

FARMACOLOGIA E TOXICOLOGIA DOS CANABINOIDES SINTÉTICOS, “DROGAS EMERGENTES”, E OS SEUS IMPACTOS NA SAÚDE PÚBLICA

Diego Deniz Silva¹; Clarice de Carvalho Veloso Moura²

¹Graduado em Farmácia pela Universidade Federal do Amazonas, Manaus-AM

²Professora Adjunto da Faculdade de Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Amazonas, Manaus-AM. E-mail: claricecv@gmail.com

Recebido em: 15/05/2022 – Aprovado em: 15/06/2022 – Publicado em: 30/06/2022

DOI: 10.18677/EnciBio_2022B18

trabalho licenciado sob licença [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

RESUMO

Nas últimas décadas, os problemas gerados pelas drogas têm sido discutidos intensamente por órgãos responsáveis em diversos países. Algumas drogas que surgiram durante essa época e que são denominadas “drogas emergentes”, têm tido grande disseminação entre os jovens, devido ao seu baixo custo, fácil obtenção e dificuldade de detecção em testes de rotina. Além disso, tais drogas ultrapassam os limites das leis pela demora e dificuldade em realizar métodos de identificação e assim proibição dessas substâncias. Entre essas drogas, estão os canabinoides sintéticos, popularmente conhecidos como “*spice*”, que são drogas misturadas às ervas e vendidas como sais de banho, produtos de incenso, dentre outros. Nos Estados Unidos essa droga é a segunda mais utilizada, atrás somente da *Cannabis sativa*. Alguns canabinoides sintéticos possuem quatro a cinco vezes mais afinidade para os receptores CB₁ canabinoides, em relação ao próprio THC. Essas drogas podem acarretar reações adversas como taquicardia, aumento da pressão arterial, tentativas de suicídio, dependência da droga e em alguns casos levar ao óbito. O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre os canabinoides sintéticos, analisando as ações farmacológicas e toxicológicas dos mesmos, as metodologias de detecção da droga, e também os problemas gerados à saúde pública, individual e coletiva, ocasionados pelo uso e dependência.

PALAVRAS-CHAVE: Canabinoides sintéticos; Farmacologia; Metodologias de detecção; Saúde pública; Toxicologia;

PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY OF SYNTHETIC CANNABINOIDS, “EMERGING DRUGS”, AND THEIR IMPACT ON PUBLIC HEALTH

ABSTRACT

In the last decades, the problems generated by the drugs have been discussed intensely by responsible organs in several countries. Some drugs that have emerged during this time and are called "emerging drugs" have been widely disseminated among young people because of their low cost, easy to get and difficult to detect in routine tests. In addition, such drugs exceed the limits of the laws for delay and difficulty in performing methods of identification and thus ban these substances. Among these drugs are the synthetic cannabinoids, popularly known as "spice", which are drugs mixed with herbs and sold as bath salts, incense products, among

others. In the United States this drug is the second most used, behind only *Cannabis sativa*. Some synthetic cannabinoids have four to five times more affinity for cannabinoid CB₁ receptors, relative to THC itself. These drugs can lead to adverse reactions such as tachycardia, increased blood pressure, suicide attempts, drug dependence and in some cases lead to death. The objective of the present work is to carry out a literature review on synthetic cannabinoids, analyzing their pharmacological and toxicological actions, drug detection methodologies, as well as the problems generated for public and individual health, caused by use and dependence.

KEYWORDS: Synthetic cannabinoids; Pharmacology; Toxicology; Detection methodologies; Public health.

INTRODUÇÃO

A partir do século XXI, a emergência de novas drogas provocou um estado de alerta nos órgãos responsáveis pela repressão de novos narcóticos e/ou entorpecentes. Órgãos como o Observatório Europeu de Drogas e Toxicodependência (OEDT) e o Instituto Nacional de Abuso de Drogas (INAD) dos Estados Unidos da América, (algumas das organizações responsáveis pela fiscalização e repressão de drogas ilícitas) tem se preocupado com os surgimentos de novas drogas como os canabinoides sintéticos, as chamadas “drogas emergentes”. Dentre os fatores preocupantes, citam-se: 1) os riscos relacionados à saúde pública individual e coletiva, que podem produzir reações indesejáveis e, em muitas vezes, casos de intoxicação e *overdose*, 2) a falta de informação e experiência dos profissionais de saúde que atuam durante a emergência e 3) a dificuldade de equipes de centros de intoxicação para tratar os efeitos dessas drogas (PÉREZ *et al.*, 2013; DEBRUYNE; BOISSELIER, 2015).

Algumas definições começaram a aparecer na literatura científica para descrever as novas drogas e diferenciá-las das usualmente conhecidas. O nome “drogas emergentes” foi aderido pela comunidade científica a fim de contemplar todos os subtipos de drogas obtidas através de sínteses laboratoriais (PÉREZ *et al.*, 2013).

Em 1964, em um trabalho realizado pelo Dr. Raphael Mechoulam e colaboradores foi demonstrado o isolamento e a identificação de uma substância psicoativa a partir da *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como “maconha”, o composto Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) (GAONI; MECHOULAM, 1964). Entre os anos 80 e 90, descobriu-se e elucidou-se o sistema endocanabinoide, com a identificação e clonagem dos subtipos dos receptores CB₁ e CB₂ canabinoides e dos endocanabinoides *N*-araquidonoil etanolamina (anandamida) e o 2-araquidonoil glicerol (2-AG) (HOWLETT *et al.*, 1988 e DEVANE *et al.*, 1992 citado por WILEY *et al.*, 2014).

A *Cannabis sativa* é uma das drogas mais antigas de abuso e seu consumo é relativamente alto em todo o mundo. Durante as últimas décadas, estudos referentes à farmacologia, fisiologia e o papel do sistema endocanabinoide na função cerebral aprimoraram muito. Apesar do longo histórico de utilização para fins médicos e recreativos, uma nova geração de canabinoides sintéticos surgiu recentemente no mercado, e tem preocupado órgãos responsáveis em diversos países europeus. Os usuários não possuem dificuldades na aquisição dessa droga, pois não existem restrições legais ou necessidade de prescrições médicas para o uso dessas substâncias, ainda que esteja escrito em alguns rótulos “uso impróprio para humanos”. A produção desses canabinoides sintéticos é realizada

principalmente na Ásia, onde os observatórios de drogas não são tão rigorosos quanto aos observatórios Europeus e Norte Americanos. São vendidos na internet e em comércios legalizados como misturas de ervas, e anunciados como produtos de incenso, *pot-pourris* de meditação, aditivos de banho ou purificadores de ar (FATTORE; FRATTA, 2011; ALVES *et al.*, 2012).

O termo “*spice*” é uma denominação genérica utilizada para abranger uma variedade de produtos à base de plantas com supostos efeitos semelhantes à *Cannabis sativa* (SCHNEIR; CULLEN, 2011). A maioria dos produtos *spice* contém canabinoides sintéticos intencionalmente adicionados à mistura de ervas. Estes, ao invés das próprias ervas, são os responsáveis pelos efeitos psicotrópicos gerados durante e após o consumo. A *spice* rapidamente tornou-se o mais popular e conhecido destes produtos à base de ervas, e o termo é geralmente aplicado a todos os produtos que contém canabinoides sintéticos, independentemente da marca (*K2*, *Spice Diamond*, entre outras), possui a venda livre, de maneira lícita e sem nenhuma restrição (VARDAKOU *et al.*, 2010; JHONSON *et al.*, 2013; SPADERNA *et al.*, 2013).

Um dos primeiros compostos identificados numa amostra forense, oriunda da utilização de canabinoides sintéticos foi o JWH-018 [1-pentil-3- (1-naftoil) indol] (WILEY *et al.*, 2014). Alguns canabinoides clássicos, como o Δ^9 -THC e o canabinol podem ser utilizados na produção dos canabinoides sintéticos, e de acordo com a síntese estrutural eles são divididos por grupos: “benzoilindoles” que se dividem em halogenados como o AM 694, o AM 698 e os “não-halogenados” como o AM 679, WIN 48-098, “ciclohexilfenóis” como CP 47-497- C8 e o CP 47-497, e os “naftoilindoles” que se dividem em quatro outros subgrupos, N-alquílicos (o próprio JWH-018) alquil ou aril halogenados (AM 2201, JWH 398), benzoxazínicos (WIN55-212-2) e o oxadiazólicos (BzODZ-EPyr), dentre outros subtipos (FANTEGROSSI *et al.*, 2014; FERRARI, 2016).

Nos Estados Unidos, a *spice* tornou-se a segunda substância psicotrópica mais utilizada, atrás somente da *Cannabis sativa*. De acordo com o presidente da *North American Herbal Incense Trade Association*, a indústria de drogas sintéticas, que inclui a *spice*, vem crescendo aproximadamente em US 5\$ bilhões por ano (SPADERNA *et al.*, 2013).

De acordo com a *American Association of Poison Control Centers* (AAPCC) e os Centros de Intoxicações de 41 estados norte-americanos, em 2009 foram relatadas um pouco mais que 100 chamadas, relacionadas a *spice*. Em 2010, foram registradas pelas organizações mais de 2500 chamadas, e em 2011, os Centros de Intoxicações receberam mais de 6950 chamadas. Nos dados da AAPCC, a faixa etária mais representada era de 13 a 19 anos, com 48,8% das chamadas (HU *et al.*, 2011; JHONSON *et al.* 2013; SPADERNA *et al.*, 2013).

O uso da *spice* está aumentando entre os jovens norte-americanos. Um estudo realizado em 2011 relatou que 11% dos estudantes do ensino médio usaram maconha ou canabinoides sintéticos nos últimos 12 meses. Algumas das razões da intensa popularidade dessa droga estão relacionadas às propriedades psicoativas similares à maconha, à fácil obtenção, ao custo relativamente inferior ao de outras drogas e à dificuldade de detecção em testes de triagem de rotina devido à alteração na composição dessas drogas (SPADERNA *et al.*, 2013; SEYIT *et al.*, 2016).

Em um trabalho realizado em 2002, por pesquisadores da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), através de um questionário realizado sobre o uso de drogas psicotrópicas nas 107 maiores cidades do Brasil, obteve-se que entre as principais drogas de abuso (exceto álcool e tabaco), a maconha é a mais utilizada

com 6,9%. Na região norte do País, a porcentagem de uso de maconha é de 5%, sendo 1,5% dependentes (CARLINI *et al.*, 2002).

Além disso, alguns canabinoides sintéticos quando comparados ao Δ^9 -THC, possuem quatro a cinco vezes mais afinidade com os receptores CB₁ canabinoides e sintomas de toxicidade exacerbados (ELSOHLY *et al.*, 2014). A utilização da *spice* pode produzir vários eventos adversos à saúde, tais como agitação grave, alucinações, elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca, coma, tentativas de suicídio e dependência, o que é raramente comum entre usuários da *Cannabis sativa* (HU *et al.*, 2011). Uma série de casos de infarto do miocárdio após o uso da *spice* foi relatado em três adolescentes (JHONSON *et al.*, 2013).

De acordo com o relatório do Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência, em 13 anos mais de 150 novas substâncias psicoativas foram detectadas e formalmente notificadas por meio do mecanismo de alerta rápido e estão agora sob controle e vigilância. No Brasil, de 2010 até março de 2017 cerca de 85 substâncias entraram para a lista de substâncias proscritas no Brasil (portaria SVS/MS N° 344 de 12 de maio de 1998) regulamentada pela ANVISA, entre estas, alguns canabinoides sintéticos que foram catalogados na lista F2 a qual proíbe a utilização de substâncias psicotrópicas, tais como a JWH-018, JWH-071 e a JWH-072 (HONORIO *et al.*, 2014).

O uso e dependência de drogas constitui um problema recorrente em todo o mundo e os problemas gerados à saúde pública, individual e coletiva, podem levar a situações catastróficas. Com base nas informações apresentadas e diante da escassez de estudos referentes aos canabinoides sintéticos principalmente no Brasil, verificou-se a necessidade de uma revisão bibliográfica a respeito do assunto. No presente trabalho, também serão abordadas as ações farmacológicas e toxicológicas, as metodologias de detecção e será avaliado os dados epidemiológicos, através de notificações geradas aos Centros de Controle, relacionadas ao consumo de canabinoides sintéticos no Brasil.

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura acerca do tema escolhido. A pesquisa bibliográfica foi conduzida usando as bases de dados disponíveis para acesso institucional LILACS, SciELO, Medline, Periódicos CAPES e PubMed, utilizando como descritores as seguintes palavras-chave: “canabinoides sintéticos”; “*synthetic cannabinoids*”; “farmacologia”; “*pharmacology*”; “toxicologia”; “*toxicology*”; “metodologias de detecção”; “*detection methods*” e “saúde pública”; “*public health*”, que foram combinados usando os operadores booleanos “AND” e “OR”.

Os critérios de inclusão foram artigos em português, espanhol e inglês, que foram publicados no período de 2000 ao primeiro trimestre de 2018, exceto os artigos de descoberta e identificação de canabinoides, sistema endocanabinoide e os receptores. Os critérios de exclusão foram trabalhos que não se referiram a pelo menos um dos temas de pesquisa e que não estiveram dentro do período determinado. O levantamento bibliográfico ocorreu de outubro de 2016 até março de 2018.

O SISTEMA ENDOCANABINOIDE

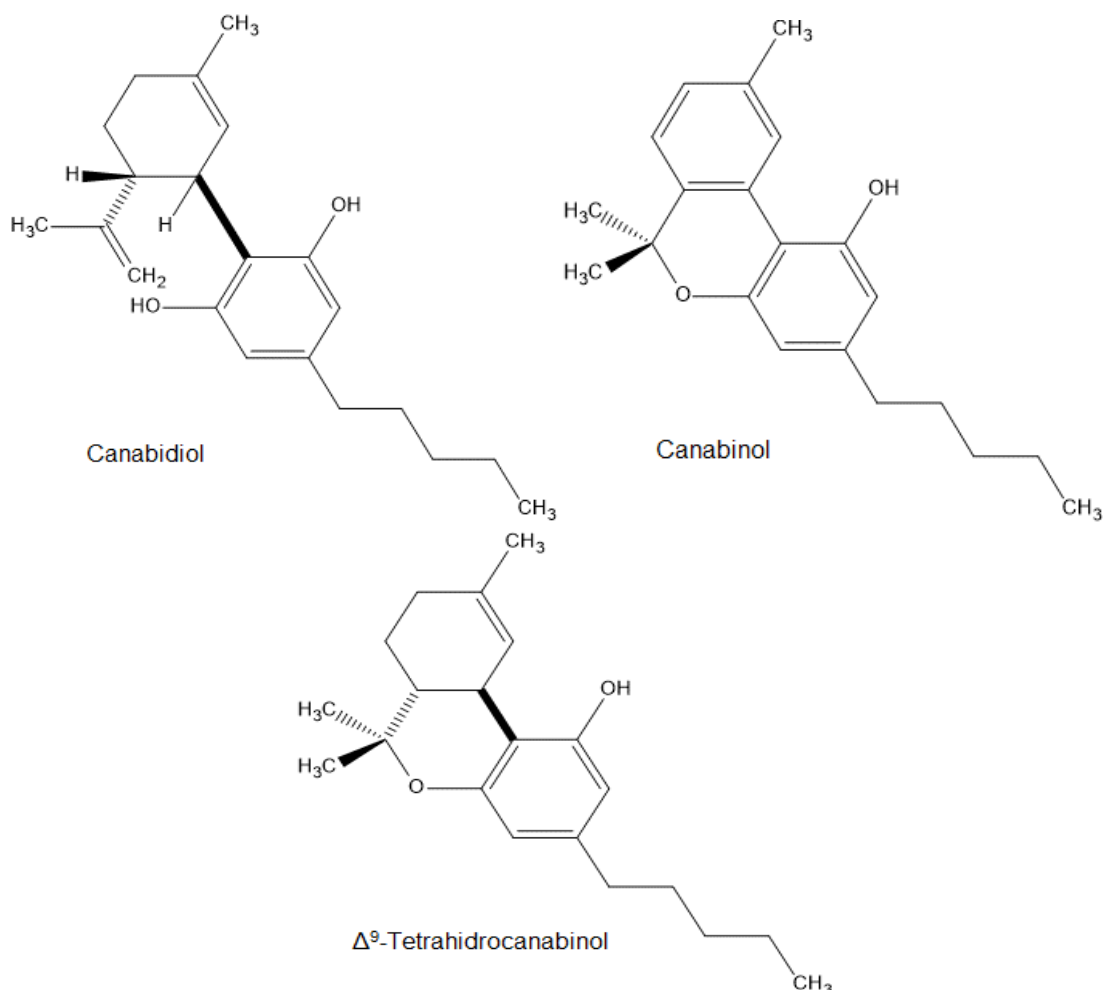
O sistema endocanabinoide consiste nos receptores canabinoides (CB₁ e CB₂), nos endocanabinoides, nas enzimas envolvidas no seu metabolismo e no respectivo transportador. Há outros processos fisiopatológicos em que a sinalização canabinoide está envolvida, como na memória, no processo de inflamação, apetite, reprodução e sistema cardiovascular (FONSECA *et al.*, 2013). Além disso, atua

fisiologicamente na manutenção da homeostase energética e metabolismo de lipídios. A hiperativação desse sistema não só causa aumento de peso, como também pode induzir fenótipos dislipêmicos e disglucêmicos (FRANCISCHETTI; ABREU, 2006).

RECEPTORES CB_1 E CB_2 CANABINOIDES E MECANISMO DE AÇÃO

Sabendo-se da natureza hidrofóbica do Δ^9 -THC, principal composto ativo da *Cannabis sativa* e a sua caracterização tardia, acreditava-se que a ação a nível fisiológico e comportamental era através de interações inespecíficas com as membranas celulares, ocasionando uma espécie de desordem no tecido do SNC (sistema nervoso central). No entanto, Howlett e colaboradores (1986), em um dos primeiros trabalhos para a descrição do sistema endocanabinoide observaram a interação de alguns canabinoides clássicos como o Δ^9 -THC, canabidiol e canabinol (Figura 1), em um modelo *in vitro* com membranas de regiões encefálicas de rato, sugerindo a existência de sítios específicos de ligação canabinoide (HOWLETT *et al.*, 1986).

FIGURA 1 – Estruturas moleculares dos canabinoides clássicos, Canabidiol (a), Canabinol (b) e Δ^9 -Tetrahydrocanabinol (c).



Fonte: OS AUTORES.

A estruturas foram desenhadas no *software ChemBioDraw Ultra 11.0*.

No experimento em questão, notou-se que os canabinoides clássicos ligavam-se de forma saturável e estereo-específica. Além do que, constatou-se também uma inibição da adenilato ciclase presente nas células de neuroblastoma de ratos, mas o mesmo não ocorreu em adenilato ciclase presente em esperma de ratos e ligadas a membranas de linfoma. Esta seletividade celular aprimora a evidência da existência de receptores específicos para os compostos canabimiméticos (HOWLETT *et al.*, 1986). No geral, estes elementos sugeriam fortemente a existência de um receptor para os canabinoides no sistema nervoso de mamíferos, independentemente de que nenhum ligante endógeno fosse conhecido para esse receptor (SOUZA, 2012).

O primeiro receptor canabinoide foi identificado em 1988 através de trabalhos realizados pela pesquisadora Allyn Howlett e seus colaboradores. Em 1993, o Comitê para Nomenclatura de Receptores e Classificação de Drogas da União Internacional de Farmacologia e Terapêutica Experimental (*International Union for Pharmacology and Experimental Therapeutics* - IUPHAR) denominou esse receptor como receptor CB₁ canabinoide, pois, nesse mesmo ano, um segundo receptor foi caracterizado pelo pesquisador Sean Munro (1993), conseqüentemente, designado receptor CB₂ canabinoide (HOWLETT *et al.*, 1988 e MUNRO *et al.*, 1993 citado por HOWLETT *et al.*, 2002).

Ambos os receptores canabinoides são acoplados à proteína G, os quais são habilitados, principalmente, na captação de sinais extracelulares e ativação de vias de transdução de sinal no interior da célula (SAITO *et al.*, 2010). Tais receptores são metabotrópicos, ou seja, formados por sete domínios transmembrana, com o terminal amino no meio extracelular e o terminal carboxila no meio intracelular. O mecanismo de transdução de sinal dos receptores CB₁ está ligado as vias com a participação da proteína G_{i/o} inibindo a adenilato ciclase por meio da ligação do canabinoide ao receptor, e ativando quinases através de ativação de subunidades da proteína G G_α (G_{α2}, G_{α3}, G_{α1} e G_{α2}). No caso dos receptores CB₁, a inibição da adenilato ciclase leva à inibição de canais de K⁺ dependente do Ca²⁺ e também à inibição de canais de Ca²⁺ do tipo P/Q (cérebro, neurônios motores e rins) e N (sistema nervoso central e sistema nervoso periférico), mas não do tipo L (coração, fibroblastos, pulmão, músculo liso e pâncreas) (HOWLETT *et al.*, 2004; BRITO, 2007; CHAVES, 2008; MOURA; VIDAL, 2011).

Confrontando os dois receptores canabinoides, o CB₁ é o mais abundante receptor acoplado à proteína G (GPCR, do inglês *G protein-coupled receptor*) encontrado no sistema nervoso central, podendo também ser detectado ao longo do sistema nervoso periférico, em outras estruturas tais como a tonsila e baço, e em menor quantidade nas glândulas adrenal, coração, útero, ovário, testículos e em nervos simpáticos (CHAVES, 2008; SOUZA, 2012).

Já os receptores CB₂ canabinoides, encontram-se quase que exclusivamente em estruturas celulares integrantes do sistema imunológico e da hematopoese, sendo o local com a maior densidade desses receptores o baço e as tonsilas. A nível de sistema nervoso, também foi identificada a presença de receptores CB₂ canabinoides expressos por uma subpopulação microglial no cerebelo humano (SOUZA, 2012).

A sinalização através do receptor CB₂ também está relacionada com a ativação de canais iônicos. Foi demonstrado por meio de um experimento *in vivo* realizado por Romero e Duarte (2012), que o *N*-palmitoiletanolamida (PEA), um endocanabinoide derivado de ácido graxo (do mesmo grupo do 2-AG e da anandamida), endocanabinoide que possui especificidade para os receptores CB₂

canabinoides, ativava os canais para potássio sensíveis ao ATP. O experimento em ratos avaliou a atividade antinoceptiva do PEA em modelo de hiperalgesia induzida por injeção de prostaglandina E₂ na pata do animal.

CANABINOIDES ENDÓGENOS (ENDOCANABINOIDES)

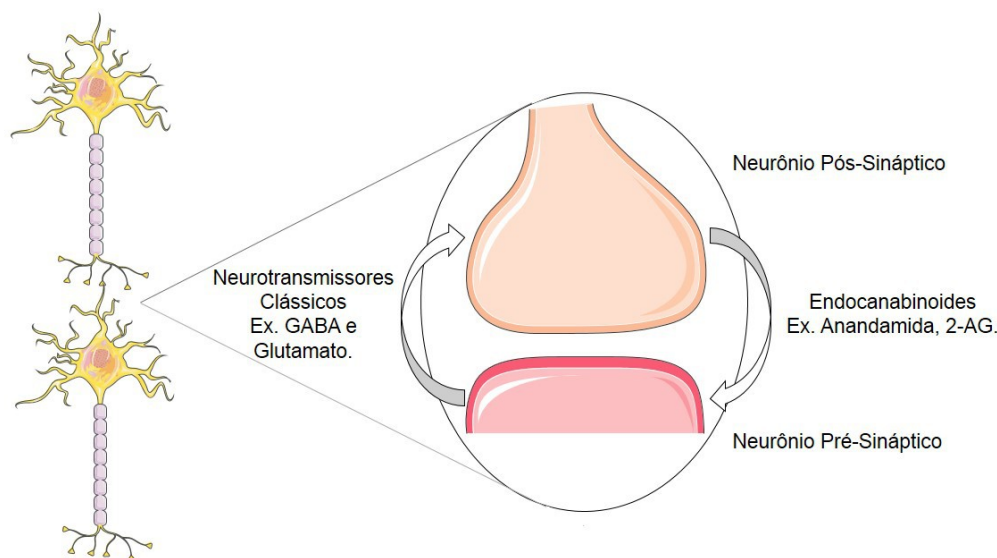
Os receptores CB₁ canabinoides são amplamente presentes em terminais axônicos, o que indica a sua ação pré-sináptica na maioria das vezes. Os canabinoides endógenos são liberados por neurônios pós-sinápticos e agem no receptor CB₁ de neurônios pré-sinápticos. Essa ligação é responsável pela redução da liberação de outros neurotransmissores, como o glutamato e o ácido gama-amino-butírico (GABA). Logo em seguida, os canabinoides endógenos são recapturados para o interior das células para serem degradados (CRIPPA *et al.*, 2005; CHAVES, 2008; LÓPEZ-MORENO *et al.*, 2008).

Os neurotransmissores clássicos, como a acetilcolina, glutamato, GABA, serotonina, dopamina, dentre outros, possuem os seguintes parâmetros de sinalização: são sintetizados nos terminais pré-sinápticos a partir de precursores específicos e armazenados em vesículas sinápticas, em seguida são liberados na fenda sináptica após um influxo de cálcio. Após essa etapa existem mecanismos específicos para que finalizem suas ações, incluindo a recaptação e a degradação enzimática (SAITO *et al.*, 2010). Os endocanabinoides possuem uma particularidade na transição das sinapses, a transferência de informações é gerada dos terminais pós aos pré-sinápticos de uma forma “retrógrada” (SOUZA, 2012). A ativação dos receptores CB₁ resulta em uma diminuição no influxo de cálcio nos terminais axônicos e, dessa forma, na diminuição da liberação de neurotransmissores (SAITO *et al.*, 2010).

A maior parte dos endocanabinoides identificados até o momento é derivada de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa. Os principais agonistas endógenos são a anandamida, que deriva do termo “ananda” (sânscrito para “felicidade eterna” ou “felicidade serena”) com o radical amida, e o 2-AG (COSTA *et al.*, 2011). Além da anandamida e do 2-araquidonoil glicerol, outros endocanabinoides conhecidos são o éter de noladina, a virodamina e a *N*-araquidonoil dopamina, porém ainda sem muitos estudos (BRITO, 2007).

Ambos os endocanabinoides são agonistas dos receptores CB₁ e CB₂ canabinoides sendo os níveis celulares e teciduais do 2-AG consideravelmente mais elevados que os da anandamida, devido ao seu envolvimento em muito mais vias neuromoduladoras e metabólicas (FRANCISCHETTI; ABREU, 2006).

FIGURA 2: Esquema de sinalização dos neurotransmissores “clássicos” e dos endocanabinoides. O esquema demonstra a diferença entre a neurotransmissão “clássica” (GABA, glutamato, entre outros) que ocorre do neurônio pré-sináptico para o pós-sináptico e a neurotransmissão “retrógrada” (endocanabinoides) que ocorre do pós para o pré-sináptico. Legenda: GABA (Ácido gama-aminobutírico); Anandamida (*N*-araquidonoil etanolamina); 2-AG (2-araquidonoil glicerol).



Fonte: OS AUTORES. Baseado em SAITO *et al.*, (2010) e SOUZA, (2012).

As sínteses da anandamida e do 2-AG ocorrem nos neurônios pós-sinápticos após o influxo de cálcio e a subsequente ativação das fosfolipases (*N*-acil-fosfatidiletanolamina-fosfolipase D seletiva e a *sn*-1-diacilglicerol lipase seletiva, respectivamente), que convertem os fosfolípidos em endocanabinoides. Os endocanabinoides são sintetizados de acordo com a necessidade, e não são armazenados em vesículas nos terminais nervosos, e, devido a isso, não serem inseridos como “neurotransmissores clássicos”, podendo inclusive, serem conduzidos através da albumina sérica, atuando à distância, fatores que resultam em um comportamento de caráter hormonal (SAITO *et al.*, 2010; SOUZA, 2012).

Depois de liberados, a anandamida e o 2-AG sofrem processo de recaptação neuronal, logo após, são rapidamente metabolizados em compostos inativos pela *FAAH* (ácido graxo amida hidrolase) e pela *MAGL* (monoacilglicerol lipase), nesta ordem. A anandamida é hidrolisada pela *FAAH* em produtos de degradação do ácido araquidônico e etanolamina. Já o 2-AG é hidrolisado pela enzima *MAGL* em ácido araquidônico e glicerol. A *FAAH* é uma enzima pós-sináptica que coordena os níveis de anandamida perto dos locais de síntese, ao passo que a *MAGL* é uma enzima pré-sináptica que controla os níveis de 2-AG após sua ação nos receptores CB₁ canabinoides. É interessante perceber que os dois endocanabinoides são degradados tanto de forma pré-sináptica (2-AG) como pós-sináptica (anandamida), tornando a modulação da atividade da *MAGL* e da *FAAH* importante alvo farmacológico com potencial uso terapêutico (RIBEIRO, 2010; LESSA *et al.*, 2016).

FARMACOLOGIA DOS CANABINOIDES SINTÉTICOS

AÇÕES FARMACOLÓGICAS E MANIFESTAÇÃO CLÍNICA

A ativação dos receptores CB₁ e CB₂ canabinoides possui um papel fundamental no tratamento da dor periférica, principalmente em processos inflamatórios e no fenômeno da hiperalgesia (sensibilidade exagerada à dor) como da alodínia (sensação de dor ao receber um estímulo que normalmente não provoca dor). Além disso, é sabido que os mecanismos de ativação dos receptores CB₂, auxiliam no processo de resposta da inflamação, através da cascata de inflamação, mediadas por astrócitos e microglia (LESSA *et al.*, 2016).

Os canabinoides sintéticos encontrados em *spice* desencadeiam uma resposta fisiológica semelhante ao Δ^9 -THC. Testes farmacodinâmicos de compostos encontrados em algumas misturas de *spice* demonstraram afinidade ao receptor canabinoide CB₁ em variadas ordens de grandeza, superior à afinidade do Δ^9 -THC encontrado no cultivo natural da *Cannabis sativa* (HUFFMAN *et al.*, 2008).

Diferentemente da *Spice*, a *Cannabis sativa* possui aproximadamente 70 flavonoides, e também outros canabinoides que podem alterar o efeito do Δ^9 -THC (BILICI, 2014). Uma das substâncias em maior concentração no extrato bruto da *Cannabis sativa* é o canabidiol. Ele inibe tanto a FAAH quanto a recaptação da anandamida, possui atividade ansiolítica e efeitos anti-psicóticos, além de modular o metabolismo hepático do Δ^9 -THC, ao bloquear a sua conversão para o 11-hidroxi-THC, um metabólito mais ativo. Em vista disso, o canabidiol apresenta-se como um modulador endocanabinoide, amenizando os efeitos do THC sobre o comportamento, apetite, memória recente e psicose. Contudo, os canabinoides sintéticos não contém o canabidiol na sua composição (RUSSO; GUY, 2006; SPADERNA *et al.*, 2013; CASTANETO *et al.*, 2014; RUSSO, 2016).

O consumo agudo de agonistas dos receptores CB₁ desenvolve ações comportamentais como analgesia, diminuição da atividade motora, catalepsia e também hipotermia. Se houver a administração de Δ^9 -THC ou seus análogos, esses efeitos podem incluir mudanças na percepção, relaxamento físico, euforia leve, diminuição da capacidade de raciocínio e aumento do apetite (HALL; DEGENHARDT, 2009).

Na literatura científica há deficiência de dados que expliquem claramente as ações farmacológicas da *spice* em seres humanos. Com isso, em virtude da escassez de informações clínicas a respeito, os relatos sobre os principais efeitos desses produtos são obtidos por meios de *blogs* na internet, nos quais usuários descrevem e trocam experiências após o consumo. Vardakou *et al.*, (2010) sistematizaram alguns desses relatos, nos quais os usuários descrevem efeitos similares àqueles obtidos com o uso da *Cannabis sativa*, tais como pressão atrás dos olhos e na parte frontal do crânio, imprecisão, melhora do humor e, em alguns casos, ansiedade, com sensação de cansaço na fase terminal do efeito.

A maioria dos efeitos de fase aguda dos canabinoides sintéticos se assemelha aos encontrados durante a utilização da *Cannabis sativa*, a diferença está na variedade e severidade desses efeitos. Não se sabe se essas divergências decorrem das diferenças entre os canabinoides sintéticos e a *Cannabis sativa*, ou estão relacionados aos componentes não canabinoides encontrados na composição dessas drogas. As interações entre mais de um canabinoide sintético contidas em um único produto podem acarretar em diferentes manifestações clínicas (SPADERNA *et al.*, 2013).

Os sintomas clínicos podem começar imediatamente, em relação de minutos, ou somente horas após o uso do canabinoide sintético, sendo que a duração desses

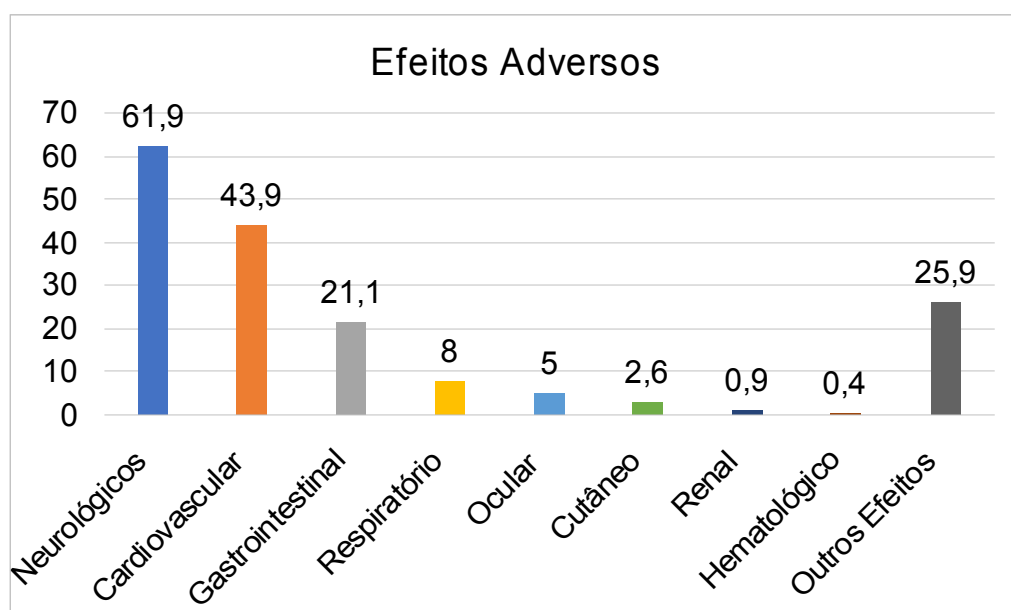
sintomas também é variável. Alguns usuários relatam efeitos residuais durante um longo tempo, casos como delírio e agitação, por exemplo, foram relatados com horas de duração (BERRY-CABÁN *et al.*, 2013; HEATH *et al.*, 2012).

EFEITOS ADVERSOS, AÇÕES TOXICOLÓGICAS E SINTOMAS DE ABSTINÊNCIA

O método mais comum de uso da *spice* é através da inalação decorrente ao fumo das especiarias (ervas e sais de banho) que contém os canabinoides sintéticos. Os efeitos descritos pelos usuários despontam um estado de intoxicação semelhante ao obtido com o uso da maconha (VARDAKOU *et al.*, 2010; JHONSON *et al.*, 2013). Uma experiência relacionada ao uso da *spice* foi realizada por Auwärter e colaboradores (2009). Um cigarro contendo 0,3g de *Spice Diamond*, uma marca comercial de derivados de plantas contendo canabinoides sintéticos, foi fumado por um dos pesquisadores e algumas amostras de sangue e urina foram colhidas. Depois de passados 10 minutos após o uso, o pesquisador relatou alguns sintomas semelhantes ao uso da *Cannabis sativa*, tais como: olhos vermelhos, aumento brusco da pulsação, xerostomia e mudanças no humor e da percepção. Os efeitos continuaram marcantes por até seis horas após a utilização, durante o restante do dia foram sentidos de maneira mais branda (AUWÄRTER *et al.*, 2009).

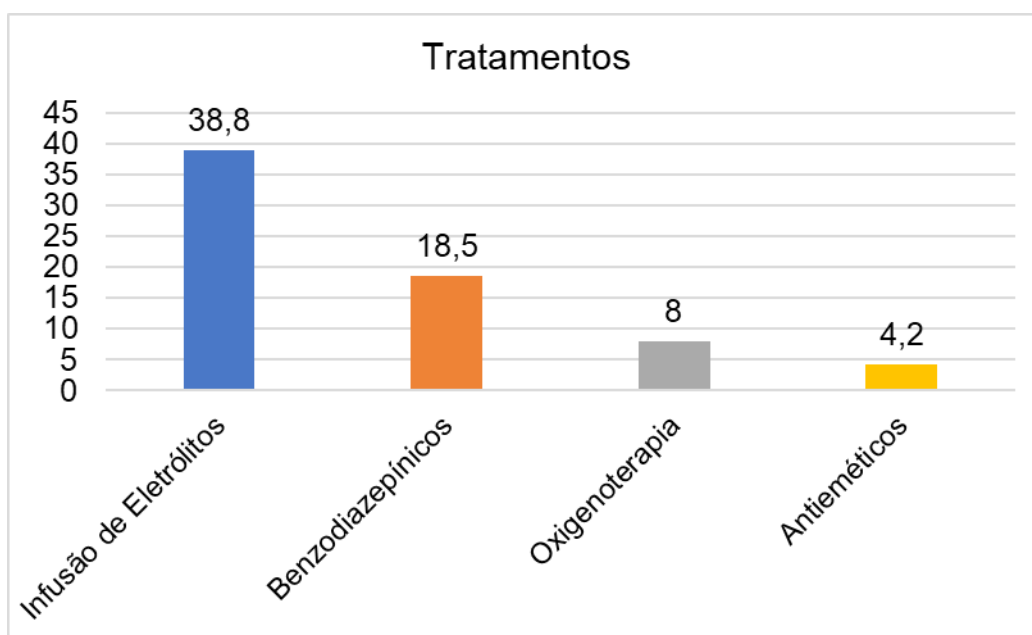
A partir de dados obtidos de 464 registros do Centro de Controle de Envenenamento do Texas, envolvendo canabinoides sintéticos, os efeitos clínicos adversos relatados foram agrupados como: neurológicos (61,9%), cardiovascular (43,9%), gastrointestinal (21,1%), respiratório (8,0%), ocular (5,0%), cutâneo (2,6%), renal (0,9%), hematológicos (0,4%) e outros efeitos colaterais (acidose, hiperglicemia, diaforese, entre outras) (25,9%). Nenhum caso de morte foi relatado em associação ao uso de canabinoide sintético, a maioria dos pacientes (59,9%), demonstravam sintomas de toxicidade moderada ou grave. Os tratamentos consistiram em infusão intravenosa de eletrólitos (38,8%), benzodiazepínicos (18,5%), oxigenoterapia (8,0%) e antieméticos (4,2%) (FORRESTER *et al.*, 2012).

FIGURA 3: Efeitos adversos registrados durante os atendimentos realizados pelo Centro de Controle de Envenenamento do Texas.



Fonte: OS AUTORES. Baseado em Forrester *et al.* (2012).

FIGURA 4: Tratamentos utilizados durante o atendimento de pacientes intoxicados com canabinoides sintéticos.



Fonte: OS AUTORES. Baseado em Forrester *et al.* (2012).

O tratamento de intoxicação aguda decorrente do uso da *Spice*, que contém canabinoides sintéticos em sua composição, é geralmente favorável e depende da apresentação clínica do paciente. Poucas intervenções específicas foram descritas na literatura para as várias manifestações de um paciente com intoxicação aguda, foram relatados o uso de benzodiazepínicos intravenosos para o controle de convulsões e a observação monitorada para casos de psicose devido a *spice* (SIMMONS *et al.*, 2011).

Com relação aos efeitos adversos dos canabinoides sintéticos, é relativo e de expressividade variável, sendo capaz de iniciar rapidamente e ter um maior tempo de duração (HALL;DEGENHARDT, 2009). Na literatura, os principais efeitos adversos relatados ao uso da *spice* ou *K2* (marcas comercializadas legalmente de canabinoides sintéticos) estão relacionados ao sistema cardiovascular, sistema nervoso central, sistema nervoso autônomo e ao sistema metabólico (ALVES *et al.*, 2012).

De acordo com Castaneto *et al.*, (2014), os sintomas de fase aguda (ocorridas nas primeiras 24 horas) após a utilização de canabinoide sintético incluem: agitação ou irritabilidade, ansiedade, mudanças na percepção e psicose. Dentre os achados clínicos estão dilatação das pupilas, hiperemia conjuntival, náuseas e vômitos, hipertensão, taquicardia, espasmos musculares, entre outros. Já em relação aos achados laboratoriais, em alguns pacientes foram encontrados leucocitose, hipocalemia e hiperglicemia. Ataques de pânico, pensamentos e tentativa de suicídio também foram relatados.

Em relação aos sintomas de fase subaguda, aqueles ocorridos após o período de 24 horas de ingestão, foram relatadas complicações médicas graves como: infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico, convulsões e lesão renal aguda (CASTANETO *et al.*, 2014). Os sintomas de retirada, aqueles ocorridos após um período de abstinência da droga, pôde ser constatado sudorese, desconfortos, tremor, palpitações, insônia, taquicardia, hipertensão, hiperventilação,

dores de cabeça e estado mórbido de humor (VANDREY *et al.*, 2012; SPADERNA *et al.*, 2013). Entre os sintomas psicóticos associados à utilização de canabinoide sintético, estão: mudanças nas percepções, ilusões, alucinações auditivas e visuais, paranoia, agitação, agressão e mania de perserquição (SPADERNA *et al.*, 2013).

Em todas as fases dos sintomas (agudo, subagudo, de retirada e psicóticos), os autores relataram melhora no quadro clínico após o período de horas, como nos sintomas psicóticos e agudos, e um período mais prolongado, de dias ou semanas, como nos sintomas de retirada e subagudos. Nesse último, alguns usuários tiveram que ser submetidos à sessões de hemodiálise (devido à lesão renal aguda), e também à utilização de corticosteroides. Apenas quatro casos de mortalidade foram diretamente associados à utilização de canabinoides sintéticos (VANDREY *et al.*, 2012; SPADERNA *et al.*, 2013; CASTANETO *et al.*, 2014).

Zimmermann e colaboradores (2009), relataram o processo de abstinência causado devido à retirada da *spice*, em um paciente jovem, profissional da saúde que tinha um histórico de doença de *Hand-Schüller-Christian*, apresentando a tríade clássica: histiocitose, exoftalmia e diabetes insípido. O paciente informou que fumava 10 cigarros por dia e que iniciou com a *spice*, fumando 1 g por dia, durante oito meses. Com o passar do tempo, devido à diminuição dos efeitos da droga, passou a utilizar 3 g por dia, divididos em três a quatro doses. Algumas semanas antes da internação, em virtude da escassez na oferta da droga, o indivíduo desenvolveu sintomas que incluíram sudorese profunda, agitação interna, tremores, palpitações, insônia, cefaleia, diarreia, náuseas e vômitos. Além disso, subitamente se sentiu deprimido e desesperado. Essa situação se manteve por dois dias, desaparecendo, somente, quando voltou a fazer uso do *Spice* (ZIMMERMANN *et al.*, 2009).

METODOLOGIAS DE DETECÇÃO DE CANABINOIDES SINTÉTICOS

As dificuldades encontradas pelos órgãos responsáveis em monitorar e fiscalizar a venda e o consumo de canabinoides sintéticos são incontestáveis. A facilidade de desenvolver uma nova droga através de sínteses laboratoriais dificulta os trabalhos de detecção e proibição do consumo. Favorecendo assim a disseminação entre usuários, principalmente os que querem burlar a legislação, como os atletas em teste de *doping* (VARDAKOU *et al.*, 2010).

Na literatura, ainda há escassez de trabalhos realizados voltados para a identificação de canabinoides sintéticos. Em 2009, Auwärter *et al.*, conseguiram isolar e quantificar os canabinoides sintéticos em amostras de *Spice*. Os autores prepararam extratos etanólicos das amostras de *Spice Gold*, *Spice Silver*, *Spice Diamond*, *Smoke*, *Sence*, *Yucatan Fire* e *Skunk*. Testes de triagem não revelaram evidências da presença de nenhuma droga ilegal ou princípio ativo de qualquer fármaco, apenas α -, β - e m-tocoferol, e outros fitoesteróis. Combinando a informação espectral de massa e os resultados da espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), o homólogo C8 do canabinóide sintético CP-47.497 foi o principal componente ativo. Além disso, três sinais abundantes foram detectados por *cromatografia* gasosa acoplada ao espectrômetro de massa (CG-MS), sendo um identificado como JWH-018 (ALVES *et al.*, 2012; AUWÄRTER *et al.*, 2009).

Em outro trabalho voltado para metodologia de determinação qualitativa e quantitativa de canabinoides sintéticos em extratos da *Spice*, os pesquisadores utilizaram *cromatografia* líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-MS/MS) para identificar a presença das famílias aroilindol (JWH-250, JWH-210, JWH-122, JWH-081, JWH-073 e JWH-018) e hidroxiciclo-hexilfenol (CP-47,497). A

quantificação dos compostos aroilindol JWH-018, JWH-073 e JWH-250 foram viáveis, apresentando limites de quantificação de 2,5 ng/mL, 3 ng/mL e 6 ng/mL, respectivamente. A metodologia utilizada para a quantificação foi o de ionização em *eletrospray* positiva para compostos JWH (difenilamina como padrão interno) e em *eletrospray* negativa para compostos CP (triclorofenol como padrão interno). Todos os resultados obtidos foram satisfatórios para as análises quali-quantitativas para ambos os grupos de compostos em misturas do tipo *Spice* (ALVES *et al.*, 2012; WENDE;SCHÄPER, 2011).

Na Alemanha, em um lote de amostras que foi adquirido antes de sair uma lista de substâncias proibidas, verificou-se a presença de CP-47.497-C8 ou JWH-018. Outro lote de amostras, que foi adquirida após a proibição alemã, mostrou um padrão mais complexo, embora ainda tivesse a presença do CP-47,497-C8, foi relatada a primeira aparição do JWH-073, como alternativa para JWH-018 (LINDIGKEIT *et al.*, 2009, VARDAKOU *et al.*, 2010).

Isso comprova que em apenas quatro semanas após a proibição da substância, os produtos considerados de segunda geração, já estavam disseminados no mercado. A velocidade de introdução de novas substâncias, e o uso do JWH-073 como substituto da JWH-018, não só demonstram que os produtores estão cientes dos quadros legais, como também o arsenal de produtos de substituição em mãos (LINDIGKEIT *et al.*, 2009, VARDAKOU *et al.*, 2010).

Em 2009, Uchiyama *et al.*, analisaram alguns produtos à base de plantas, oriundos no mercado japonês. As análises das amostras através de GC-MS e LC-MS, indicaram que a maioria dos produtos continha canabiciohexanol e JWH-018. O canabiciohexanol é um agente canabimimético que produz efeitos mais potentes que os de canabinoides típicos. O diastereoisômero *cis* e *trans* de canabiciohexanol também foram detectados. A pesquisa revelou também que esses produtos *spice* continham CP-47.497 e JWH-073.

Dois trabalhos foram apresentados visando à identificação e quantificação de JWH-018. Teske *et al.*, (2010), validaram uma metodologia que identifica e quantifica a JWH-018, por meio de LC-MS/MS no soro, enquanto Sobolevsky *et al.* (2010), conseguiram identificar dois principais metabólitos monohidroxilados de JWH-018 em amostras de urina forense. Usando cromatografia de gás e líquido combinada com espectrometria de massa, os autores identificaram os principais metabólitos, mas não o composto original.

Embora a existência de testes que possibilite a detecção de alguns metabólitos de canabinoides anteriormente encontrados nas *spices* (como JWH-018, CP 47,497) já seja uma realidade, as novas formulações não irão conter esses canabinoides específicos, dificultando a identificação desses novos metabólitos e tornando alguns desses testes, defasados (JHONSON *et al.*, 2013).

NOTIFICAÇÕES GERADAS NO BRASIL

De acordo com o Art. 28. da Lei N°11.343, de 23 de Agosto de 2006, a posse, o transporte e o consumo de drogas ilegais, será submetido às seguintes penas: I – Advertência sobre o uso de drogas; II – Prestação de serviços à comunidade; III – Medida educativa de comparecimento a programa ou curso educativo. Sendo as penas aplicadas pelo prazo máximo de 5 meses e, em caso de reincidivas, o prazo poderá estender para 10 meses (BRASIL, 2006).

Em alguns estados Norte-Americanos, América Latina e a Europa, onde a *Cannabis sativa* é legalizada (RODRIGUES;ZUMSTEIN, 2018), o consumo deixou de ser problema da segurança pública, passando a ser um problema de saúde para

o cidadão usuário e ou viciado. No Brasil, a lei proibicionista do uso de drogas, acaba criando algumas barreiras para o surgimento de alguns tipos de drogas no País (RODRIGUES, 2006), uma é o canabinoide sintético.

A deslegalização é um dos principais fatores que levam à subnotificação dos casos durante o atendimento em Hospitais e Centros de Intoxicação em todo o Brasil. O medo do usuário ser submetido a punições após a recuperação, acaba omitindo informações necessárias, como revelar a substância a qual fez uso, dificultando o atendimento pelos profissionais de saúde.

Durante uma varredura, através de notificações em bases de dados dos Centros de Informações Toxicológicas de todas as regiões do País, em nenhuma, no período de 2010 à 2018, houve algum caso de notificação por intoxicação por canabinoide sintético (*spice* e demais nomes comerciais). Ao todo foram tentados contatos com 31 Centros Toxicológicos, de 19 Estados mais o Distrito Federal.

Dos 31 Centros que foram contactados, somente oito deram retorno, foram os Centros Toxicológico de Santos, Porto Alegre, Florianópolis, Belo Horizonte, Recife, São Paulo (Centro de Assistência Toxicológica - CEATOX), João Pessoa e Manaus. O email enviado ao Centro de Aracaju retornou quatro vezes, não sendo possível entrar em contato.

O Centro Tóxicológico de Santos, informou da necessidade de entrar em contato com a Secretaria Municipal de Saúde, afim de uma autorização para fornecer quaisquer informação do banco de dados do Centro.

O Centro Toxicológico de Porto Alegre, Manaus, Belo Horizonte e João Pessoa, respondeu que não tinha esse dado. O Centro de Belo Horizonte salientou que isso não significa que não obtiveram nenhum caso, mas que não foi identificado pelo paciente e/ou plantonista que realizou o atendimento. O de João Pessoa completou expressando que, as notificações que o Centro recebe são, na maioria, referentes à picadas por animais peçonhentos, já que o Centro é a referência da região. O Centro Toxicológico de Florianópolis e Recife, informaram que não realizam notificações e somente auxiliam e prestam assistências nos casos de intoxicação.

O CEATOX, um dos Centros da cidade de São Paulo, informou que não realiza levantamentos para fins acadêmicos, pois atrapalha o fluxo de serviço. Os Centros das cidades de Salvador, Fortaleza, Brasília, Vitória, Goiânia, Cuiabá, Campo Grande, Campina Grande, Belém, Teresina, Curitiba, Londrina, Maringá, Niterói, Natal, São Paulo (Centro de Controle de Intoxicações - CCI), Campinas, Botucatu, Ribeirão Preto, São José do Rio Preto, São José dos Campos e Taubaté, não deram algum retorno.

Outras bases de dados foram verificadas, como recomendação de alguns Centros que deram retorno. A base do Departamento de Informática do SUS (DATASUS) e a Fundação Osvaldo Cruz (Fiocruz) foram sugeridas para tal pesquisa, entretanto nem um dos dois obtiveram notificações ou dados epidemiológicos a respeito de quaisquer tipo de droga. Abrangendo principalmente registros de doenças e agravos, como violência doméstica e intoxicações por agrotóxicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sistema endocanabinoide tem um papel fundamental no sistema nervoso central, e a sua compreensão é crucial para entender as alterações ocorridas em um indivíduo submetido as substâncias canabinoides. A capacidade dos canabinoides sintéticos de acarretar efeitos adversos mais severos aos encontrados na *Cannabis*

sativa, poderá estar relacionado à ausência de um modulador hepático na sua composição (como é o canabidiol para o Δ^9 -THC na *Cannabis*), como também à sua conformação estrutural que é frequentemente sintetizada, criando novos tipos de canabinoides sintéticos, que na maioria das vezes, tem a afinidade aumentada em relação ao canabinoide clássico.

Esse aumento da afinidade gera, além de alucinações de maneira mais prolongada, problemas à saúde do usuário, como: convulsões, alterações dos sentidos, aumento da frequência cardíaca e até tentativa de suicídios, diferentemente dos efeitos adversos relatados em usuários de *Cannabis sativa*.

A grande dificuldade para os órgãos de controle ainda é encontrar um teste que seja capaz de identificar de maneira rápida e precisa os canabinoides sintéticos ou seus metabólitos. Contudo, com o surgimento em massa de novos canabinoides sintéticos ou a mudança estrutural das já identificadas, dificulta e até mesmo deixa em desuso, testes que até pouco tempo atrás, eram considerados de última geração na busca por identificação de tais metabólitos.

Não houveram notificações sobre o uso ou intoxicação por canabinoides sintéticos no Brasil no período de 2010 a 2018. Isso não quer dizer que essa droga não esteja fazendo parte do arsenal de drogas distribuídas pelo País, que ocasiona dependência e problemas de saúde em população de todas as idades, independentemente de renda, cor ou nível de escolaridade. Mas que, por ser uma droga ainda tão pouco conhecida no País, e seus efeitos adversos similares ao uso de outras drogas, como a metanfetamina, cocaína e o *crack*, acabam sendo confundidas com as mesmas ou sendo subnotificadas.

REFERÊNCIAS

ALVES, A. O; SPANIOL, B; LINDEN, R. Canabinoides sintéticos: drogas de abuso emergentes. **Revista de Psiquiatria Clínica**. 39(4):142-8, 2012.

AUWÄRTER V; DRESEN, S; WEINMANN, W; MÜLLER M; PÜTZ, M; FERREIRÓS, N. "Spice" and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? **Journal of Mass Spectrometry: JMS**. 44:832-7, 2009.

BILICI, R. Synthetic cannabinoids. Review psychiatry. **Northern Clinics of Instabul**,1(2):121-126. 2014.

BERRY-CABÁN, C. S; EE, J; INGRAM, V; BERRY, C.E; KIM, E. H. Synthetic cannabinoid overdose in a 20-year-old male US soldier. **Substance Abuse**. 34:70-2.2013.

BRASIL. **Lei N° 11.343 de 23 de Agosto de 2006** - Institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas. Brasília, DF, agosto 2006. Disponível em: < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2006/lei/l11343.htm >. Acesso em 12 de abril de 2018.

BRITO, R. G. **Papel dos receptores canabinóides em um modelo experimental de angiogênese inflamatória**. Dissertação de mestrado, UFMG. Belo Horizonte, 2007.

CARLINI, E. A; GALDURÓZ, J. C. F; NOTO, A. R; NAPPO, S. A. **I Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo**

as 107 maiores cidades do País. São Paulo : CEBRID – Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas : UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo, 2002.

CASTANETO, M. S; GORELICK, D. A; DESROSIERS, N. A; HARTMAN, R. L; PIRARD, S; HUESTIS, M. A. Synthetic cannabinoids: Epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. **Drug and Alcohol Dependence.** 144:12-41.2014.

CHAVES, G. P. **Sistema canabinóide e seu possível papel em processos de neuroproteção e plasticidade: Estudos *in vivo* e *in vitro*.** Dissertação de mestrado, USP. São Paulo, 2008.

COSTA, J. L. G. P; MAIA, L. O; ORLANDI-MATTOS, P; VILLARES, J. C; ESTEVES, M. A. F. Neurobiologia da *cannabis*: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de *cannabis*. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria.** 60(2):111-122.2011.

CRIPPA, J. A; LACERDA, A. L. T; AMARO, E; FILHO, G. B; ZUARDI, A. W; BRESSAN, R. A. Efeitos cerebrais da maconha– resultados dos estudos de neuroimagem. **Brazilian Journal of Psychiatry.** 27(1):70-8, 2005.

DEBRUYNE, D; BOISSELIER, R. L. Emerging drugs of abuse: current perspectives on synthetic cannabinoids. **Substance Abuse and Rehabilitation.** 6 113–129, 2015.

ELSOHLY, M. A; GUL, W; WANAS, A. S; RADWAN, M. M. Synthetic cannabinoids: Analysis and metabolites. **Life Sciences.** 97, p. 78–90, 2014.

FANTEGROSSI, W. E; MORAN, J. H; RADOMINSKA-PANDYA, A; PRATHER, P. L. Distinct pharmacology and metabolism of K2 synthetic cannabinoids compared to Δ^9 -THC: Mechanism underlying greater toxicity? **Life Sciences.** 97, p. 45–54, 2014.

FATTORE, L; FRATTA, W. BeyondTHC: the new generation of cannabinoid designer drugs. **Frontiers in Behavioral Neuroscience.** v. n.5, Art. 60, 2011.

FERRARI, L. A. Nuevas drogas de diseño psicoactivas (nps) estado actual del conocimiento. **Ciencia e Investigación,** Tomo 66, n.2, 2016.

FONSECA, B. M; COSTA, M. A; ALMADA, M; SOARES, A; CORREIA-DA-SILVA, G; TEIXEIRA, N. A. O sistema endocanabinoide – uma perspectiva terapêutica. **Acta Farmacêutica Portuguesa.** v. 2, n. 2, p. 97-104, 2013.

FORRESTER, M. B; KLEINSCHMIDT, K; SCHWARZ, E; YOUNG, A. Synthetic cannabinoid and marijuana exposures reported to poison centers. **Human & Experimental Toxicology.** 31:1006-11,2012.

FRANCISCHETTI, E. A; ABREU, V. G. O sistema endocanabinóide: Nova perspectiva no controle de fatores de risco cardiometabólico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** 87: p.548-558, 2006.

GAONI, Y; MECHOULAM, R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. **Journal of American Chemical Society**. 86:1646–7, 1964.

HALL, W; DEGENHARDT, L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. **Lancet**. 374: p.1383–91, 2009.

HEATH, T. S; BURROUGHS, Z; THOMPSON, A. J; TECKLENBURG, F. W. Acute intoxication caused by a synthetic cannabinoid in two adolescents. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics: JPPT: the official journal of PPAG**. 17: p.177-81, 2012.

HOWLETT, A. C; QUALY, J. M; KHACHATRIAN, L. L. Involvement of Gi in the inhibition of adenylate cyclase by cannabimimetic drugs **Molecular Pharmacology**. 29: p. 307–313 (1986).

HOWLETT, A. C; JOHNSON, M. R; MELVIN, L. S; MILNE, G. M. Nonclassical cannabinoid analgetics inhibit adenylate cyclase: development of a cannabinoid receptor model. **Molecular Pharmacology**. 33 (3) p.297-302; 1988.

HOWLETT, A. C; BARTH, F; BONNER, T. I; CABRAL, G; CASSELAS, P; *et al.*; International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. **Pharmacological Reviews**. 54 (2) p.161-202; 2002.

HOWLETT, A. C; BREIVOGEL, C. S; CHILDERS, S. R; DEADWYLER, S. A; HAMPSON, R. E; PORRINO, L. J. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. **Neuropharmacology**. 47 (1), p. 345–358, 2004.

HONORIO, J. C; KAWAMURA, R. L; GALVÃO, M. M. R; HERRERIAS, T; CABRERA, E. R. Legal highs: um problema de saúde pública. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 30(2): p.228-230, fev, 2014.

HU, X; PRIMACK, B. A; BARNETT, T. E; COOK, R. L. College students and use of K2: an emerging drug of abuse in young persons. **Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy**. p. 6:16, 2011.

HUFFMAN, J. W; THOMPSON, A. L; WILEY, J. L; MARTIN B. R. Synthesis and pharmacology of 1-deoxy analogs of CP-47,497 and CP-55,940. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. 16: p.322–35, 2008.

JHONSON, L. A; JHONSON, R. L; PORTIER, R. B. Current “legal highs”. Selected Topics: Toxicology. **The Journal of Emergency Medicine**. v. 44, n. 6, p. 1108–1115, 2013.

LESSA, M. A; CAVALCANTE, I. L; FIGUEIREDO, N. V. Cannabinoid derivatives and the pharmacological management of pain. **Revista Dor**. São Paulo; 17(1): p.47-51, 2016.

LINDIGKEIT, R; BOEHME, A; EISERLOH, I; LUEBBECKE, M; WIGGERMANN, M; ERNST, L; T. Spice: a never ending story? **Forensic Science International**. 191, p.58–63, 2009.

LOPEZ-MORENO, J. A; GONZALEZ-CUEVAS, G; MORENO, G; NAVARRO, M. The pharmacology of the endocannabinoid system: functional and structural interactions with other neurotransmitter systems and their repercussions in behavioral addiction. **Addiction Biology**. 13 (2): p.160-87, 2008.

MOURA, P. R; VIDAL, F. A. P. Transdução de sinais: uma revisão sobre proteína G. **Scientia Medica** (Porto Alegre). v. 21, n. 1, p. 31-36, 2011.

MUNRO, S; THOMAS, K. L; ABU-SHAAR, M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. **Nature**. 365, p. 61 – 65, 1993.

PÉREZ, G. A. C; VALLEJO, G. A. C; FERNÁNDEZ, D. Y. B. Consumo de drogas emergentes em Medellín, Colombia. **Revista Colombiana de Psiquiatria**. 42(3): p.248-256, 2013.

RIBEIRO, A. G. C. **O papel do sistema endocanabinoide no comportamento alimentar**. Dissertação de mestrado, Universidade do Porto, Porto/Portugal, 2010.

RODRIGUES, L. B. F. **Controle penal sobre as drogas ilícitas: O impacto do proibicionismo no sistema penal e na sociedade**. Tese (Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Direito. Área de Concentração: Direito Penal, Medicina Legal e Criminologia) – Faculdade de Direito da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2006. 273 f.

RODRIGUES, M. E; ZUMSTEIN. L. S. Legalização e descriminalização da *cannabis*. **Direito & Realidade**. v.6, n.5, p.41-52, 2018.

ROMERO, T. R.L; DUARTE, I. D. G. N-Palmitoyl-ethanolamine (PEA) Induces Peripheral Antinociceptive Effect by ATP-Sensitive K⁺ -Channel Activation. **Journal of Pharmacology Sciences**. 118, p.156 – 160, 2012.

RUSSO, E. B. Clinical Endocannabinoid Deficiency Reconsidered: Current Research Supports the Theory in Migraine, Fibromyalgia, Irritable Bowel, and Other Treatment-Resistant Syndromes. **Cannabis and Cannabinoid Research**. v.1.n.1, 2016.

RUSSO, E; GUY, G. W. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. **Medical Hypotheses**. 66(2): p.234-46, 2006.

SAITO, V. M; WOTJAK, C. T; MOREIRA, F. A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v. 32, Supl I, 2010.

SCHNEIR, A. B; CULLEN, J. LY, B. T. “Spice” girls: Synthetic cannabinoid intoxication. Selected Topics: Toxicology. **The Journal of Emergency Medicine**. v. 40, n.3, p. 296–299, 2011.

SEYIT, M; OZEN, M; OSKAY, A; KADIOGLU, E. Effectiveness of the synthetic cannabinoids seminar. **Turkish Journal of Emergency Medicine**. 16, p. 57-59, 2016.

SIMMONS, J; COOKMAN, L; KANG, C; SKINNER, C. Three cases of “spice” exposure. **Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa)**. 49: p.431–3, 2011.

SOBOLEVSKY, T; PRASOLOV, I; RODCHENKOV, G. Detection of JWH-018 metabolites in smoking mixture post-administration urine. **Forensic Science International**. 15; 200(1-3): p.141-7, 2010.

SOUZA, T. M. D. **Vias metabólicas, potencial prático e antagonismo do sistema canabinoide**. Monografia, UFBA. Salvador, 2012.

SPADERNA, M; ADDY, P. H; D’SOUZA, D. C. Spicing thing up: Synthetic cannabinoids. **Psychopharmacology (Berl)**. 228(4): p. 525–540, 2013.

TESKE, J; WELLER, J. P; FIEGUTH, A; ROTHÄMEL, T; SCHULZ, Y; TRÖGER, H. D. Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl) methanone (JWH-018) in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography B**. 1;878(27): p.2659-63, 2010.

UCHIYAMA, N; KIKURA-HANAJIRI, R; KAWAHARA, N; GODA, Y. Identification of a cannabimimetic indole as a designer drug in a herbal product. **Forensic Toxicology**. 27, p.61–66, 2009.

VANDREY, R; DUNN, K. E; FRY, J. A; GIRLING, E, R. A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). **Drug Alcohol Depend**. 120: p.238-41, 2012.

VARDAKOU, I; PISTOS, C; SPILIOPOULOU, CH. Spice drugs as a new trend: Mode of action, identification and legislation. **Toxicology Letters**. 197, p. 157–162, 2010.

WENDE, M; SCHÄPER, J. Qualitative and quantitative analysis of synthetic cannabinoids in smoking mixtures of the “Spice” type using LC-MS/MS. **Toxichem Krimtech**. 78 (special issue): p. 297-301, 2011.

WILEY, J. L; MARUSICH, J. A; HUFFMAN, J. W. Moving around the molecule: Relationship between chemical structure and in vivo activity of synthetic cannabinoids. **Life Sciences**. 97, p. 55–63, 2014.

ZIMMERMANN, U. S; WINKELMANN, P. R; PILHATSCH, M; NEES, J. A; SPANAGEL, R; SCHULZ, K. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of the “Spice Gold”. **Deutsches Arzteblatt International**. 106 (27): p.464-7, 2009.