dados de farmacologia, toxicidade, análise química, e relatos de casos descritos na literatura científica e em casos divulgados pela grande mídia sobre NBOMes.

2. OBJETIVOS:

Revisar tanto na bibliografia científica quanto em matérias divulgadas pela mídia, dados relevantes a respeito da nova classe de *designer drug*, NBOMes.

3. MATERIAIS E MÉTODOS:

Este trabalho foi desenvolvido através da pesquisa em bases de dados Pubmed, Web of Science, Scopus e Portal de Periódicos da CAPES, bem como em *sites* de notícias e revistas digitais, utilizando as seguintes palavras-chave: *designer drugs*, NBOMes, NPSs, drogas sintéticas/ *synthetic drugs*. A pesquisa foi realizada durante o período de fevereiro a junho de 2016.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 ABORDAGEM HISTÓRICA:

Há relatos de uso de *designer drugs* desde a década de 80, sendo sua popularização efetivada nos anos 90 com o advento da popularização da *internet*. Porém, foi na primeira década do século XXI que o número de usuários aumentou e houve relatos de diversas apreensões de diferentes tipos *designer drugs* ao redor de todo o mundo (GUERREIRO et al., 2011).

A classe 2C feniletilaminas foi sintetizada pela primeira vez, por Alexander "Sasha" Shulgin nas décadas de 1970 e 1980. Já N-benzil derivados de compostos 2 C-X, são relatados partir de 2003, quando foram sintetizados a fim de encontrar fortes agonistas de receptores 5-HT_{2A} para pesquisas psiquiátricas. Dessa época são descritos 25I, 25C e 25B – NBOMes (ARMENIAN et al., 2014). Essa classe de NPSs, derivados N-2-metoxibenzil feniletilaminas, apareceram mais recentemente no mercado das drogas. A abreviação NBOMe refere-se à porção N-benzilmetóxi da estrutura; 'OMe' é metóxi abreviado. Eles são potentes agonistas de receptores de serotonina e apresentam potencial risco de efeitos alucinógenos, e toxicidade serotoninérgica (CASPAR et al., 2015; LAWN et al., 2014; LOWE et al., 2015).

No entanto, quase não há relatos sobre o uso humano dessas drogas antes de 2010, quando foram disponibilizadas para venda online em *sites*, *e-commerce*, e lojas de produtos naturais, onde são vendidos erroneamente como produtos seguros ao consumidor (ZUBA et al., 2013a; BOUMRAH et al., 2016). A partir de 2010 são encontradas descrições dos efeitos adversos dessa classe de drogas, sendo os

principais: taquicardia, hipertensão, agitação, agressão, alucinações visuais e auditivas, convulsões, elevada contagem de células, níveis elevados de creatina cinase, acidose metabólica, rabdomiólise, e danos renais agudos (SUZUKI et al., 2015; ANDREASEN et al., 2015; POKLIS et al., 2014). Há relatos de que eram utilizados no início dos anos 2000 para investigar os efeitos de agonistas 5-HT_{2A} em cérebros de mamíferos (HIEGER et al., 2015). Fontes de pesquisa informam que o primeiro a sintetizar NBOMes foi Ralf Heim, no ano de 2003, na *Free University of Berlin* para estudo de receptores 5-HT_{2A}, e esses estudos foram aprofundados por David Nichols, em 2008. Em 2011 foram percebidos os primeiros casos de intoxicação e detecção de 25I-NBOMe, e logo após, foram identificados muitos outros derivados NBOMes em selos apreendidos no mercado de drogas (POKLIS et al., 2015; NIKOLAOU et al., 2015).

Em 2011, Ettrup e colaboradores relataram pela primeira vez a síntese de 25C-NBOME em literatura científica (ZUBA et al., 2013a; ANDREASEN et al., 2015). Nesse mesmo ano foram apreendidos pela primeira vez selos contendo 25-NBOMes. E, no primeiro semestre de 2012, essa mesma droga foi detectada em sete diferentes tipos de selos, em apreensões feitas na Polônia (ZUBA et al., 2013a).

É também descrito que 25I e 25C – NBOME tornaram-se disponíveis para compra *online* a partir de 2010 (ARMENIAN et al., 2014). Os usuários em sua maioria não fazem uso isolado dessa droga, sendo comum o uso concomitante com outras drogas como maconha, LSD, anfetaminas, cocaína (SUZUKI et al., 2015).

Sabe-se também que usuários de drogas estão mais suscetíveis a apresentarem comorbidades psiquiátrica, sendo os transtornos psiquiátricos mais encontrados entre os dependentes químicos estão os transtornos depressivos e ansiosos e os transtornos de personalidade (HESS et al., 2012).

Os NBOMes são adquiridos prioritariamente através da *internet* e também entre círculos de amigos dos usuários, não sendo comum a compra diretamente de traficantes que comercializam as drogas ilícitas clássicas como cocaína e *cannabis* (ANDREASEN et al., 2015; SUZUKI et al., 2015). Em relação a realidade nacional, o que se observa é que estas drogas estão sendo vendidas como LSD, o que se torna bastante preocupante devido ao fato de que selos que contém NBOMes apresentam, geralmente, uma concentração muito maior da substância do que selos que contem LSD (as doses usualmente encontradas de LSD são de 20 a 80 µg, enquanto que para os NBOMes estão sendo observadas doses de 250 a 500 µg, mas que variam muito de

acordo com a subclasse da droga) (NIKOLAOU et al., 2014; GUERREIRO et al., 2011). Do ponto de vista clínico, o fato de os NBOMes provocarem um gosto metálico amargo e dormência na língua e na boca que não são percebidos pelo o uso do LSD e a possibilidade do aparecimento de quadros de hipertermia maligna devido ao acentuado efeito serotoninérgico são alguns dos agravantes do uso de NBOMes. Além disso, sabe-se que existem diferenças em relação ao preço (os NBOMes são mais baratos, pois sua síntese é mais simples), e a toxicidade (LSD é uma droga bem mais antiga e não se tem relatos de overdoses, enquanto que NBOMes, mesmo sendo drogas que apareceram recentemente no mercado de drogas, já são apontados como a causa de diversos casos de óbitos no Brasil e no mundo) (NICHOLS e BESERRA, 2014; CUNHA, 2015).

Os NBOMes tem causado intoxicações graves em usuários, e, mesmo em baixas doses, relatos de síndrome serotoninérgica, com comportamento peculiar, agitação intensa e convulsões persistentes têm sido frequentemente encontrados na literatura (POKLIS et al., 2015; HALBERSTADT et al., 2014).

Em geral os usuários dessas drogas são adolescentes ou jovens adultos ocidentais do sexo masculino, que participam de festas *raves*, discotecas, bares e festivais de música (SUZUKI et al, 2015; POKLIS et al., 2014; NIKOLAOU et al, 2015; GUERREIRO et al., 2011). A procura por esta classe de drogas se dá principalmente devido à seus potentes efeitos alucinógenos (RICKLI et al., 2015).

4.2 CONCEITO DE NBOMES:

Dentre as classes de *designer drugs* descritas na literatura, os NBOMes englobam uma variedade de substâncias químicas que são formadas por diferentes substituintes na posição 4 do anel 2,5-dimetoxifeniletamina (figura 4) e tem se destacado nos últimos anos por seu alto potencial de toxicidade, já relatado em diversos casos clínicos, apesar do recente surgimento dessa droga de abuso no mercado das drogas. Esta droga foi inicialmente sintetizada em pesquisa como potentes agonistas de receptores serotoninérgicos; exemplos de estruturas químicas são apresentados na figura 5 (SUZUKI et al., 2015).

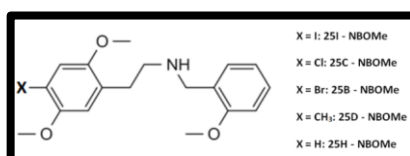


Figura 4: Estruturas químicas de alguns NBOMes.

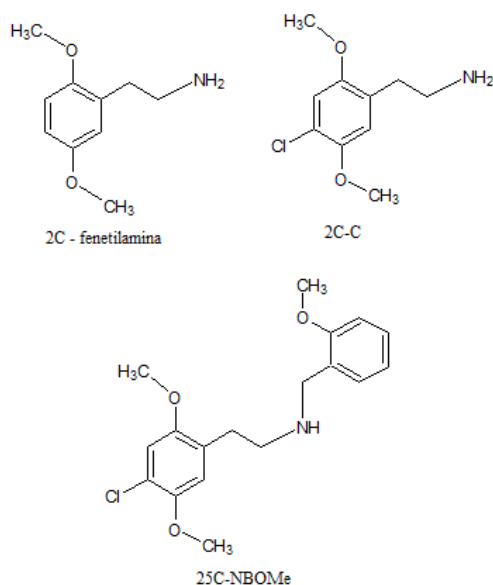


Figura 5: Estruturas químicas de 2C-feniltilamina, 2C-C e 25C-NBOMe. Adaptada de NIKOLAOU et al., 2014.

Tais drogas possuem estrutura química semelhante à mescalina, alucinógeno da família 2C, são feniltilaminas com substituições no grupo metóxi nas posições 2 e 5 e uma substituição na posição 4 que consiste muitas vezes em um halogênio (ex. bromo, cloro, iodo), como pode ser visto na figura 6 (SUZUKI et al, 2015). Também chamadas nas ruas de ‘Smiles’, ‘N-Bomb’, ‘Solaris’, entre outras denominações, NBOMes são quimicamente classificados como N-benzil feniltilaminas derivados 2C (HIEGER et al., 2015). A terminologia ‘2C’ foi dada por Alexander Shulgin devido aos dois átomos de carbono presentes entre o anel benzeno e o grupo amino na molécula (POKLIS et al., 2015). Estudos mostram que 25I-NBOMe possui potência cerca de 14 vezes maior que 2C-I-NBOMe (2,5-dimetoxi-4-iodofeniltilamina) (HALBERSTADT et al., 2014).

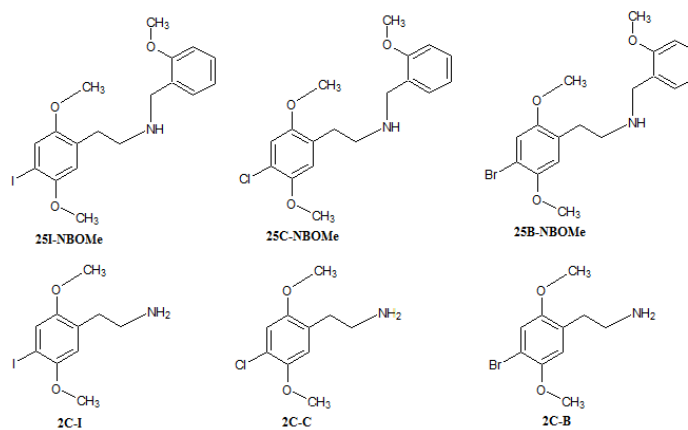


Figura 6: Diagrama molecular de NBOMes e da classe 2C-X. Adaptado de LAWN et al., 2014.

São encontrados descritas na literatura diferentes subclasses dessa nova droga, como por exemplo 25I, 25D, 25H, 25C, 25B – NBOMes, sendo alguns exemplos de representados na figura 7, e, dentre estas, as mais comuns e frequentemente encontradas são 25I, 25B e 25C-NBOMes (POKLIS et al., 2015; ZUBA et al., 2013a). Seus efeitos alucinógenos ocorrem devido ao potencial de estimulação agonista dos receptores 5-HT_{2A} que essas drogas possuem, esses efeitos também são encontrados em outras drogas, como por exemplo, LSD (POKLIS et al., 2015). Os receptores 5-HT_{2A} estão envolvidos em fisiopatologias como depressão e esquizofrenia (ZUBA et al., 2013a). As alucinações se mostram presentes a partir de doses muito baixas, como 50 – 150 µg, sendo essas drogas um pouco menos potentes do que o LSD. Os efeitos podem ser observados aproximadamente após 15 minutos da sua utilização, sendo que o pico desses efeitos ocorre de 2 a 4 horas após seu uso, podendo durar de 4 a 10 horas, dependendo da via de administração da droga (HIEGER et al., 2015; HALBERSTADT et al., 2014).

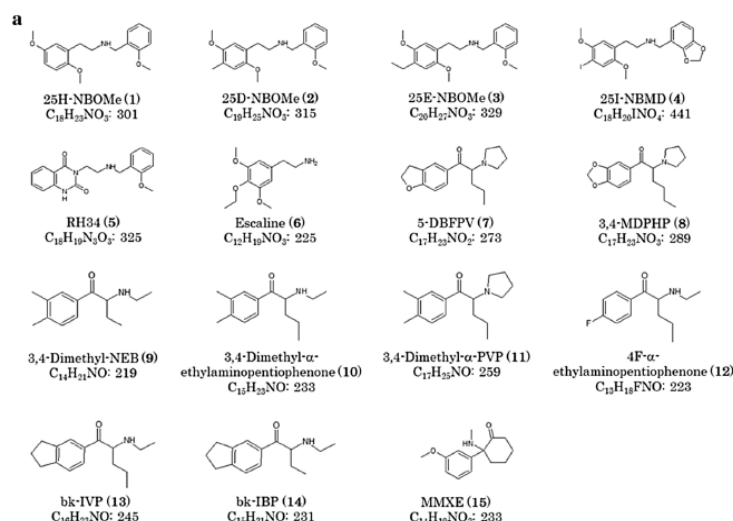


Figura 7: Estruturas químicas de novos compostos (KAIZAKI-MITSUMOTO et al., 2016).

A composição química dessas drogas pode variar muito e se modificar rapidamente. Essas mudanças são feitas em laboratórios clandestinos com baixo custo, e as vendas feitas principalmente pela *internet*, e, com menos frequência em ‘*head shops*’ e diretamente de traficantes. O uso dessas substâncias é, não raramente, promovido equivocadamente como ‘uso seguro’. Essas modificações são realizadas utilizando diferentes substituintes que irão resultar em drogas que terão potências e farmacocinéticas diferentes. Esse dinamismo ocorre a fim de evitar a processos criminais, visto que as legislações dos países não acompanham a rapidez com que novas drogas são sintetizadas (HIEGER et al., 2015; NIKOLAOU et al., 2015).

4.3 FORMAS DE APRESENTAÇÃO:

NBOMes são na grande maioria das vezes vendidos como selos embebidos com a droga. Há também outras apresentações como *sprays* nasais, pó, líquido em conta gotas, comprimidos e cápsulas. Também são comercializados, não raramente, como “fertilizantes para plantas”, “LSD legal”, e afrodisíacos, em embalagens contendo o aviso “proibido para consumo humano”. As principais vias de administração relatadas são via oral, deglutido ou sublingual, via intravenosa e via nasal (insuflado). A biodisponibilidade dessa droga quando administrada via oral é significativamente diminuída, isso ocorre, provavelmente, devido à baixa estabilidade metabólica desta substância (SUZUKI et al., 2015; CASPAR et al., 2015;

NIKOLAOU et al., 2014; HALBERSTADT et al., 2014; NIKOLAOU et al., 2015; PAPOUTSIS et al., 2015).

As doses relatadas variam muito de acordo com a via e com o substituinte. Usuários relataram que após o uso de 25C-NBOMe, por via intranasal ou sublingual, em baixas doses de 200 a 1000 μg já é observado efeito alucinógeno. Quando fumado (como base livre) as doses relatadas foram de 50 a 500 μg , e os efeitos foram classificados como leves em doses de 50 a 200 μg , suaves de 200 a 350 μg , fortes de 350 a 700 μg e muito fortes em doses acima de 700 μg , e, quando administrados por via sublingual, os efeitos começam a ser observados após 100-250 μg , e são classificados como leves em doses de 250-450 μg , fortes de 450-800 μg , e muito forte em doses cima de 800 μg (ZUBA et al., 2013b). Outros artigos sugerem que 25C-NBOMe possuiria de metade a um terço da potência comparado ao LSD, tendo ação quando utilizado por via oral em doses de 300 a 600 μg , e quando utilizados via sublingual a dose mínima seria de 25 a 150 μg (NIKOLAOU et al., 2014). As doses encontradas para 25B-NBOMe foram de 100 μg como dose mínima sublingual, sendo que de 100 a 300 μg são doses consideradas leves, mas são frequentemente encontradas doses de 350 a 700 μg , podendo chegar até 1500 μg . Já quando inalado, as doses descritas como leves variaram de 50 a 200 μg , como moderadas variaram de 200 a 350 μg e doses altas ficaram entre 350 e 800 μg , sendo ainda encontradas doses muito altas de 1400 μg (PAPOUTSIS et al., 2015). Os artigos consultados apresentam pequenas diferenças entre as doses relatadas por usuários.

Selos de 25C-NBOMes, que são a forma mais encontrada, normalmente apresentam uma dose de 250 a 500 μg , mas já foram analisados selos que continham até 700 μg (NIKOLAOU et al., 2014).

Outro derivado N-BOMe muito encontrado atualmente é o 25I, que é encontrado principalmente nas formas de selos ou pó. Quando o pó é administrado sublingual, as doses são normalmente de 50 a 250 μg , já nos selos as doses normalmente encontradas são de 500 a 800 μg (POKLIS et al., 2015). A figura 8 apresenta gráficos que ilustram essa diferença.



Figura 8: Diferenças de doses e formas de administração das subclasses NBOMes.

Esses selos, já utilizados a muito tempo como forma de apresentação do LSD, são cartelas com desenhos de obras de arte, desenhos animados, e formas psicodélicas, que podem ser cortadas em quadrados pequenos e colocados embaixo da língua. Esses selos são facilmente comprados pela *internet* e chegam pelo correio, e, em um dos casos, foram declarados como CDs natalinos (POKLIS et al., 2015).

Em um estudo em que os usuários foram convidados a responder questões através da *internet*, levando em consideração o viés de que não há análises sobre a veracidade das respostas, encontrou-se que a forma de administração mais comum seria a via oral e sublingual, seguido pela insuflação nasal. Este mesmo estudo mostrou que o tempo médio para atingir um pico dos efeitos foi de 2 horas para administração sublingual e de 45 minutos para administração nasal. Ainda quando comparado a outras drogas, como cogumelos mágicos, LSD, cetaminas e 2C-X, os NBOMes foram os classificados como a droga que possuía efeitos mais fortes quando administrado por via nasal (LAWN et al., 2014).

4.4 TOXICODINÂMICA E RELAÇÃO ESTRUTURA ATIVIDADE:

No que se refere à classe de drogas sintéticas feniletilaminas substituídas (2C-X), estas possuem grupos metóxi nas posições 2 e 5 do anel benzeno e uma vasta gama de substituintes lipofílicos na posição 4. Todos os compostos gerados a partir

de feniletilaminas, no que se sabe até o momento, apresentam consideráveis propriedades psicodélicas e alucinógenas. Por exemplo, a droga 4-cloro-2,5-dimetoxifeniletilamina, demonstra possuir atividade alucinógena semelhante ao LSD e à psilocibina (substância com efeitos psicodélicos encontrada em diversos cogumelos alucinógenos) (NIKOLAOU et al., 2014).

Os efeitos apresentados por estas drogas são comuns a todos os alucinógenos agonistas receptores 5-HT_{2A}, que variam de leves alterações na cognição e afeto, poderosos efeitos sensoriais e somáticos e experiências místicas. Quando comparados à compostos ‘clássicos’ 2C, os NBOMes apresentam uma afinidade maior (SUZUKI et al., 2015).

Relatos encontrados após a ingestão de 25-NBOMe descrevem efeitos alucinógenos com observação de cores vibrantes, distorção do som, ‘*body high*’. Tem sido observado por alguns usuários menos efeitos adversos do que os compostos ‘clássicos’ 2C. São descritos como alguns desses efeitos crises de pânico, perda da noção de tempo e espaço e leve náusea (ZUBA et al., 2013b).

Receptores 5-HT_{2A} estão ligados à memória de trabalho, processos cognitivos e comportamentos afetivos como depressão e esquizofrenia. Quando esses receptores são ativados por 25C-NBOMe, por exemplo, resulta em uma toxicidade provocando efeitos alucinógenos e estimulantes, mesmo em doses baixas. Alguns dos efeitos estimulantes observados por usuários de 25C-NBOMe ocorrem também por causa da ativação de receptores monoamina e da inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina (NIKOLAOU et al., 2014).

Os efeitos obtidos pelo uso de 25C-NBOMe podem ser classificados como positivos, neutros ou negativos. Os efeitos positivos compreendem estimulação física e mental, pensamento criativo, humor elevado, abrir e fechar olhos, aumento da conscientização e valorização musical, experiências espirituais e euforia. Entre os efeitos neutros estão mudança geral na consciência, diferentes sensações no corpo (rubor, calafrios, energia corporal), alteração na percepção no tempo e leve aumento na frequência cardíaca. Os efeitos negativos já descritos compreendem mudanças desconfortáveis na temperatura corporal podendo gerar quadros de hipertermia maligna, náuseas, dilatação da pupila, dificuldade de concentração, insônia, sentimentos indesejados, paranóia, medo, pânico e experiências espirituais indesejadas. Esses efeitos estão resumidos na tabela 1 (NIKOLAOU et al., 2014; BERSANI et al., 2014).

Tabela 1: Resumo dos efeitos do NBOMes.

Dormência sublingual	Gosto químico metálico Senso de dormência da língua e da boca
“Body high”	Sensação leve, suave, mas eufórica e abrangente de formigamento corporal. Essa sensação de formigamento também é acompanhado por <i>rushes</i> espontâneos de euforia, que se tornam mais prolongados proporcionalmente à dose consumida
Estimulação	Estímulo energético físico Movimentos/tremores corporais e ranger de dentes
Efeitos Psicodélicos	Introspecção, euforia, aceleração do pensamento, distorção de tempo, aumento da acuidade visual, aumento da empatia e sociabilidade.

Adaptado de BERSANI et al., 2014.

Um estudo mostrou que compostos 25C-NBOMe possuem afinidade por receptores serotoninérgicos cerca de 8,4 vezes mais elevada do que drogas do tipo LSD (RICKLI et al., 2015).

Nikolaou e colaboradores (2014) realizaram um estudo onde os indivíduos respondiam determinadas questões em um fórum na *internet* sobre drogas e, através das respostas obtidas, os pesquisadores compararam os efeitos de 25C, 25I e 25D-NBOMe e afirmaram que dentre os três tipos de NBOMes, o “25C-NBOMe provoca efeito psicodélico leve, alta atividade visual com baixas doses, estímulo tátil médio, humor muito elevado e intensa energia corporal”. Neste mesmo fórum usuários concordaram que para diversão em festas o 25C-NBOMe era o “melhor” dentre os três tipos experimentados.

No que diz respeito à relação estrutura - atividade dessas drogas o que se tem são estudos publicados sobre alucinógenos β -feniletilaminas. A estrutura química responsável pelo efeito tipo alucinógeno se deve à presença de uma amina primária separada através de dois átomos de carbono do anel fenil, presença de grupos metóxi nas posições 2 e 5 do anel aromático, e presença de um substituinte hidrofóbico na posição 4 do anel aromático (MEYER, et al., 2010). Levando em consideração os pontos mais importantes da relação estrutura - atividade de anfetamínicos, já bem descrita pela literatura (MEYER, et al., 2010; GILMAN, 2011; CARVALHO et al., 2012), vemos que:

- Uma maior atividade simpaticomimética é vista nos compostos onde dois átomos de carbono separam o anel do grupo amino, característica encontrada nos compostos NBOMes.
- Em relação as substituições no grupo amino se observa que quanto maiores os substituintes alquil, maior é a atividade dos β -receptores. E, em geral, quanto menores os substituintes, maior é a atividade dos α -receptores. Contudo, algumas exceções são observadas.
- Substituições no núcleo aromático: grupos hidroxila nas posições 3 e 4 influenciam na potência das atividades α e β . Essas atividades tem suas potências reduzidas em compostos em que um ou ambos os grupos estão ausentes, sem nenhuma outra substituição aromática. Grupos hidroxilas nas posições 3 e 5 tornam compostos com grandes substituintes amino seletivos para receptores β_2 . As feniletilaminas, classe da qual os NBOMes fazem parte, necessitam de substituintes hidroxila no anel e do grupo β -hidroxila na cadeia lateral, atuando principalmente por liberar norepinefrina das terminações nervosas simpáticas. Outros grupos, além do hidroxila, também podem ser substituídos no anel aromático, e, compostos com substituintes metóxi nas posições 2 e 5 tem apresentado seletividade para receptores α .
- Substituições no carbono α : compostos que apresentam substituintes no $C\alpha$ não sofrem oxidação pela MAO, aumentando o tempo de ação das não catecolaminas.
- Substituições no carbono β : compostos substituídos no $C\beta$ possuem menores ações no sistema nervoso central e maior atividade agonista nos receptores α e β - adrenérgicos.

Visto isso, sabe-se que anfetamínicos sem substituintes no anel apresentam efeitos simpaticomiméticos e agem como estimulantes psicomotores; os que apresentam substituintes da cadeia lateral possuem ação estimulante psicomotora ou ação anorexígena. As que possuem substituições no anel aromático podem possuir potencial alucinógeno e estimulante.

4.5 ASPECTOS TOXICOLÓGICOS:

Muitos são os efeitos relatados após o uso de NBOMes, sendo que não há descrições de diferenças muito grandes entre os diferentes tipos da droga. Entre os efeitos mais comumente relatados estão dormência na língua quando a via de administração é sublingual, juntamente com um gosto químico metálico (este efeito é fundamental para diferenciar clinicamente o uso entre selos de LSD e NBOMes), corpo elevado ou “*body high*”, efeitos estimulantes, efeitos psicodélicos (BERSANI et al., 2014). Mesmo muito tempo após o consumo de 25C-NBOMe, alguns efeitos residuais foram relatados. E o uso prolongado tem sido associado a graves problemas psiquiátricos (BERSANI et al., 2014; NIKOLAOU et al., 2015).

Também há relatos de efeitos negativos secundários após o uso de 25C-NBOMe, como por exemplo, vasoconstrição, náuseas, vômitos, dor de cabeça, aumento dos batimentos cardíacos, sudorese e disúria temporária irregular (BERSANI et al., 2014). Por ser um agonista 5-HT_{2A} potente, os efeitos tóxicos dessa droga podem ser manifestações clínicas de uma síndrome serotoninérgica, conhecida por produzir toxicidade aguda causando acidose metabólica, rabdomiólise, hipertermia, convulsões, insuficiência renal (BERSANI et al., 2014).

Os efeitos mais relatados são agitação, taquicardia, hipertensão, dilatação da pupila, delírio, alucinações, convulsões, taquipnéia e hipertermia. As alterações laboratoriais mais comumente relatadas são níveis elevados de creatina quinase, leucocitose, hiperglicemia, transaminases (SUZUKI et al., 2015; POKLIS et al., 2013). Toxicidade simpaticomimética também tem sido relatada, o que inclui taquicardia, hipertensão, midríase, agitação, e hipertermia, comumente descritos em casos de intoxicação aguda por derivados anfetamínicos com substituições no anel aromático (RICKLI et al., 2015).

Visto que o aparecimento dessa classe de drogas é muito recente, pouco se sabe sobre os efeitos causados por ela no ato do consumo, e menos ainda, sobre os efeitos que podem atingir os usuários a médio e longo prazo. Usuários devem ficar

atentos para o aparecimento de danos renais, assim como problemas com sua saúde mental, visto que esses prejuízos são observados em usuários de outras classes de drogas alucinógenas mais conhecidas (NIKOLAOU et al., 2015).

As mortes causadas por NBOMes podem ser tanto devido à intoxicações com a droga quanto por acidentes ocorridos devido ao estado de delírio e pânico decorrentes do uso da droga (NIKOLAOU et al., 2015).

4.6 TOXICOCINÉTICA:

Os precursores de drogas do tipo NBOMes, 2,5-dimetoxi-feniletilaminas (2Cs), não são comumente usados, pois são biotransformados muito rapidamente. No entanto, todos os seus derivados, substituídos nas posições 2 e 5 do anel aromático e, ainda, com substituintes lipofílicos na posição 4, são frequentemente usados como drogas de abuso (MEYER et al., 2010). Um dos principais passos na biotransformação das feniletilaminas é desaminação para o aldeído correspondente, estes não são detectados, pois, provavelmente, são rapidamente convertidos aos seus álcoois ou ácidos correspondentes. Nesse mesmo estudo, foi analisado a capacidade que as isoenzimas monoaminoxidases (MAO) e CYP possuem para catalisar essas reações, sendo possível verificar que as isoenzimas MAO-A e MAO-B estão envolvidas nas principais rota metabólicas dos compostos 2Cs. Sabendo disso, pode-se dizer que estes compostos são suscetíveis à interações medicamentosas com inibidores das monoaminoxidases (IMAO), por exemplo alguns antidepressivos (tranilcipromina e moclobemida) e anti-parkinsonianos (selegilina) (MEYER, et al., 2010).

Estudos demonstraram que 2C-I-NBOMe também age como inibidor de dopamina, serotonina e da recaptação de norepinefrina. Além disso, essas drogas possuem ação agonista em relação aos receptores α -adrenérgicos (BOSAK et al., 2013; PAPOUTSIS et al., 2015).

Outros estudos, sobre o 25B-NBOMe, mostram que esse análogo 2C-B pode ser sintetizado através da alquilação redutiva de 2C-B por 2-metóxi-benzaldeído (PAPOUTSIS et al., 2015).

O metabolismo de 25C-NBOMe parece seguir o metabolismo de compostos 2C que são biotransformados pela O-desmetilação na posição 2 ou 5 do anel aromático. A droga também pode ser desaminada pela MAO-A ou MAO-B. Os produtos da biotransformação são então oxidados e desaminados ao ácido

correspondente, o qual é então reduzido para o álcool correspondente. Metabolismo de fase II envolve glucuronidação ou sulfonidação. Isoenzimas do citocromo P450 também contribuem para a biotransformação dessas drogas (NIKOLAOU et al., 2014; BOSAK et al., 2013).

Um estudo, feito em humanos e ratos, com o objetivo de esclarecer a biotransformação do 25I-NBOMe sugere como principal rota de biotransformação a O-desmetilação e que N-desmetoxibenzilação seria uma rota secundária. Ainda nesse estudo foi visto que os metabólitos variam de acordo com o tempo de excreção. Em relação as enzimas CYPs envolvidas nessa rota, as principais foram, CYP2C9 e CYP2C19 que estavam envolvidas principalmente na O-desmetilação, CYP1A2 e CYP3A4 em hidroxilação, e CYP3A4 em N-desmetoxibenzilação. Em suma, viu-se que 25I-NBOMe foi extensivamente biotransformado por O-desmetilação, O, O-bis-desmetilação e hidroxilações, tendo estas como vias predominantes (CASPAR et al., 2015).

Um estudo *in vitro* para pesquisa de possíveis metabólitos de 25B-NBOMe CYP e UGT- dependentes, foi realizada através da coleta de amostra após incubação da droga em microsomas de fígado humano. Doze metabólitos CYP-derivados e nove metabólitos UGT-derivados foram identificados. Desmetilação foi a biotransformação CYP-dependente observada com mais frequência, sendo encontrados três diferentes metabólitos O-desmetilados. Três metabólitos hidroxilados foram também observados. Houve desalquilação do fármaco original pela perda da porção metoxibenzil. No que diz respeito às biotransformações UGT-dependentes, os três metabólitos O-desmetilados sofreram, posteriormente, glucuronização. Um esquema apresentado nesse estudo pode ser visto na figura 9 (BOUMRAH et al., 2016). Em comparação, os compostos anfetamínicos apresentam vias de biotransformação bastante semelhante. Tais compostos são biotransformados prioritariamente através de N-desaminação e oxidação. Há evidências de que a N-desaminação dos anfetamínicos é catalisada pelas isoenzimas CYP450 (CARVALHO, et al., 2012).

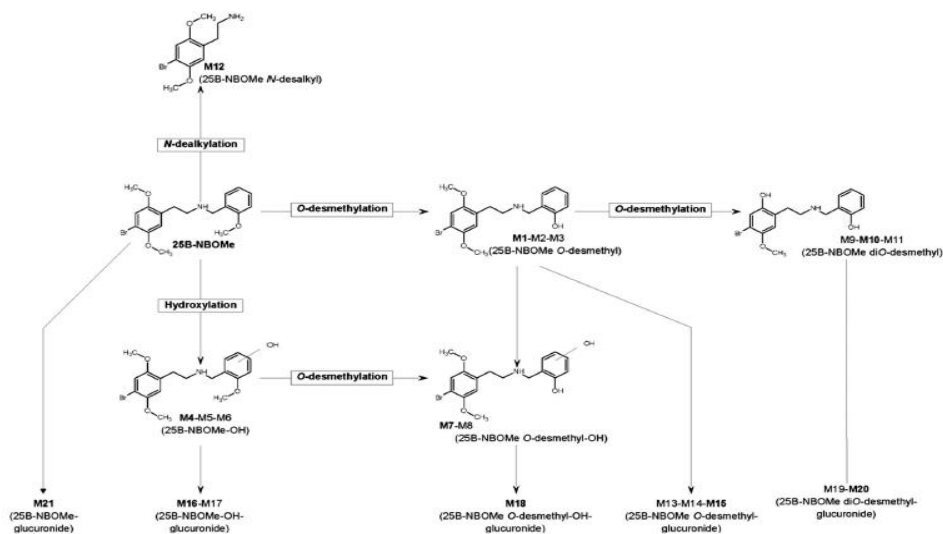


Figura 9: Possíveis produtos da biotransformação de 25B-NBOMe através de CYP e UGT-derivados (MEYER et al., 2010).

4.7 ANÁLISE QUÍMICA:

Análises químicas e toxicológicas são realizadas a fim de esclarecer a ligação entre o composto químico e a toxicidade apresentada pela vítima. É recomendável um método de triagem que determine a presença ou ausência de um grupo de substâncias, tal método geralmente não apresenta grande especificidade, apesar de possuir elevada sensibilidade, sendo obrigatório o uso de métodos confirmatórios (SOFT, 2006). Quase todas as *designers drugs* vistas até o presente momento possuem em sua estrutura átomos de nitrogênio, sendo assim métodos que utilizam reagentes colorimétricos como Marquis, Simon e Dragendorff se prestam bem como método de triagem dessas novas drogas.

Devido ao fato de haver uma grande dificuldade para identificação dessas drogas, muitos trabalhos vêm sendo desenvolvidos a fim de obter métodos sensíveis e específicos para correta identificação desses compostos. Algumas técnicas são relatadas para a detecção de drogas em selos, entre elas, cromatografia em fase gasosa acoplada a detector de massa (GC/MS), cromatografia líquida com ionização tipo eletrospray e analisadores TOF (“tempo de voo”) (LC/ESI-QTOF/MS), infravermelho com transformada de *Fourier* (FTIR) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN). A espectrometria de massas (MS) possui uma relevante significância em análises forenses, juntamente com outras técnicas como espectroscopia de infravermelho (IV) e difração de raios-X, sendo considerada padrão-ouro para

análises toxicológicas forenses (NIKOLAOU et al., 2014; SOFT, 2006). Atualmente, somente o método de cromatografia líquida acoplada ao espectrômetro de massa (LC-MS/MS) já foi validado para a determinação de 25B-NBOMe em fluídos biológicos. A utilização deste método é descrita para a determinação desta droga em soro e urina humanos após extração líquido líquido por hexano (PAPOUTSIS et al., 2015).

Um trabalho publicado por Neto (2015), que teve como objetivo encontrar um método que pudesse detectar a droga de maneira mais rápida, e não necessitasse de preparo prévio da amostra, constatou que a técnica de infravermelho com refletância total atenuada (ATR-FTIR) obteve bons resultados, no entanto essa técnica necessita que os espectros correspondentes à estrutura das drogas estejam disponíveis em bibliotecas dos *software* utilizados. A técnica foi classificada como técnica de triagem, necessitando assim de outra técnica confirmatória.

O material a ser analisado pode ser matriz biológica ou droga bruta. Tratando-se de matriz biológica deve-se tomar as devidas precauções em relação à estabilidade dos analitos. Também é recomendado que o composto seja identificado em mais de uma matriz biológica em casos de investigações criminais (SOFT, 2006).

Nesta revisão bibliográfica, avaliou-se análises realizadas nos casos clínicos consultados, tendo como foco verificar as análises químicas mais comumente empregadas para identificação desses compostos, quais os principais compostos identificados e quais as amostras mais usuais. A tabela 2 apresenta um resumo desses dados.

Tabela 2: Análises químicas realizadas em alguns dos casos clínicos relatados na literatura.

Compostos detectados	Amostras	Preparo da amostra	Técnica analítica	Referência
2C-C-NBOMe 2C-I-NBOMe	Selos	Extração com solvente orgânico	LC-TOF/MS	(ARMENIAN et al., 2014)
25C-NBOMe	Sangue total – antemortem Sangue periférico total, urina, humor vítreo, fígado e conteúdo gástrico – postmortem	Extração com solvente orgânico	LC-HRTOF/MS	(ANDREASEN et al., 2015)
25I-NBOMe	Soro	Não consta	LC-MS/MS	(HIEGER et al., 2015)
25I-NBOMe	Sangue e urina	Extração líquido-líquido	LC-MS/MS	(WALTERSCHEID et al., 2014)
25B-NBOMe 25C-NBOMe 25I-NBOMe Mescalina	Selos	Sem preparo (análise direta)	ATR-FTIR	(NETO, 2015)
25C-NBOMe 25I-NBOMe 25H-NBOMe	Sangue e urina	Precipitação de proteínas	LC-MS/MS	(LOWE et al., 2015)

LC-TOF/MS: cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas com análise em tempo de voo; LC- HRTOF/MS: cromatografia líquida com alta resolução acoplada a espectrometria de massas com análise em tempo de voo; ATR-FTIR: infravermelho com refletância total atenuada; LC-MS/MS: cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas em tandem.

4.8 CASOS CLÍNICOS:

Nos últimos anos tem sido crescente os relatos de casos de intoxicação por NPS, especialmente pela classe NBOMes. O tratamento para casos de intoxicação com essas drogas inclui sedação, intubação e suporte ventilatório. No cenário internacional há inúmeros relatos de casos, que tiveram diferentes desfechos, conforme verificado nos relatos de caso descritos na literatura científica.

Armenian e colaboradores (2014) relatam o caso de uma mulher de 25 anos que após a ingestão de 3 selos (que acreditava ser LSD) concomitantemente com maconha e álcool, apresentou taquicardia, taquipnéia e delírios. A paciente tinha história prévia de ingestão de LSD sem efeitos colaterais graves. Após receber tratamento por 10 dias apresentou-se completamente recuperada. Análises dos selos mostraram a presença de 2C-C-NBOMe como composto principal e vestígios de de 2C-I-NBOMe.

Andreasen e colaboradores (2015) relataram o uso de 25C-NBOMe por um homem de 22 anos, com histórico de boa saúde, e, com relatos breves de abuso de álcool ou drogas recreativas, que veio a falecer cerca de 12 horas após cheirar o pó que havia adquirido pela *internet* e que foi entregue dentro de cápsulas transparentes. Ele apresentou sintomas como convulsões, alucinações, hipertermia, sangramento difuso da mucosa, acidose respiratória e metabólica, rabdomiólise, ácido láctico elevado, anúria e hiperpotassemia. A causa da morte foi falência múltipla dos órgãos, acompanhada de um quadro clínico de síndrome serotoninérgica devido à intoxicação aguda. Análises *ante e postmortem* através da técnica de LC-MS/MS detectaram 25C-NBOMe em amostras de sangue e urina, além disso, detectou-se também, baixas concentrações de canabinóides (uso recreacional) e altas concentrações de anfetaminas.

Hieger e colaboradores (2015) descreveram o caso de 10 jovens que fizeram uso de 25I-NBOMe em uma festa *rave*. Dentre esses, 6 jovens disseram ter usado apenas 25I-NBOMe, enquanto os outros relataram ter também usado 2C-E-NBOMe (2,5-dimetoxi-4-etilfeniletilamina), maconha e cetamina. Os efeitos mais observados foram taquicardia, hipertensão, agitação e alucinações. Alguns pacientes apresentaram convulsões, crises epiléticas, hemorragia intraparenquimatosa, lesão renal aguda. Além disso, a maioria dos pacientes apresentou síndrome simpaticomimética. Todos os pacientes apresentaram bom prognóstico com tempos

de recuperação que variaram de 14 horas até 3 dias, dependendo da gravidade do caso.

Poklis e colaboradores (2014) reportaram um caso de suicídio após o uso de 25I-NBOMe. O jovem de 19 anos, conforme relato dos amigos, não costumava fazer uso de nenhum tipo de droga, além disso, não tinha costume nem mesmo de fumar cigarro, maconha, ou ingerir bebidas alcoólicas, sendo essa sua primeira experiência. Os amigos perceberam comportamento bizarro e paranóico por parte da vítima. A vítima, aparentemente, se jogou ou caiu da janela de seu apartamento.

Suzuki e colaboradores (2014) descreveram a tentativa de suicídio de um jovem de 18 anos que raramente ingeria bebidas alcoólicas, mas usava maconha com certa regularidade. Uma hora após ingerir 2 selos do que acreditava ser 'LSD' por via sublingual, apresentou sintomas como euforia, taquicardia e alucinações visuais. Os efeitos foram aumentando conforme o tempo foi passando, foram percebidas crises de ansiedade e pânico, sendo que para acabar com os sintomas a vítima começou a se ferir com uma tesoura. Passadas 11 horas da ingestão da droga, percebendo a gravidade das auto-lesões, a vítima pediu socorro.

Lowe e colaboradores (2015) descrevem o caso de um adolescente de 15 anos, que ingeriu cogumelos alucinógenos juntamente com um líquido de aparência clara e conteúdo desconhecido, e, aproximadamente 1 hora após a ingestão dessas substâncias, começou a apresentar sintomas como convulsões e vômitos, até, por fim, desmaiar. Após 3 dias de tratamento hospitalar, o jovem faleceu por falência múltipla de órgãos e parada cardiorrespiratória. A análise química de amostras biológicas coletadas do paciente confirmaram que a ingestão de 25I-NBOMes, sendo este provavelmente o conteúdo do líquido que consumido por ele.

Walterscheid e colaboradores (2014) relatam dois casos clínicos, onde os pacientes fizeram uso de 25I-NBOMe em festas *rave*, com desfechos de morte. No primeiro, um homem de 21 anos, que fazia uso frequente de maconha, após usar da droga e pensar que seu efeito já havia passado, estava dirigindo de volta para casa quando apresentou alucinações e começou a se auto-agredir. Um amigo que estava em sua companhia chamou por socorro, porém a vítima faleceu antes da chegada do serviço de emergência. No segundo caso, uma adolescente de 15 anos, do sexo feminino, com histórico de uso de maconha e *ecstasy*, após o uso de um líquido, iniciou com sintomas em que sacudia seus braços e suas pernas. Foi levada ao hospital por um amigo, com quadro de hipertemia. Mesmo após medidas para

contornar os sintomas apresentados, a vítima faleceu 18 horas após sua chegada ao hospital. As figuras 10 e 11 ilustram, respectivamente, os achados desses quadros clínicos, e mostram que, além dos hematomas externos, foram detectados pela autópsia diversas lesões internas. Estes casos chamam especial atenção, pois os sinais poderiam levar à uma suspeita de homicídio, e, a análise das amostras *postmortem* e detecção da droga, eliminam essa hipótese.

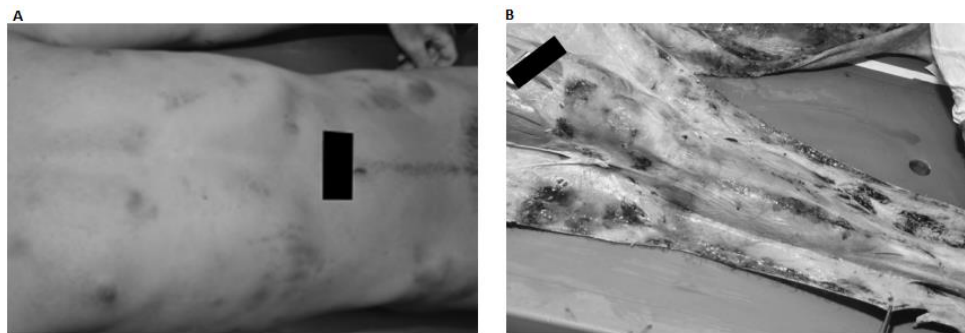


Figura 10: Em A, lesões externas (equimoses); em B, lesões internas (hematomas no tecido mole da face anterior da perna) (WALTERSCHEID et al., 2014).

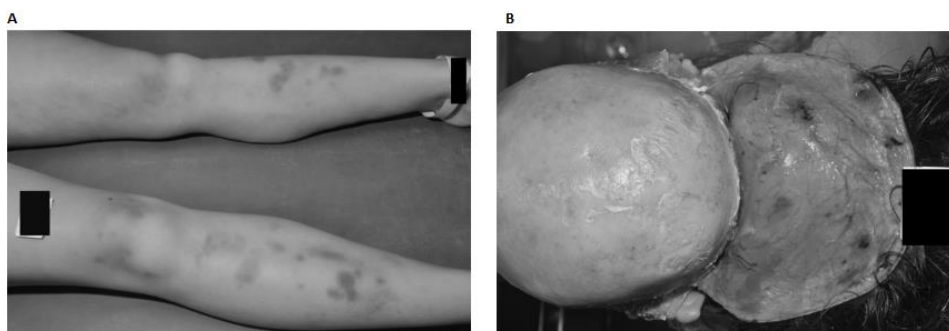


Figura 11: Em A, lesões externas (contusões nas extremidades); em B, lesões internas (hemorragia na região frontoparietal) (WALTERSCHEID et al., 2014).

Já no cenário nacional, o aparecimento destas drogas é mais recente, porém na literatura informal já existem diversos relatos de indivíduos intoxicados, enquanto que a literatura científica ainda é rara, porém já existente.

Remy e colaboradores (2015) descreveram o caso de uma mulher de 26 anos, que fazia uso também de maconha e bebidas alcoólicas, e foi encaminhada para uma clínica de tratamento após ser encontrada inconsciente. A paciente relatou fazer uso de substâncias psicoativas há aproximadamente 10 anos, iniciando com MDMA (também conhecido como *ecstasy*), e, após desenvolver tolerância, iniciou o uso de

NBOMes, uma alternativa bem mais potente de droga sintética. Fazia 8 meses que a paciente usava NBOMes numa dose alta semanalmente quando a mesma foi internada para desintoxicação. Ela descreveu que nos momentos em que estava sob efeito da droga se expunha sexualmente, e após o efeito, tinha amnésia em relação aos fatos ocorridos. O diagnóstico foi de efeitos alucinógenos pelo uso de NBOMe e transtorno de conduta.

O caso do estudante paulista de 20 anos que morreu afogado na piscina olímpica da Universidade de São Paulo (USP) após sair para buscar uma cerveja em uma festa que acontecia na universidade foi amplamente divulgado na mídia brasileira. Laudos da Polícia Científica de São Paulo apontaram a presença de 25B-NBOMe no corpo do estudante. Amigos do estudante contaram que ele havia ingerido uma bebida alcoólica conhecida como ‘Amnésia’ (que é composta por vodka, soda e suco), porém segundo o laudo divulgado por peritos não foi identificado a presença de álcool no corpo do estudante nas análises realizadas, sendo detectado somente a presença da droga 25B-NBOMe em amostras de sangue analisadas, e esse foi considerado o motivo da intoxicação aguda. A hipertermia associada aos efeitos alucinógenos da droga provavelmente induziram a vítima a entrar na piscina, sendo a causa da morte apontada pelos laudos o afogamento. Segundo os pais do estudante, ele não tinha a costume de usar drogas (NICHOLS e BESERRA, 2014; MARINHO, 2014; IML, 2016).

Um estudante alemão que fazia intercâmbio em Ilha Solteira (SP), morreu após ingerir com amigos caipirinhas e fazer uso por via inalatória do que afirmou ser LSD. Segundo os amigos, após o uso da droga a vítima começou a passar mal e apresentou comportamento agressivo, começou a pular e a quebrar objetos e, em seguida, iniciou crises convulsivas. Esse caso também foi investigado como uma possível intoxicação por NBOMe, porém o laudo divulgado pela perícia afirma apenas que o jovem morreu de overdose com sintomas de insuficiência pulmonar aguda e intoxicação exógena por abuso de drogas (MICAS, 2014; NICHOLS e BESERRA, 2014; MARINHO e MARQUES, 2014).

NBOMe também foi causa de hospitalização de 3 jovens, que tinham entre 17 e 20 anos, que cheiraram a substância pensando se tratar de cocaína, em Caxias do Sul (RS), em 2015. Os jovens foram socorridos após sofrerem convulsões e um deles ficou hospitalizado por 23 dias, sendo que em 11 desses estava em coma induzido devido aos efeitos da droga (quando a medicação era retirada o paciente começava a

se debater). Após deixar o hospital o jovem deu uma entrevista em que afirmou que quase imediatamente após a ingestão da droga os sintomas já apareceram: “eu só lembro de ouvir muito eco. Tudo o que as pessoas falavam, eu ouvia duplicado. A minha visão também não ficou normal: eu enxergava tudo vermelho e verde. Eu percebi muita coisa durante aqueles momentos. Meu cérebro ficou ligado durante 5 minutos e depois apagou e depois só meu corpo reagia”. Os amigos também relataram que ele começou a se jogar em cima de carros e acabou caindo em cima de um vaso, no entanto, ele afirma não se lembrar desses fatos. No hospital ele teve paradas cardíacas e seus rins pararam de funcionar por um período. Quando saiu do coma, 11 dias depois, ainda precisou ficar amarrado à cama, devido ao estado de agitação causado pela droga. Já recuperado, ele teve que continuar fazendo uso de anticonvulsivantes por um período (BLOG DA SAÚDE, 2015; ANÔNIMO, 2015; MATEUS e JADER LUIZ, 2015).

5. DISCUSSÃO:

O crescimento acelerado no aparecimento de NPSs no mercado de drogas tem ocorrido a uma velocidade cada vez maior. Conforme o Sistema de alerta da União Européia - *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA) o aparecimento de 73 novas substâncias psicoativas foi notificado em 2012, enquanto que nos anos de 2011, 2010 e 2009 foram notificadas 49, 41 e 24 novas substâncias, respectivamente, mostrando um crescimento exponencial (BERSANI et al., 2014). Segundo o Relatório Mundial de Drogas de 2015, levantamento do Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC), em 2014 um total de 541 novas substâncias psicoativas foram catalogadas (CUNHA, 2015).

É visto que se faz necessário métodos de análises que permitam fazer a correta identificação das estruturas dessas drogas. Sabe-se que a falta de conhecimentos clínicos tem dificultado a correta interpretação de resultados toxicológicos (CHUNG et al., 2016).

NBOMes são drogas alucinógenas, o que é procurado pelos usuários, no entanto seus efeitos são muito mais potentes, e o risco de overdose existe mesmo quando a droga é usada em doses muito pequenas (TREVISAN, WAYHS e ORTIZ, 2015).

Os efeitos mais frequentemente relatados após a ingestão dessas drogas foram sintomas relacionados à síndrome simpaticomimética, tais como agitação,

comportamento violento, alucinações, paranoia, confusão, e dor no peito, e, sintomas comuns de intoxicação, como por exemplo, taquicardia, hipertensão ou hipotensão, hipertermia e midríase (POKLIS et al., 2014; ANDREASEN et al., 2015). Walterscheid e colaboradores (2014) relataram, em relação ao 25I-NBOMe, que por ser um potente agonista parcial de receptores 5-HT_{2A}, pode desencadear liberação exacerbada de serotonina, causando uma síndrome serotoninérgica. Outro efeito dessa droga é a liberação seletiva de ácido araquidônico, promovendo a formação de prostaglandinas, podendo haver um quadro de inflamação. Sintomas cardiovasculares, respiratórios, vasoconstrição do músculo liso, aumento da pressão arterial, broncoconstrição também são sintomas clínicos importantes que surgem após o uso de 25I-NBOMes (WALTERSCHEID et al., 2014).

É recomendável que as vítimas de intoxicações por essas novas drogas, os NBOMes, sejam tratadas com benzodiazepínicos, conforme relatado em muitos estudos de caso, além de outros medicamentos, para tratar dos sintomas psiquiátricos e agitação excessiva ocasionada pelo uso de tal substância, bem como as funções orgânicas dos indivíduos intoxicados também devem ser cuidadosamente monitoradas (HIEGER et al., 2015; BERSANI et al., 2014). Os exames clínicos desses pacientes apresentam diversas alterações, tais como, acidose respiratória e metabólica, hiperpotassemia, altos níveis de ácido láctico, anúria e insuficiência renal (ANDREASEN et al., 2015).

A falta de conhecimento sobre efeitos adversos dessa nova classe por parte dos usuários, e a venda como ‘droga legal’ pode facilitar o uso dessa droga (BERSANI et al., 2014). No entanto, inúmeras mortes e hospitalizações tem sido relatadas como consequência ao uso de 25I-NBOMe e suas outras ‘subclasses’ e tem se observado que *overdoses* relacionadas a essas substâncias tem causado taquicardia, hipertensão, convulsões, comportamento agressivo, e agitação que podem persistir por até 3 dias (HALBERSTADT et al., 2014).

Os NBOMes, assim como praticamente todas as drogas proscritas, novas ou clássicas, são sintetizadas de maneira clandestina, e sua identidade, pureza e concentração são sempre incertos, tendo assim mais um motivo para representarem elevados riscos de prejuízos à saúde dos usuários (NIKOLAOU et al., 2015).

Segundo a psiquiatra brasileira Fernanda de Paula Ramos "O que mais assusta nestas drogas é a gravidade dos efeitos. Há muitos relatos de alucinações, gente fugindo de furacão, tendo quadros delirantes e de agressividade, além de quadros

físicos muito graves como *overdose*, infarto, AVC, insuficiência renal e crises convulsivas" (PAIM e RAMOS, 2015).

O que tem preocupado bastante as autoridades nacionais é o aumento exponencial de apreensões de selos contendo NBOMes nos estados brasileiros. Segundo a Polícia Federal, mais de 10 mil unidades de NBOMe já foram apreendidas no país, sendo que os estados que mais apresentam casos são Paraná, São Paulo, Rio Grande do Sul e Rio Grande do Norte (BEZERRA, 2015; BLOG DA SAÚDE, 2015). No entanto, outros estados também apresentam dados de apreensões destas drogas, por exemplo, no estado de Minas Gerais, até 2012, em 100% dos selos apreendidos pelo Instituto de Criminalística de Minas Gerais (ICMG) era detectado LSD, no entanto, em 2013 a realidade passou a ser outra, e em 50% dos selos apreendidos a droga detectada foi NBOMe e, apenas em 16% foi detectado LSD. Já em 2014 a apreensão de NBOMes já representava 70%. No estado de Tocantins, a polícia civil fez em 2015 uma apreensão de LSD, e após análises químicas, descobriram se tratar da nova droga NBOMe. Segundo o perito da polícia civil de Tocantins Cláudio Gonçalves, que acompanhou as análises, 25-NBOMe apresenta efeitos inesperados e existem cerca de 25 variações de sua composição química (MARINHO e MARQUES, 2014; GONÇALVES e ROCHA, 2015).

A polícia do Ceará relata que uma cartela de NBOMe chega a custar cerca de 20 reais mais barato que uma cartela de LSD, o que facilita a difusão da droga. É apontado como um ponto que dificulta muito a apreensão dessa droga seu formato discreto "Eles são iguais a uma cartela de papel colorido, por isso são facilmente traficados. Nos correios, por exemplo, passam despercebidos", afirma a delegada Patrícia Bezerra (BEZERRA, 2015).

Os traficantes convencem os usuários a experimentar a nova droga afirmando ser um LSD "do bom" e que a "viagem" é mais longa e mais pesada. O cientista David Nichols, que pesquisou sobre os NBOMes na *Purdue University*, em Indiana (EUA), afirma que, por serem uma droga potente e de fabricação barata, se tornam muito lucrativas para os traficantes e tem se espalhado pelo mundo rapidamente (BLOG DA SAÚDE, 2015; NICHOLS e BESERRA, 2014).

Os riscos clínicos decorrentes do uso de NBOMes estão ainda sendo descobertos, sendo um dos problemas enfrentados durante as internações de pacientes intoxicados a escassez de dados sobre a conduta adequada (CHUNG et al., 2016). Entre os principais sintomas observados em casos de intoxicação por essa classe esta

a síndrome serotoninérgica, caracterizada principalmente por alterações no estado mental, sintomas neurológicos (coma, rigidez, clônus) e manifestações autonômas (hipertensão, taquicardia, hipertermia) (ANDREASEN et al., 2015). Com relação às medidas terapêuticas que vem sendo adotadas, o que se tem são relatos do manejo observados em casos clínicos descritos na literatura. Hieger e colaboradores (2015) descrevem como tratamento adotado para o caso clínico descrito a intubação do paciente, o uso de benzodiazepínicos para sedação e, em caso de necessidade, também foi usado outros fármacos como antipsicóticos, cetamina, propofol, β -bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio.

6. Conclusão:

As NPS, apesar de serem novidade no cenário mundial, tem se mostrado um grave problema de saúde pública.

Dentre estas, as feniletilaminas estão sendo apreendidas em grande quantidade tanto no mercado nacional e internacional. Os NBOMes, fazem parte das feniletilaminas 2C substituídas e são potentes agonistas de receptores serotoninérgicos, e, devido a essa característica, tem mostrado efeitos alucinógenos e psicoativos de grande relevância, com exacerbada toxicidade e diversos óbitos relatados.

É de suma importância o estudo aprofundado dessa classe de drogas, pois elas estão aparecendo cada vez mais em apreensões feitas no Brasil e no mundo, e em muitos casos, não conseguem ser corretamente identificadas por técnicas analíticas conhecidas, impossibilitando assim a penalização de quem está vendendo tais drogas. Além disso, é necessário reconhecer clinicamente os efeitos causados por estas drogas, pois estão chegando cada vez com mais frequência aos hospitais e clínicas, vítimas intoxicadas, e o não conhecimento da causa da intoxicação dificulta o atendimento, muitas vezes ocorrendo o óbito desses indivíduos.

Ainda é descrito como comum, ao menos no que diz respeito ao cenário nacional, ingerir NBOME pensando ser LSD, sendo o principal sintoma usado para diferenciar uma droga da outra o adormecimento da língua e da boca e um gosto químico metálico após administração por via sublingual de selos ou micropontos contendo a droga.

Os riscos eminentes à ingestão dessa droga são muitos, e estão relacionados com a síndrome serotoninérgica e alguns sintomas como hipertermia grave,

convulsões, falência dos órgãos. Os relatos analisados nesse trabalho indicam que não são raros os casos em que a intoxicação por NBOMes causa a morte do usuário.

Mesmo que os estudos estejam avançando com agilidade, por se tratar de uma droga recente, pouco se sabe sobre os efeitos refratários ao uso dessa substância à longo prazo. Também não está totalmente esclarecido o tempo de ação dessa droga, o que se sabe é que esse tempo está relacionado com a quantidade de droga usada. O fato é que o preparo destas drogas é realizado de maneira clandestina, e os usuários nunca sabem exatamente a dose que estão ingerindo, nem mesmo se o composto que existe na apresentação adquirida é único. Estudos mostram que frequentemente uma única apresentação contém mais de uma substância e as doses relatadas não são as encontradas quando feita uma análise analítica.

7. REFERÊNCIAS:

ANDRABI, S., et al. New Drugs of Abuse and Withdrawal Syndromes. **Emergency Medicine Clinics of North America**, (2015) 33, 779–795.

ANDREASEN, M. F., et al. A fatal poisoning involving 25C-NBOMe. **Forensic Science International**, (2015) 251, e1–e8.

ANÔNIMO. Jovem que sofreu overdose em Caxias fala como escapou a morte, 2015. Disponível em: < <http://www.leouve.com.br/ultimas/item/63409-jovem-que-sofreu-overdose-em-caxias-fala-como-escapou-da-morte> >, acessado em maio de 2016.

ARMENIAN, P., et al. The electric Kool-Aid NBOMe test: LC-TOF/MS confirmed 2C-C-NBOMe (25C) intoxication at Burning Man. **American Journal of Emergency Medicine**, (2014) 32, 1444.e3–1444.e5.

BERSANI, F. S., et al. 25C-NBOMe: Preliminary Data on Pharmacology, Psychoactive Effects, and Toxicity of a New Potent and Dangerous Hallucinogenic Drug. **BioMed Research International**, (2014) vol. 2014.

BEZERRA, P. Nova droga desafia o trabalho da Polícia cearense, 2015. Disponível em: <<http://www.rogilsonbrandao.com.br/2015/11/nova-droga-desafia-o-trabalho-da.html>>, acessado em maio de 2016.

BLOG DA SAÚDE. Nova droga, falso LSD pode matar usuário, 2015. Disponível em: <http://blogs.odiario.com/saude/2015/10/27/nova-droga-falso-lsd-pode-matar-usuario/>, acessado em maio de 2016.

BOER, de D., et al. A new trend in drugs-of-abuse; the 2C-series of phenethylamine designer drugs. **Pharm World Sci**, (2004) 26: 110–113.

BOSAK, A., et al. Recurrent Seizures and Serotonin Syndrome Following “2C-I” Ingestion. **J. Med. Toxicol.** (2013) 9:196–198.

BOUMRAH, Y., et al. In vitro characterization of potential CYP- and UGT-derived metabolites of the psychoactive drug 25B-NBOMe using LC-high resolution MS. **Drug Test. Analysis** (2016), 8, 248–256.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria n.º 344, de 12 de maio de 1998. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/talidomida/legis/Portaria_344_98.pdf, acessado em maio de 2016.

CALADO, V. G. Novas Substâncias Psicoativas: O caso da Salvia Divinorum, 2013. Disponível em: < http://www.sicad.pt/BK/EstatisticaInvestigacao/EstudosConcluidos/Lists/SICAD_ESTUDOS/Attachments/8/Monografia.pdf >, acessado em maio de 2016.

CARVALHO, M., et al. Toxicity of amphetamines: an update. **Arch Toxicol** (2012), 86:1167–123.

CASPAR, Achim T., et al. Studies on the metabolism and toxicological detection of the new psychoactive designer drug 2-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine (25I-NBOMe) in human and rat urine using GC-MS, LC-MS, and LC-HR-MS/MS. **Anal Bioanal Chem.** (2015) 407:6697-6719.

CAVALCANTI J. L. Nova droga, nbome chega a Pernambuco e coloca polícia em alerta, 2015. Disponível em < <http://jconline.ne10.uol.com.br/canal/cidades/geral/noticia/2015/12/16/nova-droga-nbome-chega-a-pernambuco-e-coloca-policia-em-alerta-212612.php> >, acessado em maio de 2016.

CHUNG, H. et al. Trends of novel psychoactive substances (NPSs) and their fatal cases. **Forensic Toxicol.** (2016), 34:1–11.

CUNHA, C. Legal highs: Mais destruidora, nova geração de drogas sintéticas exige novas estratégias de combate, 2015. Disponível em: < <http://vestibular.uol.com.br/resumo-das-disciplinas/atualidades/legal-highs-mais-destruidora-nova-geracao-de-drogas-sinteticas-exige-novas-estrategias-de-combate.htm> >, acessado em maio de 2016.

EGAN, C. T., et al. Agonist activity of LSD and lisuride at cloned 5HT_{2A} and 5HT_{2C} receptors. **Psychopharmacology** (1998) 136 : 409-414.

EMCDDA. European Drug Reported, 2015. Disponível em: < <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/974/TDAT15001ENN.pdf> >, acessado em junho de 2016.

GERHARDT, G. "Nunca vi tanta droga", diz jovem que viu adolescente passar mal em festa em Caxias, 2015. Disponível em: <<http://zh.clicrbs.com.br/rs/noticias/noticia/2015/10/nunca-vi-tanta-droga-diz-jovem-que-viu-adolescente-passar-mal-em-festa-em-caxias-4864758.html>>, acessado em maio de 2016.

GILMAN, A. G. Goodman & Gilman's: as bases farmacológicas da terapêutica, 12ª ed., McGraw-Hill: New York, 2011.

GONÇALVES, C. e ROCHA, G. Peritos descobrem novo tipo de droga sintética em Palmas, 2015. Disponível em: <<http://www2.redeto.com.br/noticia-19895-policia-descobre-nova-droga-sintetica-apreendida-como-lsd-no-to.html#.V00A-ZErLIV>>, acessado em maio de 2016.

GUERREIRO, D. F., et al. CLUB DRUGS: Um Novo Perfil de Abuso de Substâncias em Adolescentes e Jovens Adultos. **Acta Med Port** (2011); 24: 739-756.

HALBERSTADT, A. L., et al. Effects of the hallucinogen 2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I) and superpotent N-benzyl derivatives on the head twitch response. **Neuropharmacology**, (2014) 77, 200e207.

HESS, A. R. B., et al. Comorbidades psiquiátricas em dependentes químicos em abstinência em ambiente protegido. **Estudos de Psicologia**, (2012), 17(1), janeiro-abril, 171-178.

HIEGER, M. A., et al. Severe poisoning after self-reported use of 2-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine, a novel substituted amphetamine: a case series. **American Journal of Emergency Medicine**, (2015), 33 1843.e1–1843.e3.

HONDEBRINK, L., et al. Monitoring new psychoactive substances (NPS) in The Netherlands: Data from the drug market and the Poisons Information Centre. **Drug and Alcohol Dependence** (2015) 147, 109–115.

IML. Estudante encontrado morto usou droga e se afogou na USP, diz laudo, 2016. Disponível em: < <http://www.antidrogas.com.br/mostranoticia.php?c=7470> >, acessado em maio de 2016.

IML. Estudante morto na USP consumiu droga nova e se afogou, diz laudo, 2014. Disponível em: < <http://veja.abril.com.br/noticia/brasil/estudante-morto-na-usp-consumiu-droga-nova-e-se-afogou-diz-laudo> >, acessado em maio de 2016.

KAIZAKI-MITSUMOTO, A., et al. Three 25-NBOMe-type drugs, three other phenethylamine-type drugs (25I-NBMD, RH34, and escaline), eight cathinone derivatives, and a phencyclidine analog MMXE, newly identified in ingredients of drug products before they were sold on the drug market. **Forensic Toxicol** (2016) 34:108–114.

KING, L. A. New phenethylamines in Europe. **Drug Test. Anal.** (2014), 6, 808.

LAWN, W., et al. The NBOMe hallucinogenic drug series: Patterns of use, characteristics of users and self-reported effects in a large international sample. **Journal of Psychopharmacology**, (2014) Vol. 28(8) 780–788.

LOWE, L. M., et al. A Case Review of the First Analytically Confirmed 25I-NBOMe-Related Death in Washington State. **Journal of Analytical Toxicology**, (2015) Vol. 39, 8 Pp. 668-671.

MARINHO, P. A. Fórmulas se multiplicam para burlar lei, 2014. Disponível em: < <http://www.otempo.com.br/cidades/f%C3%B3rmulas-se-multiplicam-para-burlar-lei-1.938716>>, acessado em maio de 2016.

MARINHO, P. e MARQUES, A. C. Novas drogas sintéticas viram ‘onda’ em Minas, 2014. Disponível em: < <http://www.otempo.com.br/cidades/novas-drogas-sint%C3%A9ticas-viram-onda-em-minas-1.938711> >, acessado em maio de 2016.

MATEUS e JADER LUIZ. Nova droga sintética deixa jovens em coma, em Caxias, 2015. Disponível em: < <http://www.leouve.com.br/ultimas/item/62089-nova-droga-sintetica-deixa-jovens-em-coma-em-caxias> >, acessado em maio de 2016.

MEYER, M. R., et al Metabolism of Designer Drugs of Abuse: An Updated Review. **Current Drug Metabolism**, (2010), *11*, 468-482.

MICAS, M. A. Laudo confirma que estudante alemão morreu por overdose, 2014. Disponível em: < <http://www.ilhadenoticias.com/index.php/noticias/32-destaques/2075-laudo-confirma-que-estudante-alemao-morreu-por-overdose.html> >, acessado em maio de 2016.

NETO, J. C. Rapid detection of NBOME's and other NPS on blotter papers by direct ATR-FTIR spectrometry. **Forensic Science International** (2015), *252* 87–92.

NICHOLS, D. e BESERRA, F. 'Versão' barata do LSD está se espalhando, diz especialista, 2014. Disponível em < http://oglobo.globo.com/sociedade/saude/versao-barata-do-ld-esta-se-espalhando-diz-especialista-14329615?utm_source=Facebook&utm_medium=Social&utm_campaign=O%20Globo >, acessado em maio de 2016.

NIKOLAOU, P., et al. 2C-I-NBOMe, an “N-bomb” that kills with “Smiles”. Toxicological and legislative aspects. **Drug Chem Toxicol** (2015); *38*(1): 113–119.

NIKOLAOU, P., et al. Beware of 25C-NBOMe: An Nbenzyl substituted Phenethylamine. **J Forensic Toxicol Pharmacol** (2014), *3*:3.

ORTIZ, R.S. Venda como LSD, nova droga sintética desafia autoridades, 2015. Disponível em: < <http://zh.clicrbs.com.br/rs/noticias/noticia/2015/10/vendida-como-ld-nova-droga-sintetica-desafia-autoridades-4885425.html> >, acessado em novembro de 2015.

PAGNAN, R. e TUROLLO, R. J. R. Estudante encontrado morto usou droga e se afogou na USP, diz laudo, (2014). Disponível em: < <http://www1.folha.uol.com.br/cotidiano/2014/10/1533238-estudante-encontrado-morto-usou-droga-e-se-afogou-na-usp-diz-laudo.shtml> >, acessado em novembro de 2015.

PAIM, L. e RAMOS F. P. Novas drogas sintéticas são até cem vezes mais potentes; conheça os perigos, (2015). Disponível em: < <http://noticias.uol.com.br/saude/ultimas-noticias/redacao/2015/05/06/novas-drogas-sinteticas-sao-ate-cem-vezes-mais-potentes-conheca-os-perigos.htm> >, acessado em maio de 2016.

PAPOUTSIS, I., et al. 25B-NBOMe and its precursor 2C-B: modern trends and hidden Dangers. **Forensic Toxicol** (2015) *33*:1–11.

PETERS, F. T.; Martinez Ramirez, J. A. Analytical toxicology of emerging drugs of abuse. **Therapeutic Drug Monitoring**, (2010), *32*, 532-539.

POKLIS, J. L. et al. Analysis of 25I-NBOMe, 25B-NBOMe, 25C-NBOMe and Other Dimethoxyphenyl-N-[(2-Methoxyphenyl) Methyl]Ethanamine Derivatives on Blotter Paper. **Journal of Analytical Toxicology**, (2015); *39*:617–623.

POKLIS, J.L. et al. High-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the determination of 2CC-NBOMe and 25I-NBOMe in human serum. **Biomedical. Chromatography**, (2013), 27 1794–1800.

POKLIS, J.L. et al. Postmortem detection of 25I-NBOMe [2-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine] in fluids and tissues determined by high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry from a traumatic death. **Forensic Science International** (2014), 234 e14–e20.

REMY, L. et al. NBOMe: a new dangerous drug similar to LSD. **Rev Bras Psiquiatria** (2015), 37:351-352.

RICKLI, A. et al. Receptor interaction profiles of novel N-2-methoxybenzyl (NBOMe) derivatives of 2,5-dimethoxy-substituted phenethylamines (2C drugs). **Neuropharmacology** (2015), 99 546e553.

ROSÁRIO, A. N. Histórias De Vida E Toxicodependência - Um Trabalho de Análise Qualitativa. Dissertação de mestrado (2009). Disponível em: <<http://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/8111/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20de%20Mestrado%20de%20Albano%20Ros%C3%A1rio.pdf>>, acessado em junho de 2016.

ROSE, S. R. et al. A case of 25I-NBOMe (25-I) intoxication: a new potent 5-HT_{2A} agonist designer drug. **Clin Toxicol (Phila)** (2013) 51(3): 174–177.

SANTOS, P. F. 2-(4-iodo-2,5-dimetoxifenil)-n-[(2-metoxifenil) metil]etamina ou 25i-nbome: caracterização química de uma *designer drug*. **Química Nova**, (2016), 39, 229 – 237.

SENAD. Relatório Brasileiro sobre Drogas, 2007. Disponível em <<http://obid.senad.gov.br/obid/dados-informacoes-sobre-drogas/pesquisa-e-estatisticas/populacao-geral/relatorio-brasileiro-sobre-drogas>>, acessado em junho de 2016.

SOFT. Forensic Toxicology Laboratory Guidelines. **SOFT / AAFS Forensic Laboratory Guidelines** (2006).

SUZUKI, J. M. D., et al. “My Friend Said it was Good LSD”: A Suicide Attempt Following Analytically Confirmed 25I-NBOMe Ingestion. **Journal of Psychoactive Drugs**, (2014), 46:5, 379-382.

SUZUKI, J. M. D., et al. Toxicities Associated With NBOMe Ingestion – A Novel Class of Potent Hallucinogens: A Review of the Literature. **Psychosomatics**, (2015), 56:129 – 139.

TREVISAN, G. e WAYHS, C. A. e ORTIZ, R. Droga alucinógena mais potente que o LSD desafia as autoridades, 2015. Disponível em: < <http://dc.clicrbs.com.br/sc/noticias/noticia/2015/10/droga-alucinogena-mais-potente-que-o-bsd-desafia-as-autoridades-4890301.html> >, acessado em maio de 2016.

UNODC - United Nations Office on Drugs and Crime, 2016. Disponível em < https://www.unodc.org/documents/about-unodc/Annual_appeal/Annual_Appeal_2016_LORES.pdf >, acessado em maio de 2016.

UNODC - United Nations Office on Drugs and Crime, 2013. Disponível em: < http://www.unodc.org/documents/scientific/NPS_2013_SMART.pdf > , acessado em abril de 2016.

WALTERSCHEID, J. P., et al. Pathological Findings in 2 Cases of Fatal 25I-NBOMe Toxicity. **Am J Forensic Med Pathol.** (2014) Volume 35, Number 1.

WIEGAND, T. et al. The Toxicology Investigators Consortium Case Registry – The 2012 Experience. **J. Med. Toxicol.** (2013) 9:380–404.

ZAWILSKA, J. B. et al. Next generation of novel psychoactive substances on the horizon – A complex problem to face. **Drug and Alcohol Dependence.** (2015), 157 1–17.

ZUBA, D. et al. 25C-NBOMe – New potent hallucinogenic substance identified on the drug market. **Forensic Science International,** (2013), 227, 7–14; a.

ZUBA, D. et al. Analytical characterization of three hallucinogenic N-(2-methoxy) benzyl derivatives of the 2C-series of phenethylamine drugs. **Drug Test. Analysis** (2013), 5, 634–645; b.