

Métodos de análise química para a detecção de 4-metilmecatinona (mefedrina), desde uma perspectiva farmacológica e toxicológica

Metodos de análisis químico para la detección de la 4-metilmecatinona (mefedrina), desde una perspectiva farmacológica y toxicológica

Chemical Analysis Methods for the Detection of 4-methylmetcatinone (mefedrine), from a Pharmacological and Toxicological Perspective

Diego Hernando Ángulo Florez¹

Edna Carolina Cipagauta Esquivel²

Resumo

Nos últimos 25 anos na Europa, surgiram novas drogas sintéticas derivadas da planta khat (*Catha edulis*), obtidas do grupo Catinona. A catinona é um alcaloide muito potente análogo às anfetaminas. Entre os derivados da catinona está a mefedrona (4-metilmecatinona (4-MMC)), que possui efeitos farmacológicos equivalentes aos relatados pelo ecstasy, anfetamina ou cocaína. O artigo apresenta uma revisão bibliográfica abrangente dos principais métodos de detecção da 4-MMC conhecida como mefedrona e sua metodologia de síntese, o artigo além disso mostra as propriedades físico-químicas, a farmacologia, a toxicologia e os principais efeitos nocivos sob a saúde. É de particular interesse e

¹ Licenciado en Química con énfasis en análisis químico instrumental, con experiencia en el campo educativo a nivel universitario, enfocando la investigación en síntesis de polímeros conductores, polímeros molecularmente impresos, funcionalización de nanopartículas con capacidades sortivas y materiales mezoporosos con posibles aplicaciones en el campo de las ciencias de la separación, la electroquímica, la química analítica y el desarrollo de metodologías de vanguardia para la extracción de analitos en matrices complejas, para su cuantificación en técnicas robustas de análisis químico instrumental. Con estudios de maestría en docencia de la química para la investigación en conjugar escenarios de enseñanza de la química y la didáctica de los procesos de profesionalización de la química analítica a diferentes niveles de educación superior. Doctor en química por la UFSJ, por el programa multicéntrico en química de Minas Gerais-Brasil, bolsista (becario) por la OEA del programa BRACOL del grupo COIMBRA para la cooperación de América latina. dangulo@jdc.edu.co, aceshigh_77@hotmail.com

² Química de alimentos con maestría en química orgánica, con amplia experiencia en control de calidad y desarrollo de métodos de análisis cuantitativo por HPLC, desarrollando las investigaciones en el diseño de moléculas con aplicaciones en el campo de la farmacología, la medicina nuclear y el tratamiento de vanguardia para la inhibición del crecimiento de células cancerígenas. Experta en síntesis orgánica para la obtención de moléculas farmacéuticas, cosmetológicas, separación y extracción de metabolitos y el diseño de rutas de síntesis teóricas y diseño de experimentos. Magíster en química por la UFSJ, por el programa multicéntrico en química de Minas Gerais-Brasil, Bolsista (becaria) de la Rede Mineira de Química-UFSJ, UFJF. Docente universitaria que enfoca la educación y la enseñanza en la interdisciplinariedad en contexto, la integralidad con otras disciplinas y la resolución de problemas mediante los niveles de abertura. eccipagauta@uniboyaca.edu.co, carocip79@hotmail.com

preocupação que esse medicamento derivado da efedrona seja proveniente de uma planta e seja considerado legal em alguns países da Europa Ocidental. Ele tem sido amplamente utilizado nos últimos anos para fins recreativos em vários países da Europa, América do Norte e na maioria dos países da América do Sul, devido à sua facilidade de compra e que se mostra como nova alternativa ao ecstasy e à cocaína. Os efeitos do 4-MMC estão associados aos efeitos dos estimulantes, como aumento da concentração, estimulação psicomotora, apetite reduzido e insônia. Estudos recentes descreveram que o uso compulsivo de mefedrona é principalmente um fenômeno juvenil e entre os efeitos colaterais perigosos estão o vício intenso, mudanças desconfortáveis na temperatura corporal e na frequência cardíaca, alucinações, psicose até a morte por overdose. Com base no exposto, é imprescindível que as revisões da literatura se concentrem na química, farmacologia, toxicologia e análise de risco para a mefedrona, para encontrar estratégias para determinação rápida e mitigar seus efeitos adversos em dependentes e evitar o consumo e favorecer em desenvolver metodologias de detecção.

Palavras chave: Catinona, Mefedrona, 4-metilmetcatinona, Farmacologia, Toxicologia.

Resumen

En los últimos 25 años en Europa, han surgido nuevas drogas sintéticas derivadas de la planta de khat (*Catha edulis*), denominadas Catinonas, que es un alcaloide muy potente análogo a las anfetaminas. Entre los derivados de la catinona se encuentra la mefedrina (4-metilmetcatinona (4-MMC)), que tiene efectos farmacológicos equivalentes a los reportados por el éxtasis, las anfetaminas o la cocaína. El presente artículo presenta una revisión exhaustiva de la literatura referente a los principales métodos de detección de la 4-MMC conocida como mefedrona, además de presentar las propiedades fisicoquímicas, farmacológicas, toxicológicas y los principales efectos nocivos para la salud. Es de particular interés y preocupación que este medicamento derivado de la efedrina provenga de una planta y se considere legal en algunos países de Europa occidental. Ha sido ampliamente utilizado en los últimos años con fines recreativos en varios países de Europa, América del Norte y la mayoría de los países de América del Sur debido a su facilidad de compra y por ser una nueva alternativa al éxtasis y la cocaína. Los efectos de la 4-MMC están asociados con efectos estimulantes, como aumento de la concentración, estimulación psicomotora, reducción del apetito e insomnio. Estudios recientes han descrito que el uso compulsivo de mefedrona es principalmente un fenómeno juvenil y entre los efectos secundarios más peligrosos se encuentran la adicción intensa, los cambios bruscos de la temperatura corporal y la frecuencia cardíaca, las alucinaciones, la psicosis y la muerte por sobredosis. Con base en lo anterior, es esencial que las revisiones de la literatura se centren en la química, la farmacología, la toxicología y el análisis de riesgos

para la mefedrona, para encontrar estrategias para la determinación rápida y mitigar sus efectos adversos en los adictos, así como evitar el consumo.

Palabras clave: Catinona, Mefedrina, 4-metilmetcatinona, Farmacología, Toxicología.

Abstract

In the past 25 years in Europe, new synthetic drugs have emerged from the khat plant (*Catha edulis*), called Catinones, which is a very powerful alkaloid analogous to amphetamines. Among the derivatives of cathinone is mephedrine (4-methylmetcatinone (4-MMC)), which has pharmacological effects equivalent to those reported by ecstasy, amphetamines, or cocaine. This article presents an exhaustive review of the literature regarding the main detection methods of 4-MMC known as mephedrone, in addition to presenting the physicochemical, pharmacological, toxicological properties, and the main harmful effects on health. Of particular concern and interest is that this ephedrine-derived medicine comes from a plant and is considered legal in some Western European countries. It has been widely used in recent years for recreational purposes in several countries in Europe, North America, and most South American countries due to its ease of purchase and as a new alternative to ecstasy and cocaine. The effects of 4-MMC are associated with stimulant effects, such as increased concentration, psychomotor stimulation, decreased appetite, and insomnia. Recent studies have described compulsive use of mephedrone as primarily a juvenile phenomenon, and severe addiction, sudden changes in body temperature and heart rate, hallucinations, psychosis, and death from overdose are among the most dangerous side effects.

Based on the above, a review of the literature focusing on the chemistry, pharmacology, toxicology and risk analysis for mephedrone is essential, to find strategies for rapid determination and mitigation of its adverse effects on addicts, as well as avoiding consumption.

Key words: Catinone, Mephedrine, 4-methylmetcatinone, Pharmacology, Toxicology.

Introdução

O uso recreativo de derivados da catinona como estimulante sintético aumentou significativamente ao longo dos últimos dez anos (Wood, Davies, Puchnarewicz & Button, 2010). Um dos derivados mais comuns da catinona é 4-metilmetcatinona (4-MMC) é conhecido nas ruas com o nome de “meow-meow” ou “bubbles” por sua habilidade e capacidade de elevar o status do humor e produzir euforia (Schifano F., et al., 2011). É comercializado sob restrições em alguns países da União Europeia pela Internet como “sais de banho”, semelhantes às pedras que são usadas para o formulário dos banhos terapêuticos. Além

disso, é um derivado natural da planta khat (*Catha edulis*). Entre os efeitos típicos dos estimulantes a 4-MMC é estruturalmente semelhante às anfetaminas 3,4-metilenedioximetanfetamina, MDMA é conhecido que, como 4-MMC executa circuitos de ativação e estes circuitos mesocorticolimbicos pode juntamente com a dopamina desempenhar um papel em êxtase, comportamento motivado e prazer que motiva o reforço para o uso de drogas e pesquisa (Gibbons & Zloh, 2010).

Em abril de 2010, os meios de comunicação no Reino Unido fizeram matérias sobre os efeitos negativos das drogas legais, incluindo a mefedrona, que supostamente foi causadora de duas mortes pelo uso indevido em Londres. O governo respondeu as preocupações sobre a segurança da 4-MMC e a classificou como uma droga de Classe B, proibindo o seu uso, fornecimento a posse no Reino Unido. Entre outros, alguns dos compostos da 4-MMC, foram mencionados em um relatório conjunto de 2010 da Europol e do Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (OEDT) sobre a mefedrona (Wood, 2017). O relatório concluiu que, em muitos países a mefedrona é comercializada como uma alternativa legal ao ecstasy e a cocaína. A conclusão do estudo foi confirmada por outros estudos que relatam efeitos colaterais indesejáveis, tais como envenenamento, danos no sistema nervoso central, demência e mortes associadas a mefedrona (Schifano F, 2011), (Camilleri, Johnston, Brennan, Davis & Caldicott, 2010), (Busardo, 2015), (Vardakou, Pistos & Spiliopoulou, 2011), (Carhart-Harrist, King & Nut, 2011), (Gibbons & Zloh, 2010).

A prevalência da mefedrona é difícil de definir. No entanto, os resultados de várias pesquisas realizadas no Reino Unido revelou que 41% dos entrevistados haviam usado a mefedrona. Um terceiro tinha usado a substância no mês passado e 14% relataram uso semanal (Vardakou, Pistos & Spiliopoulou, 2011). De acordo com os dados auto relatados obtidos no ensino médio e estudantes universitários no Reino Unido; 20% tinham usado mefedrona pelo menos uma vez, enquanto que 4% relatado o uso diário. É importante notar que todos aqueles que usaram a droga diariamente eram menores de 21 anos (Gibbons & Zloh, 2010). Relatórios do OEDT revelou que os usuários obtinham a droga de distribuidores locais e fontes da Internet (Barrio, Gaskell, Goti, Vilardell & Fàbregas, 2016). No entanto, após medidas regulatórias que restringem a posse, venda e fabricação de catinonas sintéticas aprovados no Reino Unido, Hungria, França, Noruega e Dinamarca, o número de utilizadores que compraram a droga para os distribuidores espanhóis aumentou significativamente, enquanto seu preço subiu quase duas vezes o preço fixado pela legislação (Carhart-Harrist, King & Nut, 2011), (Martinez-Clemente, 2014).

A pureza da mefedrona era extremamente alta quando o medicamento estava disponível pela via química e os fornecedores na Internet, declaravam a pureza acima de 99% (Europol-OEDT, 2010). No

entanto, a compra local de mephedrona normalmente tem sido menos confiável, com a pureza flutuando ao longo dos anos e entre áreas geográficas. Tem lares (principalmente na Espanha onde a pureza média é 68,2% (Miserez et al, 2014). Nos últimos anos a pureza tem vindo flutuando drasticamente, diminuindo de 80% no início dos anos 2010 para 50% no final da última década. Os pesquisadores atribuiu essa diminuição à redução da disponibilidade de mephedrona após o medicamento tornou-se ilegalizado. Das 119 amostras, a pureza variou de 11% a 100%, com 45% do amostras com uma pureza superior a 75%. Apenas 3% das amostras possuíam pureza abaixo 25% Os agentes de corte mais comuns detectados foram glutamato monossódico, creatina e sacarose, com 4-Fluorometethinathinone (mephedrone) e 4-metiletinatinona (4-MEC), sendo os únicos outros componentes psicoativos presentes em 10% das amostras.

As vias mais comuns de administração da mephedrona é oral e por inalação, embora tenha havido alguns relatórios de injeção intravenosa que se pode concluir que a via de administração é com seringas em adição à administração de supositórios (Gibbons & Zloh, 2010). Após a administração da mephedrona, o início do estímulo inicial e euforia que normalmente dura 10-30 minutos, dependendo da dose e via de administração (Carhart-Harrist, King, & Nut, 2011). De acordo com as experiências dos usuários, alguns indivíduos podem consumir toda a sua oferta de mephedrona continuamente para manter os efeitos iniciais da droga. Os efeitos colaterais relatados por usuários de mephedrona incluem erupção cutânea, dormência, dor de cabeça e perda de memória leve (Dickson A. J., Vorce, Levine & Past, 2010). O uso contínuo pode causar efeitos graves após grandes doses de mephedrona como descoloração da pele, dormência, câimbras e dores de cabeça graves (Adamowicz, Tokarczyk, Stanaszek, & Slopianka, 2013).

Foi teorizado que um número grande de mortes está relacionada com o abuso de mephedrona. As mortes foram atribuídas ao envenenamento por dose letal da droga (toxicidade envolvendo mephedrona) foi relatada na literatura (Gibbons & Zloh, 2010), (Barrio, Gaskell, Goti, Vilardell & Fàbregas, 2016), (Martinez-Clemente et al, 2014), (Dickson A. J., Vorce, Levine, & Past, 2010). Adamowicz et al. Ele relatou um caso em que a morte foi atribuída a mephedrona por envenenamento e foi encontrada no sangue e concentrações vítreas de 5,5 e 7,1 mg mL⁻¹, respectivamente. (Dickson A. J., Vorce, Levine & Past, 2010). Dickson Et al. declarou um caso em que o médico legista concluiu que a causa da morte foi causada por toxicidade de drogas múltiplas. Heroína e mephedrona foram detectados em amostras biológicas do falecido; heroína foi confirmada no sangue e urina dos falecidos com concentrações de 0.50 e 1.98 mg mL⁻¹, respectivamente. Além disso, em amostras de sangue e de urina foi detectada mephedrona em concentrações de 1.33-1.44 mg mL⁻¹, respectivamente, o que foi relatado caso fatal de intoxicação por fármacos múltiplos (Jones, Reed & Parrott, 2016). Torrance e Cooper. Ele detectou a

mefedrona em quatro mortes na Escócia; Em dois casos, a causa da morte foi atribuída envenenamento por mefedrona (Torrance, 2010).

De particular interesse é o estudo da mefedrona porque este alcaloide nos últimos anos tem sido usada para fins recreativos em vários países europeus e do Norte e do Sul, para facilitar a venda e distribuição para o seu estatuto de "High legal "e como supostos sais para banhos terapêuticos para ser derivado de a "kath". Com base no exposto, é imperativo que revisões de literatura focando a farmacologia, toxicologia e análise de mefedrona com o objetivo de contribuir para a ciência médica e social sobre a sua toxicidade, o vício potencial risco de overdose, efeitos reações alérgicas a longo prazo, danos colaterais e morte.

História

Historicamente a mefedrona foi mencionada pela primeira vez em 1929 e foi nomeada como " toluil-alfamonometilaminoetilcetona" por Saem de Burnaga Sánchez (Busardo, et al., 2015). Embora, métodos sintéticos alternativos mais incômodos têm sido descritos na literatura (PMMA, 2014 b) (EWS, 2011). A primeira menção da síntese on-line de mefedrona aparece para o início do século XXI ao invés de 2003 e estabeleceu como uma droga realmente em 2007. Desde aquele ano apareceu como cápsulas feitas pelos Neorganics empresa em Israel (Psychonaut Research WebvMapping Project, 2010). Coloquialmente conhecida como Miaow", "4-MMC", "Meow meow", "Meph", "TopCat", etc (Wood, et al., 2017). É agora o quarto fármaco mais comumente utilizado depois da cannabis, cocaína e ecstasy (PMMA, 2017) (EMCDDA, 2017). A mefedrona é prontamente disponível a partir de uma série de documentos oficiais antinarcóticos e laboratórios em pesquisas dos locais da DEA e WIBs, adquiridas por traficantes de rua, varejistas highstreet (headshops) e ISPs. Trabalho do Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (OEDT) examinou os sites para venda de mefedrona e outras novas drogas psicoativa 'high legal' por técnicas de pesquisa "instantâneo". Em março de 2010, 77 sites venderam mefedrona e a maioria destes (97%) foram fornecidas no Reino Unido (Dick & Torrance, 2010), (Winstock,, Mitcheson & Marsden, 2010). Este foi quase o dobro do número de sites que vendem mefedrona de dezembro de 2009.

Sessenta e cinco por cento dos sites não impôs restrições ao país para o qual ele iria entregar. Curiosamente, ao contrário de muitos outros sites da Internet que oferecem drogas legais para a venda, eles oferecem uma variedade de produtos diferentes sendo a mesma mefedrona. Na sequência da alteração da legislação para a mefedrona em 16 de abril de 2010 (Winstock, Mitcheson & Marsden, 2010), houve um controle e uma diminuição no número de sites da Internet que estavam vendendo

mefedrona com um número de sites que vendem agora 'drogas legais'. Numerosos estudos têm mostrado que estes produtos em um número grande de casos podem, conter outras catinonas controladas sem declará-la para o comprador. Parte dos locais britânicos que encaminham mefedrona para o estrangeiro garantem que "a legislação do Reino Unido não afeta o transporte e processamento de pedidos." No entanto, normalmente eles não avisam os compradores que podem estar em risco de possível condenação criminal, se eles estão na posse de produtos que contenham a mefedrona (Kapitány-Fövény, Kertész, Winstock, Deluca & Corazza, 2013).

Muitas vezes, não há limite na quantidade de mefedrona, que poderia ser adquirida, e na verdade, existem descontos para compras em quantidades em kg. Apesar de ser comercializada pelos sites do Reino Unido, a grande parte da mefedrona vendida é originada da China e dos países vizinhos no Sudeste Asiático (Kavanagh, O'Brien, Power & Talbot, 2013). Dependendo da quantidade de mefedrona tem opção de reembalar em quantidades menores (tipicamente 1 g), de modo que as pessoas podem vender para outras. Além da disponibilidade de fornecedores de mefedrona pela internet, há uma série de relatórios de que a mefedrona estava disponível para traficantes de drogas fora da rua antes de seu controle no Reino Unido (Linharta, et al, 2016). Em particular, houve alguma evidência de que a mefedrona desses traficantes de rua estava sendo comprada por jovens menores de idade. Postulou-se que isso pode ser porque as pessoas mais jovens não têm acesso a crédito ou cartão de débito para encomendar online e porque eles estão vivendo em casa com seus pais e não têm um endereço para onde recebem drogas (Bahuman, et al, 2012).

A classificação da mefedrona no Reino Unido em abril de 2010 foi dada como ilegal, uma vez que os usuários de gênero estão se tornando moradores de rua (Fleming N, 2016). Dois meses após se tornasse ilícita foi feito um estudo que examinou 150 indivíduos usuários, apontou que 95 (63%) continuaram a usar a mefedrona; 52 (55%) dizendo que iria continuar a usar a mesma quantidade; 85 (57%) tinha adquirido a mefedrona de um distribuidor (Fisher, Partridge, Handley & Flanagan, 2013).

Propriedades físico-químicas

A mefedrona deriva da catinona por metilação do grupo amina, originando a metcatinona, e posterior a metilação do carbono 4 do anel benzênico. Seu nome oficial, seguindo as regras da International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), é (RS)-2-(metilamina)-1-(4-metilfenil) propano-1-ona, à qual corresponde a fórmula molecular $C_{11}H_{15}NO$ (Wood, et al., 2017), mas a maior prevalência na literatura é conhecida por 4-metilmecatinona e 4-MMC (**Figura 1a y 1b**). Uma característica de todas as catinonas

sintéticas é a presença do grupo cetona na posição β da cadeia lateral (Fig. 1a). Os substituintes (R1-R5) são mais frequentemente átomos de hidrogênio ou cadeias alifáticas simples, mas também, entre outros, anéis de pirrolidina ou grupos halogênio.

A estrutura química das catinonas é semelhante à anfetamina, metanfetamina e ecstasy, razão pela qual são comumente chamados p-cetoanfetaminas (Fig. 1b). Todas as catinonas sintéticas são baseadas na estrutura básica da catinona natural e são derivadas das fenilalquilaminas, estruturalmente semelhantes às moléculas de anfetamina com uma ligação carbonila na posição β da cadeia amino-alkil substituído no anel aromático (OEDT, 2015b).

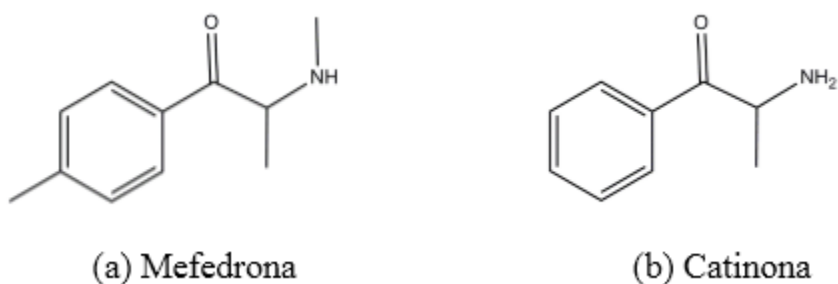


Figura 1. Estruturas químicas da Mefedrona (a) e a Catinona (b). Fonte: Os autores

A catinona e seus derivados existem sob a forma de 2 enantiômeros (S e R) e são vendidas geralmente na forma de mistura racêmica, sendo o enantiômero S o mais potente. No caso da mefedrona é vendida majoritariamente sob a forma de cloridrato de mefedrona que é um pó branco, amarelado, bege ou castanho, enquanto a base livre é um líquido amarelado à temperatura ambiente (Europol–EMCDDA, 2016).

Do ponto de vista químico, os derivados da catinona podem ser divididos em três grupos (Vari et al., 2019). O grupo 1 consiste em compostos N-alkil ou aqueles com um alkil ou substituinte halogênio em qualquer posição do anel aromático. Inclui o primeiro material sintético catinonas, isto é, buphedrone, ethcathinone, ephedrone, flephedrone, mephedrone e pentedrone. O grupo 2 inclui compostos substituídos com metilendioxi em qualquer posição do anel aromático, como butilona, metilona e pentilona. Em termos de sua estrutura, esses compostos lembram mais MDMA e exibem atividade semelhante. Cathinone Os derivados do grupo 3 são análogos aos derivados da pirrolidina, como 3,4-metilenodioxialfapirrolidinopropiofenona (MDP). Na (**tabela 1**), resume algumas propriedades físico-químicas da mefedrona.

Tabela 1. Propriedades físico-químicas da mefedrona

Propriedades físico-químicas	
Peso molecular (C ₁₁ H ₁₅ NO)	177,2429g/mol
Ponto de fusão	251,18°C
Constante de dissociação	pKa = 8,69
Coefficiente de partilha	LogP = 1,96
Número de Registro na “Chemical Abstracts Service” (CAS)	1189805-46-6 (base) 1189726-22-4 (cloridrato)

Síntese da mefedrona

A mefedrona possui um único centro quiral, desse modo, existem duas formas enantioméricas (S)- e (R)- mefedrona. Para catinona, o S (–) é a forma mais potente que o enantiômero R (–) e isto podem ser semelhantes para mefedrona. A síntese da (S)-4-metilcatinona, uma (S)-mefedrona precursor, foi realizada através de Friedel-Crafts por acilação, como mostrado na **Figura. 2**, a qual renderia mais pela metilação do grupo amino (S)-mefedrona. A mefedrona pode ser produzida em laboratórios não profissionais conforme mostrado na reação da **Figura 3**, através de bromação do 4-methylpropiofenone, seguido por reação com metil-amina ou por oxidação da 4-metilefedrina. Ambas reações resultariam em uma mistura de R- e S-mefedrona. No entanto, uma estereo-seletina neste último é possível usar uma única forma enantiomérica de 4-methylephedrine (Simmler LD, 2013).

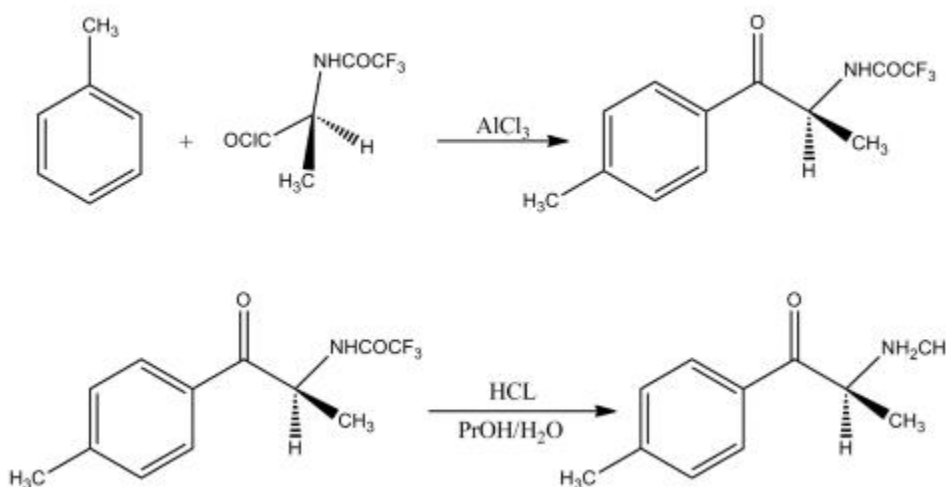


Figura 2. Obtenção da meferona pela síntese de Friedel-Crafts Fonte: Os autores.

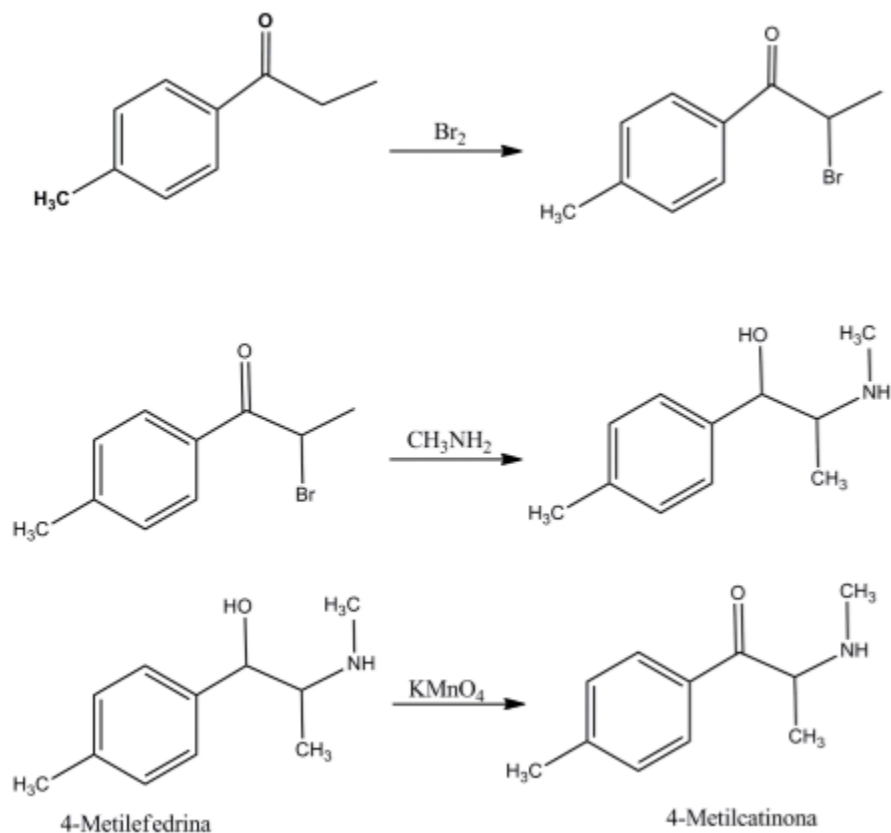


Figura 3. Obtenção da meferona pela síntese oxidativa do derivado halogenado Fonte: Os autores.

Propriedades farmacológicas e clínicas da mefedrona

Existem três formas de administrar o consumo da mefedrona, sendo elas pelas vias: Inalatória: favorece o desenvolvimento de lesões da mucosa nasal e aumenta o risco de dependência; Oral: inclui a digestão de cápsulas, pastilhas ou diluída em água ou em outra bebida; Intravenosa intramuscular e retal: via de administração que consiste na injeção de agulhas, sendo possível devido à boa solubilidade da mefedrona em água (EMCDDA, 2017). A estrutura da mefedrona possui o grupo cetônico que a torna mais hidrossolúvel, dificultando a passagem pela barreira hematoencefálica, sendo, por isso maior a dose necessária para produzir os mesmos efeitos quando administrado pela via inalatória, onde o período de duração dos efeitos é maior. No processo de metabolismo da mefedrona, estão identificados os metabolitos N-desmetil-mefedrona (ou nor-mefedrona), dihidromefedrona, N-desmetil-dihidromefedrona, hidroxitoluilmefedrona, N-desmetil-hidroxitoluilmefedrona, 4-carboximefedrona e 4-carboxidihidromefedrona, os quais são excretados na urina. (Schifano F., et al, 2011), (Kelly J. P,

2011), (Dargan, Sedefov, Gallegos & Wood, 2011) **Figura. 4.** Em amostras de urina humana já foram também detectados, os conjugados de hidroxitoluilmefedronace N-desmetil-hidroxitoluilmefedrona como ácido glucurónico e sulfatos (Kelly JP, 2011), (Dargan, Sedefov, Gallegos & Wood, 2011), (Meyer M. R & Maurer H. H, 2010). A isoforma do citocromo P450, CYP2D6, foi recentemente descrita como a principal enzima envolvida no metabolismo da mefedrona (Pedersen, Reitzel, Johansen & Linnet, 2015).

É de se esperar que a mefedrona atue como facilitador da libertação e como inibidor da receitação de monoaminas. Ela estimula de forma rápida e significativa a libertação de serotonina (5-HT) e dopamina (DA), atuando preferencialmente nos neurônios serotoninérgicos (Meyer, Wilhelm, Peters & Maurer, 2013). Estudos realizados por Martinez-Clemente et al, demonstraram a capacidade da mefedrona em inibir a receitação de 5-HT e de DA ao nível do córtex e o núcleo estriado, respectivamente, fazendo-o também de forma preferencial nos neurônios serotoninérgicos (Kehr, et al, 2011).

A Mefedrona também apresenta afinidade para os receptores 5-HT2 e D2, em particular para o primeiro, que justifica suas propriedades alucinógenas (Martinez-Clemente, Escubedo E, Pubill Camarasa, 2012). A capacidade de adição de uma droga está relacionada com o aumento da concentração de DA ao nível do sistema Nervoso Central, nomeadamente no sistema de recompensa ou também designado sistema mesolímbico (Brandt, Sumnall, Measham & Cole, 2016). Já a taxa de eliminação após o consumo de mefedrona é dez vezes mais rápida, o que justifica os comportamentos compulsivos para múltiplos consumos na mesma sessão de alguns consumidores (Power M, 2010).

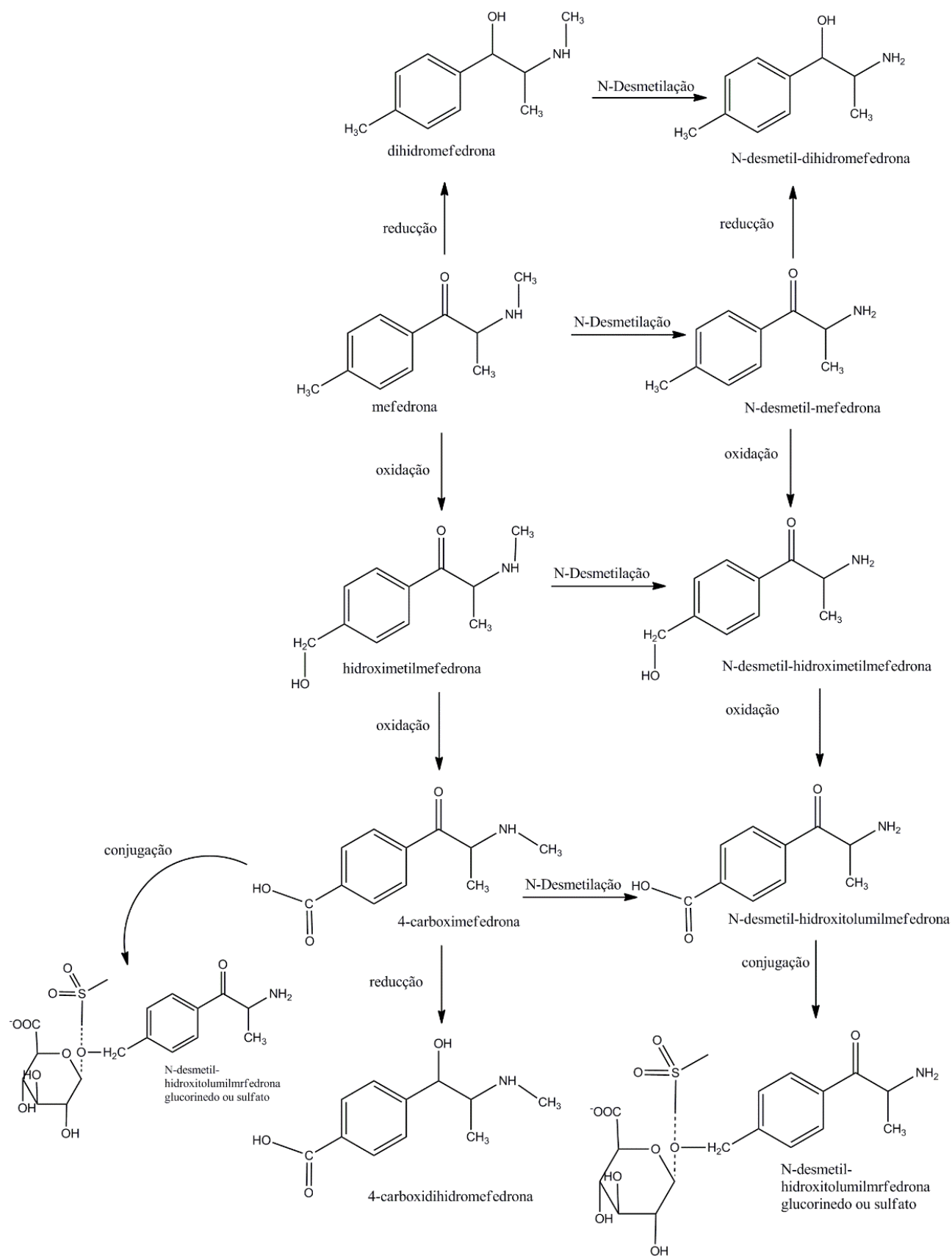


Figura 3. Metabolismo da mefedrona Fonte: Os autores.

Toxicologia da mefedrona

A neurotoxicidade da mefedrona de acordo com vários estudos mostra depleção de marcadores dopaminérgicos em doses semelhantes (30-120 mg kg⁻¹) (Gygi, Gibb & Hanson, 1996), (Sparago, et al., 2001), (Anneken J. H, Angoa-Pérez M & Kuhn D. M, 2015), (Simmler, et al., 2017) a permeabilidade da barreira hematoencefálica relatado é quase idêntica à metanfetamina. Os efeitos comportamentais e fisiológicos da mefedrona afetam a temperatura do corpo e a atividade locomotora. Foi demonstrado que a hipotermia pode ser causada pelos efeitos iniciais do uso da mefedrona e é atribuída a sinalização através de receptores serotoninérgicos 5-HT₁ receptores, tanto como depleção preventivo de 5-HT e o bloqueio dos receptores 5-HT₁ atenuar a resposta hipotérmica (Shortall, et al, 2016).

A hiperlocomoção e aumento da estereotipia são duas características de drogas estimulantes, incluindo a mefedrona. O hiperlocomoção horizontal é mediada principalmente pelo aumento da DA que interferem com a capacidade de libertação de mefedrona mostrado para atenuar o efeito estimulante (Fukushima, et al, 2007), (Glickstein & Schmauss, 2004), (Mori, Ito, Kita, & Sawaguchi, 2007). Curiosamente, tem sido demonstrado por Schifano, F et al. Eles relataram uma queda, mas ainda significativa no aumento da atividade locomotora horizontal em receptores D₂ indicando um papel importante para estes receptores na mediação de estereotipia, mas apenas um papel contributivo na hiperlocomoção. Isto está de acordo com outros estudos que envolvem a ativação de receptores D₂ em estereotipia por comportamentos através da redução de DA farmacológica (Mori, Ito, Kita & Sawaguchi, 2007).

Foi demonstrado pelo Simmler LD et al. Que a mefedrona perde a afinidade de ligação para o transportador de monoamina vesicular o-2 (VMAT₂). Inibir e inverter a sua função, libertando DA no citoplasma que pode em seguida libertar via DAT. A mefedrona apenas pode aceder a nova DA sintetizados no citosol, limitando a quantidade de neurotransmissor que pode libertar. Aumentar a disponibilidade do grupo DA através da inibição da VMAT₂ ou suplementação exógena. Portanto, é possível que a incapacidade de mefedrona para libertar DA através VMAT₂ com potencial neurotóxico. É o que indica que o mecanismo determinante fundamental que conduz a neurotoxicidade está a libertar uma quantidade limiar de DA.

Metabolismo da mefedrona

O succinilo, glutaril e adipoil-CoA são metabolitos que foram recentemente identificados no fígado e nos rins de ratos muitos outros acilo CoA, muitas proteínas e genes são regulados dinamicamente por

desacilação e acilação através de vários Acilo - CoA, tais como acetil - CoA, succinil - CoA, palmitoil - CoA, etc. (Lisek, et al., 2014), (Newman, He, & Verdin, 2012). No metabolismo xenobiótico CoAs acil-são intermediários metabólicos ativos, que são conjugados com aminoácidos para produzir ácidos N-acilamino (Sparago, et al., 2001). No entanto, os conjugados de ácido dicarboxílico 4-MC-SC, 4-MC-GL-MC-4 e AD representam uma nova classe de metabolitos da fase II em mamíferos. São necessários estudos adicionais para mostrar se a via metabólica Fase II também está operativa no metabolismo de todas as catinonas (Brandt , Sumnall, Measham & Cole, 2016).

As amidas de ácidos dicarboxílicos derivados de substâncias psicoativas como as catinonas poderiam ser muito úteis como haptenos em desenvolvimento imunológico para indicar o abuso de drogas. Todos os metabolitos da fase I detectados podem ser formados por quatro vias metabólicas, ou seja, (i) N-desmetilação oxidativa, (ii) Oxidação do grupo 4-metilo, (iii) oxidação de V na posição 30 e (iv) redução do carbonilo (di-hidro-metabolitos), ou suas combinações (Eshleman , et al., 2013). A importância relativa destas vias pode ser deduzida pelo perfil metabólico (**Figure 1a y b** y **Tabela 2**). 4-MC (mais conjugado) é a Fase metabolito mais abundante I seguido por 4 - CMC, 4-30 CC - OOH - 4 - MC. O 4-Me, formada por redução de carbonilo (via iii) Na urina humana (Pozo, Ibáñez, Sancho, Lahoz-Beneyetez & Papaseit, 2015) é baixo. Assim, o mais abundante di-hidro- metabolitos, 4-CNE, provavelmente é formado por oxidação de 4-carbonil metilo seguido por redução.

Tabela 2. Patologias geradas pelo consumo da mefedrona em relação a sua perturbação

perturbação	Patologia
Cardiovascular	Hipertensão, taquicardia, miocardite, toracalgia, diaforese, hipoventilação, palpitações, paragem cardíaca
Cognitivo	Confusão, melhoria da concentração e está de alerta, amnésia, “craving”, empatia
Dermatológico	Suor com odor não habitual, eritema
Otorrinolaringológico	Rinorreia, epistaxes, odinofagia
Gastrointestinal	Náuseas, vômitos, anorexia, xerostomia, dor abdominal, faringite
Metabólico	Hiponatremia, aumento da creatinina
Humor	Ansiedade, pânico, depressão, irritabilidade, anedonia, aumento da libido, desinibição social, euforia
Musculoesquelético	Aumento do tônus muscular, trismo

Neurológico	Tremores, insônia, bruxismo, cefaléias, fotossensibilidade, tinitus, convulsões, nistagmo, midríase, visão turva, extremidades frias e com coloração azulada, febre, parestesias
Percepção	Alucinações visuais e auditivas, delírios, intensificação da percepção sensorial, diminuição do estado de consciência
Psicomotor	Agitação, agressividade

Métodos de determinação e detecção da mefedrona

Na literatura científica relevante quanto ao abuso de drogas apresenta dados de detecção pela metodologia GC-MS para a quantificação da 4 metilmetcatinona. Os espectros de infravermelhos são também apresentados em vapor e fase condensada de ordem (IV) da 4-metilmetcatinona para concluir se a mefedrona e substâncias análogas podem ser classificados como anfetamina ou não (**figure 3**) (Archer, 2009).

Vários métodos analíticos foram desenvolvidos para a identificação de catinonas, tanto em materiais apreendidos quanto em fluidos biológicos de indivíduos intoxicados. Em 2011, Power et al. sintetizou e analisou o 3-MMC por cromatografia gasosa -espectrometria de massa (GC-MS), infravermelho (IR) e ressonância magnética nuclear (RMN) Em 2013, Christie et al. Demonstraram que a espectrometria Raman pode distinguir regioisômeros de catinonas, incluindo 3-MMC, e esse método é especialmente vantajoso quando é necessária uma identificação rápida e confiável, como exemplo nas configurações de segurança do aeroporto. Outra grande vantagem desse método é a portabilidade do microscópio Raman. Em 2014, Strano Rossi et al. descrevem abordagens analíticas para identificar diferentes tipos de novas substâncias psicoativas (NPS) em materiais apreendidos usando GC-MS, cromatografia líquida - massa de alta resolução espectrometria (LC-HRMS) e RMN. Atualmente, o método mais usado para a identificação de 3-MMC é cromatografia líquida com diferentes detectores, como como espectrometria de massa em tandem por cromatografia em fase líquida (LC-MS / MS).

O segundo método mais utilizado é o GC-MS. Em relação à metodologia GC-MS, Zuba e Adamowicz 2016 sugerem que é mais adequado para a análise de medicamentos apreendidos. Como o método GC-MS é menos sensível que o método LC-MS / MS, este último é mais adequado para a análise toxicológica de espécimes biológicos. O método LC-HRMS é um dos mais específicos e sensíveis para a análise de amostras de cabelo, enquanto o método NMR é usado principalmente quando é necessário distinguir entre isômeros, mas também pode ser aplicado para determinar a pureza. A identificação de

substâncias é crucial na investigação forense e para esse efeito, a combinação de diferentes métodos analíticos parece proporcionar uma identificação confiável da substância (Zuba & Adamowicz 2016).

Jankovics, Peter et al (Jankovics , et al., 2012). Eles desenvolveram um método rápido e fácil LC-MS / MS para a detecção de amostras de mefedrona em pó. As amostras foram separadas numa coluna de fase reversa utilizando uma eluição por gradiente com misturas de água, acetonitrilo e ácido fórmico. Obteve-se um limite de detecção de cerca de 2 ng ml⁻¹. A análise completa foi realizada utilizando a extração líquido-líquido, seguida por derivatização de base pentafluoropropiónico anidrido para isolar a mefedrona em ambas as amostras de sangue e urina. Extratos derivatizados foram analisadas por Espectrometria de massa e cromatografia gasosa (GC-MS) operando em modo de varrimento completo.

Razavipannah, Alipour, Deiminiat, & Hossein Rounaghi, 2018, apresentam em seu estudo, um novo sensor eletroquímico impresso que foi desenvolvido para a determinação de mefedrona em soluções. A combinação de O MIP sol-gel, o polietramina e o nanocompósito f-MWCNTs @ AuNPs, resulta na fabricação de um eletrodo seletivo e ultrasensível para a mefedrona. O eletrodo proposto foi superando algumas deficiências dos sensores convencionais baseados em MIP, como resposta eletroquímica, o longo tempo de resposta e preparação de amostras do sensor. Além disso, o sensor desenvolvido exibe um limite de detecção de 0,8 nM (142 pg ml⁻¹) e uma boa estabilidade, reprodutibilidade e repetitividade. Além disso, as recuperações aceitáveis revelam que a proposta de sensor eletroquímico, pode ser usado para determinação de mefedrona em amostras biológicas no futuro.

O método proposto por (Mercieca, Odoardi, Cassar, & Strano Rossi, 2018) permite a derivatização e extração quase simultâneas de analitos de amostras biológicas em um tempo muito curto, usando cloroformato de hexila como agente de derivatização. A extração dos analitos foi realizada por Microextração Líquida Dispersiva Líquida (DLLME) sendo uma solução muito rápida e de baixo custo. A técnica de extração é eficiente e emprega quantidades de microlitros de solventes orgânicos. O método cromatográfico permitiu a separação de 26 estimulantes, incluindo isômeros posicionais (3-MMC e 4-MMC). O método foi validado em amostras de urina e sangue com a capacidade de detectar e quantificar todos os analitos com limites satisfatórios de detecção (LODs) que variam entre 1 e 10 ng / mL, limites de quantificação (LOQs) entre 2 e 50 ng / mL, seletividade e linearidade (5–1000 ng / mL). O método foi então aplicado a amostras reais de casos forenses, demonstrando sua adequação à triagem de um grande número de estimulantes em amostras biológicas.

Power, John D et al (Power et al., 2015). Apresentam seus métodos desenvolvidos com detecção por espectrometria de espectroscopia de ressonância magnética nuclear e análise da estrutura de cristal de uma confirmação adicional que foi obtido a partir da síntese orgânica de subproduto imidazólio. Quando TMMPI foi submetida a análise (GC-MS), e a isomerização foi observada em dois compostos de degradação diferentes, o que aponta para uma conclusão das condições de instabilidade térmica.

Os NPSs (*novel psychoactive substances*, pelas siglas no inglês) estão se tornando cada vez mais populares e testar sua presença em o material deve fazer parte da análise de rotina encomendada pelas autoridades policiais. Além disso, deve-se levar em consideração que algumas catinonas são instáveis em matrizes complexas. O material biológico coletado pode ser influenciado por várias condições durante transporte, armazenamento e análise de amostras, o que pode causar mudanças significativas na concentração de xenobióticos antes de sua análise. A análise da estabilidade de materiais sintéticos derivados das catinonas no sangue a temperaturas de - 20 °C, 4 °C, 20 °C e 32 °C mostraram que depende não apenas na temperatura de armazenamento do material biológico, mas também no produto químico e a estrutura de uma dada substância, especialmente, a presença de substituintes no anel aromático e no átomo de nitrogênio (Glicksberg e Kerrigan, 2017). A uma temperatura de 32 ° C, uma perda significativa de analito foi observada em apenas algumas horas. Estudos semelhantes realizados em amostras de urina mostraram a dependência da estabilidade das catinonas sintéticas no pH e armazenamento da urina a temperatura ambiente (Glicksberg e Kerrigan, 2018; Adamowicz e Malczyk, 2019). As Catinonas eram muito mais estáveis na urina ácida (pH = 4) e em condições de baixa temperatura. Na urina alcalina (pH = 8) e a uma temperatura de 32 ° C, foi observada uma perda significativa de analito (> 20%) observado em apenas algumas horas.

Atualmente, entre os métodos de pesquisa utilizados para analisar medicamentos projetados, incluindo catinonas sintéticas, apenas as técnicas cromatográficas avançadas permitem a identificação e quantificação de substâncias psicoativas em material biológico coletado de pessoas vivas ou protegidas durante a autópsia. Laboratórios de toxicologia forense mais geralmente usam cromatografia líquida e gasosa acoplada à espectrometria de massa (LC-MS e GC-MS) (Levitas et al., 2018; Swortwood et al., 2013). Problemas analíticos relacionados à identificação de substâncias psicoativas que são parte dos 'medicamentos projetados' resulta principalmente promissor pelo constantemente crescente número de essas substâncias nos mercados global e doméstico de drogas. Além de sua diversidade, os NPSs também apresentam grandes dificuldades analíticas devido à sua ação no corpo em pequenas doses, bem como mudanças metabólicas rápidas e numerosas que elas sofrem no corpo. Isso leva a baixas concentrações de compostos parentais e seus numerosos metabólitos em material biológico. Portanto, a metodologia

utilizada nos laboratórios de toxicologia deve ser atualizada regularmente para acompanhar o mercado em rápida mudança (Adamowicz et al., 2016a). Além disso tem estudos como o feito por (Adamowicz & Malczyk, 2019) onde a estabilidade de um amplo grupo de cationas sintéticas foi examinada.

Muitas delas foram caracterizadas pela instabilidade no material biológico. Os fatores que afetam sua durabilidade durante o tempo foram temperatura, tipo de matriz, pH e estrutura da substância. É importante estar ciente das possíveis mudanças nas concentrações de medicamentos durante armazenamento. Este estudo demonstrou claramente que uma redução significativa na concentração deve ser considerada para alguns compostos. Os dados sugerem que resultados quantitativos obtidos, especialmente de amostras armazenadas a longo prazo devem ser interpretadas com cautela. Impróprios condições de armazenamento e transporte de materiais biológicos podem levar a uma menor concentração para a determinação de xenobióticos em amostras de evidência do que as que estavam presentes no momento da amostragem. Além disso, a falta de conhecimento sobre sua estabilidade pode fazer a interpretação de os resultados são difíceis. A degradação pode causar uma subestimação da verdadeira concentração ou mesmo nenhuma detecção da substância, o que conseqüentemente levará a erros de interpretação

Uma das principais dificuldades na análise toxicológica é distinguir compostos que tenham estruturas químicas semelhantes, incluindo isômeros estruturais, ou seja, compostos químicos com fórmulas moleculares idênticas, que diferem no tipo, ordem ou arranjo espacial dos átomos títulos. Isso é ilustrado no exemplo de 4-clorometotininona (clefedrona, 4-CMC) e seus isômeros 2-CMC e 3-CMC mostrados na Figura 2. Esses compostos diferem apenas na localização do grupo metil no benzeno anel em suas estruturas, o que gera propriedades químicas semelhantes, mas também similares propriedades analíticas (cromatográficas) com base nas quais identificamos definitivamente um dado substância. Apesar de suas semelhanças estruturais, os isômeros posicionais podem exibir diferentes propriedades farmacológicas e toxicidade significativamente diferente. Separação e correção identificação de isômeros também é extremamente importante em relação ao status legal de um dado substância, que pode variar.

Tem estudos como o desenvolvido por (López-Rabuñala, et al, 2019) onde são empregadas amostras não convencionais como procedimento para análise de drogas de abuso em mulheres com processo de gestação. Os cationes sintéticos são um de seus principais representantes e demonstraram produzir complicações. É importante ter ferramentas objetivas para identificar a exposição intrauterina a medicamentos que demonstraram produzir complicações neonatais. Um método analítico foi desenvolvido e totalmente validado para a determinação de cationas sintéticas comuns, incluindo

metilona, metedrona, mefedrona, 3,4-metilenodioxipirovalerona (MDPV), (\pm) -4-fluorometanfetamina e 4-fluorometacininona em mecônio. Mecônio ($0,25 \pm 0,02$ g) foi homogeneizado com metanol por sonicação por 30 min. Após centrifugação, a amostra foi extraída com colunas Oasis MCX. A análise foi realizada por LC-MS / MS usando uma coluna Atlantis T3 ($3 \mu\text{m}$, $2,1 \times 50$ mm) e um gradiente com acetonitrila e ácido fórmico a 0,1% em água. Validação de método incluída os seguintes parâmetros: seletividade (sem interferências endógenas ou exógenas), limites de detecção ($n = 3$, 0,5-1 ng / g) e quantificação ($n = 3$, 1-2 ng / g), linearidade ($n = 5$, LOQ-200 ng / g), imprecisão ($n = 15$, 0% a 10%), precisão ($n = 15$, 87,3% a 97,8%), efeito matriz ($n = 10$, -76% a -28,1%), eficiência de extração ($n = 6$, 63,7% a 91,3%), eficiência total do processo ($n = 6$, 16% a 60,2%) e estabilidade por 72 h no amostrador automático ($n = 3$, % de perda = -6,7% a 5,1%). O método foi aplicado a 28 amostras de mecônio.

Nos análises post-mortem o trabalho desenvolvido por (Freni, et al, 2019) mostra o método LC-MS/MS desenvolvido permitiu detectar e quantificar 16 catinonas sintéticas diferentes no cabelo humano. O teste foi validado com sucesso e forneceu uma taxa relativamente alta de especificidade. O procedimento foi aplicado com sucesso aos cabelos coletados de amostras de autópsias. Nove sintéticos de diferentes catinonas foram detectadas em dois casos distintos. O analítico procedimento pode ser facilmente aplicado a uma quantidade limitada de amostra (menos 20 mg de cabelo) e pode ser usado contextualmente na identificação de dezenas de substâncias psicoativas, incluindo antidepressivos, antipsicóticos, benzodiazepínicos, drogas tradicionais de abuso (exceto THC) e várias classes de NPS.

Na perspectiva toxicológica tem desenvolvidas metodologias como a proposta por (Ferreira, et al, 2019). No seu trabalho implementou curvas de crescimento de *S. cerevisiae* na presença de catinonas sintéticas para detectar toxicidades diferenciais. Mais importante ainda, esse modelo é rápido e de baixo custo, quando em comparação com linhas celulares humanas e pode ser usado como uma triagem de alto rendimento da toxicidade de catinonas, permitindo a triagem de três substâncias diferentes por 24 h em um leitor de microplacas. Finalmente, os resultados em células de levedura foram corroborados em neurônios diferenciados. No entanto, outras classes de NPS devem ser testadas usando o método aqui descrito para generalizar o modelo proposto. Esta metodologia da ferramenta de triagem é de grande utilidade para priorizar o NPS mais tóxico.

Conclusão

Do ponto de vista da saúde pública, a mefedrona está tornando uma epidemia nos mercados de drogas ilícitas na Europa e nas Américas. É uma poderosa droga de escolha para os viciados em estimulantes

quando metanfetaminas ou cocaína não estão disponíveis ou quando o usuário quer evitar o risco de se abastecer nas ruas por traficantes de rua, porque eles podem ser alcançados com relativa facilidade pela internet. A proibição da livre comercialização na internet começou no Reino Unido e a maioria dos países do norte da Europa têm, paradoxalmente, o aumento do consumo da substância com aumento de preços e gerando rentabilidade para traficantes ilegais. Estudos mostram que a mefedrona e cocaína e as anfetaminas, aumenta a recompensa de estimulação cerebral, o que pode indicar que ele tem um alto potencial de abuso, especialmente se for para uso recreativo.

Nos últimos anos, tal uso recreativo aumentou consideravelmente, juntamente com o abuso de estimulantes em conjunto com a mefedrona. Estas substâncias estão associadas com uso compulsivo juntamente com outros medicamentos ou soporíferos que gera as drogas opiáceas causando efeitos secundários perigosos como neurotoxicidade, hipertermia, convulsões, entre outros.

Embora os dados farmacodinâmicos não são conclusivos e um controle mais rigoroso e são necessários mais estudos, ele conseguiu estabelecer que os efeitos colaterais de 4-metilmetcatinona são semelhantes aos de MDMA / ecstasy e cocaína. A mefedrona pode, principalmente, apresentar efeitos estimulantes como a melhora do humor e estado de alerta, mas também tem propriedades empatógenas e potencial alucinógeno e há uma clara falta de informação sobre a toxicidade aguda e crônica de 4-metilmetcatinona. Atualmente, conselhos sobre a redução de danos com base na prevenção da droga com a metodologia típica de qualquer droga psicoativa com particular ênfase em evitar a utilização em combinação com outras drogas estimulantes ou álcool e utilizadores clínicos de medicações cardíacas ou psiquiátrica. É imperativo para prevenir o desenvolvimento de tolerância e restringir o uso de menores e separados por períodos mais longas quantidades.

Notou-se nesta revisão que as principais técnicas de extração utilizadas foram LLE. Esta técnica tem sido aplicada com sucesso a amostras de urina, porque a solubilidade de mefedrona na água é alta. Este último fato indica que a extração dos compostos pode ser realizada com a água se eles estão na forma de sais solúveis em água ou ácido diluído. Se ocorrer como bases, até mesmo para fins de detecção de rastreio, devido ao baixo nível de detalhe, porque a detecção que é feita a partir do desenvolvimento de um método de cromatografia líquida de espectrometria de massa em tandem (LC-MS / MS). Finalmente, é necessário desenvolver rápida, robusta, sensível e seletivo para a identificação e quantificação dos métodos de mefedrona e poluentes, contribuindo assim para o trabalho forense para diagnosticar e propor ações para controlar e erradicar este grande perigo para a saúde pública em todo o mundo.

Referencias

- Adamowicz, P., Tokarczyk, B., Stanaszek, R., & Slopianka, M. 2013. Fatal mephedrone intoxication – a case report. *Journal of Analytical Toxicology* (37): 37–42.
- Adamowicz, P., Gieroń, J., Gil, D., Lechowicz, W., Skulska, A., & Tokarczyk, B. 2016a. The prevalence of new psychoactive substances in biological material - a three-year review of casework in Poland. *Drug Test. Anal.* 8 (1): 63–70.
- Adamowicz, P., Gieroń, J., Gil, D., Lechowicz, W., Skulska, A., Tokarczyk, & B., Zuba, D. 2016b. Blood concentrations of α -pyrrolidinovalerophenone (α -PVP) determined in 66 forensic samples. *Forensic Toxicol.* (34): 227–234.
- Adamowicz, P., & Malczyk, A., 2019. Stability of synthetic cathinones in blood and urine. *Forensic Sci Int.* 295, 36–45.
- Anneken J. H., Angoa-Pérez M., & Kuhn D. M. 2015. 4-Methylenedioxypropylamphetamine prevents while methylone enhances methamphetamine-induced damage to dopamine nerve endings: b-ketoamphetamine modulation of neurotoxicity by the dopamine transporter. *Journal of Neurochemistry* (113): 211–222.
- Archer, R. 2009. Fluoromethcathinone, a new substance of abuse. *Forensic Science International.* (185): 10-20.
- Bahuman, M. H., Ayestas, M. A., Partilla, J. S., Sink, J. R., Daley, P. F., Brandt, S. D., & Richard B Rothman. 2012. The Designer Methcathinone Analogs, Mephedrone and Methylone, are Substrates for Monoamine Transporters in Brain Tissue. *Neuropsychopharmacology* (37): 1192–1203.
- Barrio, P., Gaskell, M., Goti, J., Vilardell, S., & Fàbregas, J. M. 2016. Persistent psychotic symptoms after long-term heavy use of mephedrone: A two-case series. *adicciones* 28 (3): 154-158.
- Brandt, S., Sumnall, H., Measham, F., & Cole, J. 2016. Analyses of second-generation 'legal highs' in the UK: initial findings. *Drug Testing and Analysis* (37): 377-382.
- Busardo, F. P., Kyriakou, C., Tittarelli, R., Mannocchi, G., Pantano, F., Santurro, A., & Bagli'ò, G. 2015. Assessment of the stability of mephedrone in ante-mortem and post-mortem blood specimens. *Forensic Science International* (256): 28–37.

Camilleri, A., Johnston, M. R., Brennan, M., Davis, S., & Caldicott, D. G. 2010. Chemical analysis of four capsules containing the controlled substance analogues 4-methylmethcathinone, 2-fluoromethamphetamine a-phthalimidopropiophenone and N-ethylcathinone. *Forensic Science International* (196): 59-66.

Carhart-Harrist, R. I., King, L. A., & Nut, D. J. 2011. A web-based survey on mephedrone. *Drug and Alcohol Dependence* (118): 19-22.

Christie, R., Horan, E, Fox, J., O'Donnell, C., Byrne, H.J., McDermott, Power, J. S.& Kavanagh, P. 2014. Discrimination of cathinone regioisomers, sold as 'legal highs', by Raman spectroscopy, *Drug Test Anal* 6 (7-8): 651-657.

Dargan, P. L., Sedefov, R., Gallegos, A., & Wood, D. M. 2011. The pharmacology and toxicology of the synthetic cathinone mephedrone (4-methylmethcathinone). *Drug Testing and Analysis*, (3): 454-463.

Dick, D., & Torrance, C. 2010. *Drugs Survey*. *MixMag* (8): 225-244.

Dickson, A. J., Vorce, S. P., Levine, B., & Past, M. R. 2010. Multiple-drug toxicity caused by the coadministration of 4-methylmethcathinone (mephedrone) and heroin. *Journal of Analytical Toxicology* (34): 162–168.

EMCDDA. 2017. *EMCDDA – Drug Profiles: Synthetic Cathinones*. Available at: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones>.

Eshleman, A., Wolfrum KM, Hatfield, M., Johnson, R., Murphy, K., & Janowsky, A. 2013. Substituted methcathinones differ in transporter and receptor interactions. *Biochemical Pharmacology* (85): 1803–1815.

EMCDDA. 2017. *Report on the risk assessment of mephedrone in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances*. Berlin: Publications office of the European Union. Obtenido de <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index116639EN.htm>

EMCDDA. 2016. joint report on a new psychoactive substance: 4-methylmethcathinone (mephedrone). http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_102496_EN_Europol-EMCDDA_Joint_Report_Mephedrone.pdf, 1-3.

EWS: Early warning system. (2011). <http://www.emcdda.europa.eu/themes/new-drugs/early-warning> .

Ferreira, C., Vaz, A. R., Florindo, P. R., Lopes, Á., Brites, D., & Quintas, A. 2019. Development of a high throughput methodology to screen cathinones toxicological impact. *Forensic Science International*, (169): 1-9.

Fisher, D., Partridge, S. J., Handley, S. A., & Flanagan, R. J. 2013. Stability of some atypical antipsychotics in human plasma, haemolysed whole blood, oral fluid, human serum and calf serum. *Forensic Science International* (229): 151–156.

Fleming N. 2016. newscientist. Obtenido de Miaow-miaow on trial: truth or trumped-up charges?: <http://www.newscientist.com/article/dn18712-miaowmiaow-on-trial-truth-or-trumped-up-charges.html>.

Freni, F., Bianco, S., Vignali, C., Groppi, A., Moretti, M., Marco, A. & Morini, L. 2019. A multi-analyte LC–MS/MS method for screening and quantification of 16 synthetic cathinones in hair: Application to postmortem cases. *Forensic Science International*, (298): 115-120.

Fukushima, S., Shen, H., Hata, H., Ohara, A., Ohmi, K., Ikeda, K. & Uhl, G. 2007. Methamphetamine-induced locomotor activity and sensitization in dopamine transporter and vesicular monoamine transporter 2 double mutant mice. *Psychopharmacology* (193): 55–62.

Gibbons, S. & Zloh, M. 2010. An analysis of the ‘legal high’ mephedrone. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (20): 4135–4139.

Glickstein, S., & Schmauss, C. 2004. Effect of methamphetamine on cognition and repetitive motor behavior of mice deficient for dopamine D2 and D3 receptors. *Annals of the New York Academy of Sciences* (1025): 110–118.

Glicksberg, L. & Kerrigan, S. 2017. Stability of Synthetic Cathinones in Blood. *J. Anal. Toxicol.* (41): 711–719.

Glicksberg, L. & Kerrigan, S. 2018. Stability of Synthetic Cathinones in Urine. *J. Anal. Toxicol.* (42): 77–87.

Gygi, M., Gibb, J., & Hanson, G. 1996. Methcathinone: an initial study of its effects on monoaminergic systems. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (3): 1066–1072.

H. Torrance, 2010. The detection of mephedrone (4-methylmethcathinone) in 4 fatalities in Scotland. *Forensic Science International*,. (10): 62-63.

- Jankovics, P., Varadi, A., Tolgyesi, L., Lohner, S., Nemeth-Palotas, J., & Koszegi-Szalai, H. 2012. Identification and characterization of the new designer drug 40-methylethcathinone (4-MEC) and elaboration of a novel liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS) screening method for seven different methcathinone analogs. *Forensic Science International*,(3): 213-220.
- Jones, L., Reed, P., & Parrott, A. 2016. Mephedrone and 3,4-methylenedioxyamphetamine: Comparative psychobiological effects as reported by recreational polydrug users. *Journal of Psychopharmacology*, 30 (12): 1313-1320.
- Kapitány-Fövény, M., Kertész, M., Winstock, A., Deluca, P., & Corazza, O. 2013. Substitutional potential of mephedrone: an analysis of the subjective effects. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* (28): 308–316.
- Kavanagh, P., O’Brien, J., Power, J. D., & Talbot, B. 2013. ‘Smoking’ mephedrone: The identification of the pyrolysis products of 4-methylmethcathinone hydrochloride. *Drug Testing and Analysis* (5): 291–305.
- Kehr, J., Ichinose, F., Yoshitake, S., Goiny, M., Sievertsson, T. & Nyberg, F. 2011. Mephedrone, compared to MDMA (ecstasy) and amphetamine, rapidly increases both dopamine and serotonin levels in nucleus accumbens of awake rats. *British Journal of Pharmacology*, 164 (8): 1949-1958.
- Kelly J. P. 2011. Cathinone derivatives: A review of their chemistry, pharmacology and toxicology. *Drug Testing and Analysis* (3): 439-435.
- Levitas, M.P., Andrews, E., Lurie, I., Marginean, I., 2018. Discrimination of synthetic cathinones by GC-MS and GC-MS/MS using cold electron ionization. *Forensic Sci. Int.* (288): 107–114.
- Linharta, I., Himla, M., Židková, M., Balíková, M., Lhotkovác, E., & Páleníček, T. 2016. Metabolic profile of mephedrone: Identification of nor-mephedrone conjugates with dicarboxylic acids as a new type of xenobiotic phase II Metabolites. *Toxicology Letters*, (204): 54.62.
- Lisek, R., Xu, W., Yuvashva, E., Chiu, Y., Reitz, A., Liu-Chen, L. & Rawls, S. 2014. Mephedrone (‘bath salt’) elicits conditioned place preference and dopaminesensitive motor activation. *Drug and Alcohol Dependence*, (3): 257-262.
- López-Rabuñala, Á., Lendoiro, E., Concheiro, M., López-Rivadulla, M., Cruz, A., & de-Castro-Ríos, A. (2019). A LC-MS/MS method for the determination of common synthetic cathinones in meconium. *Journal of Chromatography B*, (5): 349-355.

- Martinez-Clemente, J., Escubedo E, Pubill. & Camarasa. 2012. Interaction of mephedrone with dopamine and serotonin targets in rats. *European Neuropsychopharmacology* 3 (22): 231-236.
- Martinez-Clemente, J., Lopez-Arnau, R., Abad, S., Pubill, D., Escubedo, E., & Camarasa, J. 2014. Dose and Time-Dependent Selective Neurotoxicity Induced by Mephedrone in Mice. *Plos One* (50): 1-11.
- Mercieca, G., Odoardi, S., Cassar, M., & Strano Rossi, S. (2018). Rapid and simple procedure for the determination of cathinones, amphetamine-like stimulants and other new psychoactive substances in blood and urine by GC–MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, (149): 494-501.
- Meyer, M. R., Wilhelm, J., Peters, F. T. & Maurer, H. H. 2013. Beta-keto amphetamines: studies on the metabolism of the designer drug mephedrone and toxicological detection of mephedrone, butylone, and methylone in urine using gas chromatography-mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 3 (397): 1225-1233.
- Meyer M. R & Maurer H. H. 2010. Metabolism of designer drugs of abuse: an updated review. *Current Drug Metabolism* 11 (5): 468-482.
- Mori, T., Ito, S., Kita, T. & Sawaguchi, T. 2007. Effects of dopamine- and serotonin-related compounds on methamphetamine-induced self-injurious behavior in mice. *Journal of Pharmacological Sciences* (96): 459–464.
- Newman, J., He, W., & Verdin, E. 2012. Mitochondrial protein acylation and intermediary metabolism: regulation by sirtuins and implications for metabolic disease. *Journal of Biological Chemistry* (287): 42436–42443.
- Pedersen, L., Johansen, S. S. & Linnet, K. 2015. In vitro metabolism studies on mephedrone and analysis of forensic cases. *Drug Testing and Analysis*, (1): 3-6.
- Power M. 2010. How mephedrone shook the drug trade. Obtenido de <http://www.drugscope.org.uk/Resources/Drugscope/Documents/PDF/Good%20Practice/DruglinkJanFeb10.pdf>,
- Power, J. D., Kavanagh, P., McLaughlin, G., O'Brien, J., Talbot, B., Barry, M. & Brandt, S. D. 2015. Identification and characterization of an imidazolium by-product formed during the synthesis of 4-methylmethcathinone (mephedrone). *Drug Testing and Analysis* (7): 894-902.

Power, P. McGlynn, K. Clarke, S.D. McDermott, P. Kavanagh & J. O'Brien (2011), The analysis of substituted cathinones. Part 1: chemical analysis of 2-, 3- and 4-methylmethcathinone, *Forensic Sci Int* 212(1-3): 6-12.

Pozo, O., Ibáñez, M., Sancho, J., Lahoz-Beneyetez, J. & Papaseit, M. 2015. Mass spectrometric evaluation of mephedrone in vivo human metabolism: identification of phase I and phase II metabolites including a novel succinyl conjugate. *Drug Metabolism and Disposition* (43): 248–257.

Razavipanah, I., Alipour, E., Deiminiat, B., & Hossein Rounaghi, G. 2018. A novel electrochemical imprinted sensor for ultrasensitive detection of the new psychoactive substance “Mephedrone”. *Biosensors and Bioelectronics*, (119): 163-169.

Schifano, F., Albanese, A., Fergus, S., Stair, J. L., Deluca, P., Corazza, O. & Ghods, H. 2011. Mephedrone (4-methylmethcathinone; ‘meow meow’): chemical, pharmacological and clinical issues. *Psychopharmacology* (214): 593-602.

Shortall, Spicer, C., Ebling, F., Green, A., Fone, K. & King, N. 2016. Contribution of serotonin and dopamine to changes in core body temperature and locomotor activity in rats following repeated administration of mephedrone. *Addiction Biology* (21): 1127–1139.

Simmler L. D 2013. Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro. *British Journal of Pharmacology* (168): 458–470.

Sparago, M., Wlos J, Yuan J, Hatzidimitriou G, Tolliver J, & Dal Cason, T. A. 2001. Neurotoxic and pharmacologic studies on enantiomers of the N-methylated analog of cathinone (methcathinone): a new drug of abuse. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (279): 1043–1052.

Strano Rossi, S., Odoardi, S., Gregori, A., Peluso, G., Ripani, L., Ortar G., Serpelloni, G. & Romolo, F.S, 2014 An analytical approach to the forensic identification of different classes of new psychoactive substances (NPSs) in seized materials, *Rapid Commun Mass Spectrom* 28(17): 1904-1916.

Swortwood, M.J., Boland, D.M. & DeCaprio, A.P., 2013. Determination of 32 cathinone derivatives and other designer drugs in serum by comprehensive LC-Q-MS/MS analysis. *Anal. Bioanal. Chem.* 405 (4): 1383–1397.

Torrance, G. C. 2010. The detection of mephedrone (4-methylmethcathinone) in 4 fatalities in Scotland. *Forensic Science International* (13): 62-63.

Vardakou, I., Pistos, C., & Spiliopoulou, C. 2011. Drugs for youth via Internet and the example of mephedrone. *Toxicology Letters* (211): 191-195.

Winstock, A., Mitcheson, L., & Marsden, J. 2010. Mephedrone: still available and twice the price. *The Lancet*, (9752): 376-1537.

Winstock, A. R., Mitcheson, L. R., Deluca, P., Davey, Z., Corazza, O., & Schifano, F. 2010. Mephedrone, new kid for the chop? *Addiction* (106): 154–161.

Wood, D. M., Susannah, D., Puchnarewicz, M., Button, J., Archer, R., Ovaska, H. & Dargan, P. I. 2017. Recreational Use of Mephedrone (4-Methylmethcathinone, 4-MMC) with Associated Sympathomimetic Toxicity. *Journal of Medical Toxicology* (6): 327-330.

Zuba, D. & Adamowicz, P. 2016 Distinction of constitutional isomers of mephedrone by chromatographic and spectrometric methods, *Aust J Forensic Sci* 49(6): 1-13.