

Canabinoides sintéticos: drogas de abuso emergentes

Synthetic cannabinoids: emerging drugs of abuse

AUDREI DE OLIVEIRA ALVES¹, BÁRBARA SPANIOL¹, RAFAEL LINDEN¹

¹Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Feevale, Novo Hamburgo, RS, Brasil.

Recebido: 11/1/2012 – Aceito: 23/4/2012

Resumo

Contexto: A *Cannabis sativa* (*cannabis*, maconha, marijuana) é uma droga de abuso com efeitos psicoativos e potencial terapêutico bastante conhecidos. Um grande número de canabinoides foi sintetizado na tentativa de excluir ou minimizar os efeitos psicotrópicos e mantendo as aplicações terapêuticas. Os canabinoides sintéticos representam o mais recente avanço das *designer drugs*. **Objetivos:** Este trabalho busca trazer informações sobre a utilização de canabinoides sintéticos como drogas de abuso emergentes, principalmente sob a forma de *spice* ou *herbal blends*. **Métodos:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed utilizando os descritores de assunto “*synthetic cannabinoids*”, “*spice*”, “*legal highs*”, “*herbal blends*”, “*psychosis cannabis*” e suas combinações. **Resultados:** Foram encontrados canabinoides sintéticos nos produtos *Spice*, confirmando que os incensos herbais realmente surgiram como drogas de abuso emergentes. **Conclusão:** Não está claro se a utilização de canabinoides sintéticos e de *Spice* é uma moda passageira ou se irá se estabelecer em nossa sociedade. No entanto, o fenômeno das *designer drugs*, especialmente canabinoides sintéticos, representa um desafio presente para o sistemas de saúde no mundo globalizado, tornando-se necessária a pesquisa clínica e forense desses produtos.

Alves AO, et al. / Rev Psiq Clín. 2012;39(4):142-8

Palavras-chave: Canabinoides sintéticos, *Spice*, *legal highs*, incensos herbais, psicose da maconha.

Abstract

Background: *Cannabis sativa* (*cannabis*, marijuana) is a drug of abuse with well known psychoactive effects and therapeutic potential. A large number of cannabinoids chemically similar to Δ^9 -THC, the main active metabolite of marijuana, were synthesized in an attempt to exclude or minimize the psychotropic effects, maintaining the therapeutic potential. **Objectives:** The aim of this work was to review of the use of synthetic cannabinoids as emerging drugs of abuse, especially in the form of *spice* or *herbal blends*. **Methods:** A bibliographic search was performed in PubMed employing the terms “*synthetic cannabinoids*”, “*spice*”, “*legal highs*”, “*herbal blends*”, “*psychosis cannabis*” and cross references. **Results:** A number of synthetic cannabinoids can be found in *Spice* products, confirming that herbal incense emerged as new drugs of abuse. **Discussion:** It is unclear whether the use of synthetic cannabinoids and *Spice* is a fad or will be established as common practice in our society. However, the phenomenon of designer drugs, especially synthetic cannabinoids, will remain a challenge to health authorities in the globalized world, requiring additional clinical and forensic research.

Alves AO, et al. / Rev Psiq Clín. 2012;39(4):142-8

Keywords: *Synthetic cannabinoids*, *Spice*, *legal highs*, *herbal blends*, *psychosis cannabis*.

Introdução

A *Cannabis sativa* (*cannabis*, maconha, marijuana) é uma droga de abuso com efeitos psicoativos e potencial terapêutico bastante conhecidos. Um grande número de canabinoides sintéticos, análogos ao Δ^9 -THC, principal metabólito ativo da maconha, foi sintetizado na tentativa de excluir ou minimizar os efeitos psicotrópicos e isolar a ação terapêutica¹. Isso não foi possível, ocasionando o surgimento de uma nova classe de drogas de abuso.

Os canabinoides sintéticos representam o mais recente avanço das *designer drugs* (drogas de desenho) ou “drogas de síntese”. Esses produtos são fármacos criados ou modificados mediante alterações da estrutura molecular de substâncias previamente conhecidas, cujo uso recreativo tem a finalidade de burlar as leis existentes. O desenvolvimento desse tipo de drogas ocorre a partir de ésteres alternativos do ópio, alucinógenos sintéticos produzidos a partir de modificações do LSD e PCP (fenciclidina), MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina) e mecatinona e derivados de esteroides anabólicos, que se tornaram mais comuns na última década². A capacidade dos produtores clandestinos em modificar a estrutura sem a perda dos efeitos psicotrópicos do fármaco é o que move o mercado das *designer*

drugs. Além disso, os usuários de drogas populares podem comprá-las sem prescrições médicas ou restrições legais^{2,3}.

Os canabinoides sintéticos são comercializados misturados a ervas em produtos chamados de K2, *Spice* ou incensos herbais, produzidos principalmente na Ásia, onde o controle dos órgãos reguladores não é tão rigoroso. Alguns nomes comerciais do *Spice* incluem: *Spice Silver*, *Spice Gold*, *Spice Diamond*, *Spice Arctic Synergy*, *Spice Tropical Synergy*, *Spice Egypt*, *Zombie World*, *Bad to the Bone*, *Black Mamba*, *Blaze*, *Fire and Ice*, *Dark Night*, *Earthquake*, *Berry Blend*, *The Moon* e *G-Force*^{2,3}. Mesmo com a restrição nos rótulos indicando “impróprio para consumo humano”, essas misturas de ervas passaram a ser utilizadas por usuários de outras substâncias psicoativas com a obtenção de efeitos semelhantes aos obtidos com o uso de maconha. Porém, as restrições legais vêm crescendo, pois esses produtos são liberados para consumo em alguns países da Europa. No Brasil, a única substância proibida até o momento é o canabinoide sintético JWH-018, de acordo com a RDC nº 21, de 17 de junho de 2010⁴.

Sendo assim, este trabalho busca trazer informações sobre a utilização de canabinoides sintéticos como drogas de abuso emergentes, principalmente sob a forma de *spice* ou *herbal blends*.

Métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed utilizando os descritores “*synthetic cannabinoids*”, “*spice*”, “*legal highs*”, “*herbal blends*”, “*psychosis cannabis*” e suas combinações. Para tal, foram analisados cerca de 70 artigos científicos, dos quais 52 são citados neste trabalho, incluindo artigos publicados entre 1988 e dezembro de 2011.

Resultados e discussão

Caracterização do produtos *Spice* e K2

Os produtos chamados *Spice* e K2 constituem uma mistura de ervas exóticas e extratos de plantas aromáticas, comercializados como similares aos incensos para utilização em sessões de aromaterapia, ioga ou meditação. É possível identificar, pelo rótulo, que as embalagens contêm entre 0,4 e 3,0 g de diferentes espécies vegetais, entre as quais se podem citar^{5,6}: *Canavalia maritima* (feijão-de-praia); *Nymphaea alba* (lírio-d'água), *Nymphaea caerulea* (lótus-azul), *Scutellaria nana* (solidéu ou escutelária anã), *Pedicularis densiflora* (índio guerreiro), *Leonotis leonuru* (rabo-de-leão), *Zornia latifolia* ou *Zornia diphylla* (maconha brava), *Nelumbo nucifera* (flor de lótus), *Leonurus sibiricus* (erva-de-macaé ou rubim), *Althaea officinalis* (malvarisco) e *Rosa canina* (rosa-selvagem ou rosa-mosqueta).

A escolha dessas plantas parece ter sido proposital, pois algumas são tradicionalmente reconhecidas como substitutas da maconha em virtude de suas propriedades psicoativas, como é o caso da erva *P. densiflora* (índio guerreiro) e da *L. leonuru* (rabo-de-leão)⁵. Entretanto, esses efeitos psicoativos semelhantes aos da *cannabis* verificados nesses produtos ocorrem por causa da pulverização com soluções de canabinoides sintéticos².

A internet tem demonstrado possuir um papel decisivo no fenômeno *Spice*, tanto pela publicidade em torno das *head shops* que comercializam o produto quanto pela opinião dos consumidores relatadas em *blogs* especializados em drogas. Foi dessa forma que os usuários descobriram que podiam utilizar esses produtos isoladamente ou junto com *cannabis*, tanto por inalação como por ingestão de infusões, obtendo efeitos semelhantes aos da *cannabis*, bem como que eles poderiam ser um substituto legal para a droga e que os testes habituais de detecção em urina geravam resultados negativos⁵.

Na Alemanha, a popularidade do *Spice* cresceu a partir do segundo semestre de 2008, após relatos na televisão e jornais locais. Descobriu-se, então, que esses produtos só estavam disponíveis *online*⁷. No final de 2008, o laboratório farmacêutico alemão THC Pharma relatou o canabinoide sintético JWH-018 como uma das substâncias ativas do *Spice*. Pouco tempo depois, dois grupos de pesquisa, o primeiro na Universidade de Freiburg na Alemanha e o segundo no Instituto Nacional de Ciências da Saúde no Japão, identificaram, ao mesmo tempo, o canabinoide sintético CP-47,497-C8 nesses incensos. Como consequência, em janeiro de 2009, as autoridades de saúde alemãs proibiram os canabinoides detectados, bem como vários homólogos de CP-47,497. Nesse meio tempo, alguns países europeus adotaram medidas semelhantes^{1,8}.

Em um estudo de 2011, Schmidt *et al.*⁹ realizaram buscas na internet, em *sites* do Reino Unido, para verificar a disponibilidade dessas drogas, os produtos encontrados e suas características. Eles descobriram que as lojas que comercializam os produtos *Spice* ou K2 são facilmente encontradas na rede pelos *sites* de busca. Não há controle no momento para a aquisição desses produtos, bastando um número de cartão de crédito. Além disso, eles perceberam que não é somente na forma de “incensos herbais” que as drogas de abuso emergentes são encontradas na internet. Para cada tipo de droga, existem formulações específicas que melhor se adequam às características do “princípio ativo”. São comprimidos (“alimento para plantas”), misturas para fumar na forma de planta única ou mistura de ervas (“espécimes botânicos”, “incenso de ervas”), pós (“sais de banho”), líquidos, tiras orodispersíveis e gomas de mascar.

Além disso, as informações em relação aos efeitos obtidos com o uso dos produtos e ingredientes contidos nas formulações também são superficiais. Apenas 55,8% do total analisado traziam informações sobre a classificação. Foram listados como estimulantes, sedativos, alucinógenos, mistos, afrodisíacos, de acordo com as substâncias presentes. A grande maioria não trazia informações sobre efeitos secundários, contraindicações ao uso e interação com outras substâncias ou medicamentos⁹.

No Brasil, por meio de pesquisa no *site* de busca Google[®], foram encontradas algumas *head shops* nacionais, mas nenhuma delas oferece *Spice*.

Canabinoides sintéticos

Desde 1960, diversos análogos sintéticos ao Δ^9 -THC (Δ^9 -tetra-hidrocanabinol) foram desenvolvidos e incluem: HU-210 (100 vezes mais potente que o tetra-hidrocanabinol)¹⁰⁻¹², nabilona (Cesamet[®]), e dronabinol, o qual está atualmente sob controle internacional¹³.

Nos anos 1980, o laboratório Pfizer[®], na tentativa de desenvolver novos analgésicos, criou a série ciclo-hexilfenol (CP) a partir do canabinoide sintético (-)-9-nor-9 β -hidroxi-hexa-hidrocanabinol (HHC). Os exemplos mais comuns de compostos dessa série incluem CP-59,540 e CP-47,497 e seus n-alquil homólogos. Esses produtos nunca chegaram a ser comercializados, mas são frequentemente utilizados para o estudo do sistema endocanabinoide^{12,14}.

Em 1994, J. W. Huffman *et al.* criaram uma série de compostos indólicos, designados como JWH em homenagem ao pesquisador. Os mais conhecidos são: JWH-018, JWH-015 (homólogo n-pentil do JWH-018), JWH-073 (homólogo alquil do JWH-018) e JWH-250, identificado em produtos *Spice* na Alemanha⁵.

Os canabinoides são uma família de compostos estruturalmente diversa que possuem inúmeros efeitos biológicos. Com base em sua classificação química, podem ser divididos em quatro grupos^{3,15}:

- Canabinoides clássicos (dibenzopiranos): apresentam a estrutura tricíclica característica dos canabinoides. Os mais estudados são o Δ^9 -THC (Figura 1A), que atua como agonista parcial em receptores CB1 e CB2; canabinol (agonista fraco, Figura 1B), canabidiol (antagonista, Figura 1C) e diversos canabinoides sintéticos, como HU-210 (Figura 1D) e seu enantiômero HU-211 (dexanabinol). O canabinoide HU-210 é um forte agonista de receptores canabinoides, com potência entre 60 e 100 vezes maior que o THC, sendo o canabinoide mais potente descrito até o momento.
- Ciclo-hexilfenóis: são análogos sintéticos bicíclicos ou tricíclicos dos canabinoides clássicos. Incluem os canabinoides sintéticos CP-55,940 (Figura 1E), um potente agonista não seletivo de CB1 e CB2, CP-47,497 e seus homólogos. CP-47,497 (Figura 1F) possui uma afinidade em torno de 20 vezes maior que THC para receptores CB1.
- Aminoalquilindóis: possuem uma estrutura química totalmente diferente dos anteriores, mas ainda com propriedades canabimiméticas. Incluem os canabinoides sintéticos WIN-55,212-2 (Figura 1G), que possuem maior afinidade por CB2, JWH-015 (Figura 1H) e seu homólogo, JWH-018 (Figura 1I), que possui de quatro a seis vezes maior afinidade para os receptores canabinoides que o THC e o JWH-073 (Figura 1J).
- Endocanabinoides: são compostos endógenos, sintetizados a partir de precursores fosfolipídicos das membranas celulares. A maioria é derivada do ácido araquidônico e possui elevada afinidade com os receptores. Os mais estudados incluem araquidoniletanolamida ou anandamida, com potência e afinidade por receptores semelhantes ao Δ^9 -THC, o 2-araquidonilglicerol (2-AG), que possui maior afinidade por receptores CB1, a oleamida e o 2-araquidonilgliceril éter (Figura 1). Os efeitos dos endocanabinoides podem ser antagonizados por compostos do grupo dos diarilpirazóis, cujo pioneiro é o SR141716 ou rimonabanto, que exibe elevada seletividade por receptores CB1¹⁶.

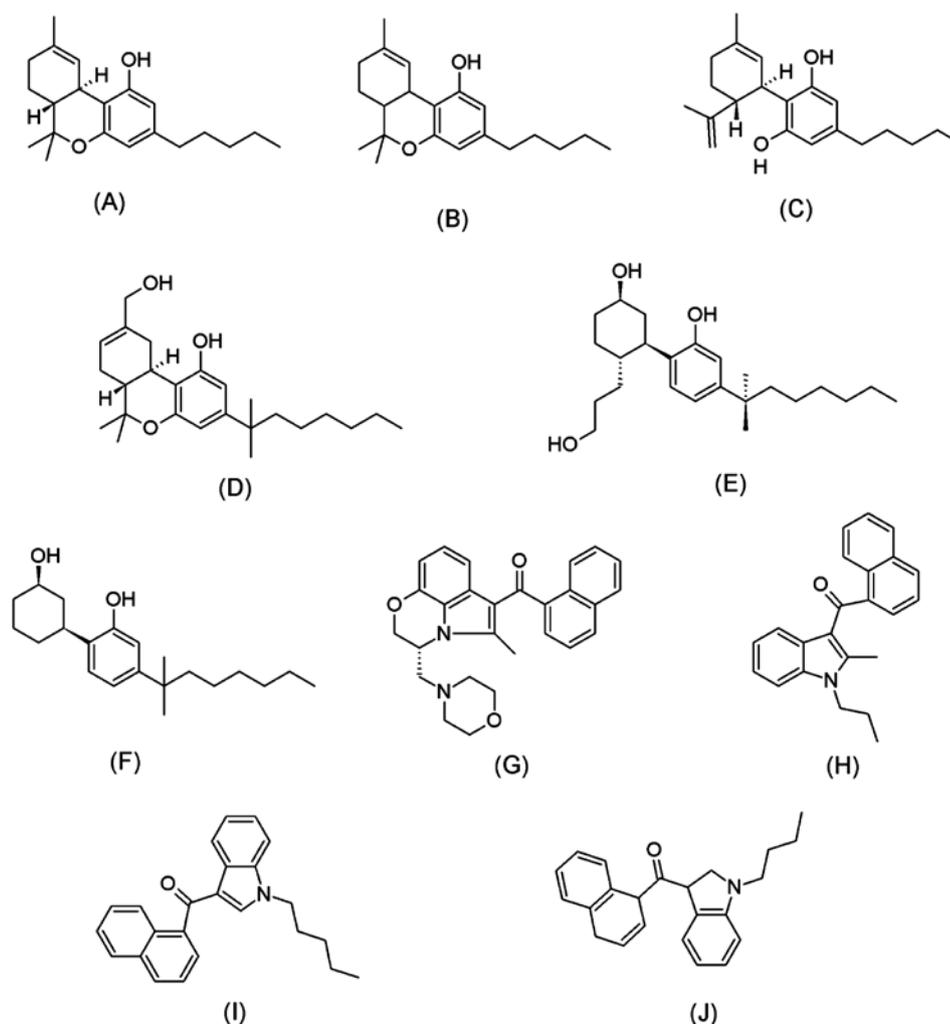


Figura 1. Estruturas químicas dos principais canabinoides naturais e sintéticos: Δ^9 -THC (A), cannabinol (B), cannabidiol (C), HU-210 (D), CP-55,940 (E), CP 47,497 (F), WIN-55,212-2 (G), JWH-015 (H), JWH-018 (I), JWH-073 (J).

Receptores canabinoides e seus efeitos

Até 1980, acreditava-se que os efeitos da *cannabis* não eram mediados por receptores, por causa da natureza altamente lipofílica dos canabinoides. Essa característica permitiria que eles pudessem atravessar as membranas celulares cerebrais facilmente e exercer seus efeitos, sem a necessidade de ligação com receptores. Porém, em 1988, Devane *et al.* isolaram o primeiro receptor canabinoide, hoje classificado como CB1. Essa descoberta despertou o interesse renovado nos canabinoides como possíveis candidatos terapêuticos¹⁷.

Os receptores CB1 estão localizados em todo o corpo, com maior expressividade no sistema nervoso central (SNC), em regiões como hipocampo, gânglios basais e cerebelo. Estão envolvidos na regulação de diversos processos fisiológicos, como o balanço energético, tônus arterial e vasodilatação. Agonistas desses receptores, como o Δ^9 -THC, produzem propriedades psicoativas, e sua baixa toxicidade (em baixas doses) é resultado da quantidade diminuída desses receptores no tronco cerebral, que comanda funções vitais^{18,19}.

No início dos anos 1990, um segundo receptor canabinoide, denominado CB2, foi clonado por Munro *et al.* Eles estão localizados, principalmente, em células do sistema imunológico periféricas, como baço, amígdalas e timo^{6,19,20}. Agonistas desses receptores não produzem respostas psicoativas, mas podem suprimir a função imunológica.

A administração aguda de agonistas dos receptores CB1 resulta em ações comportamentais como analgesia, catalepsia, hipotermia e diminuição da atividade motora. Se houver a administração de Δ^9 -THC ou seus análogos, esses efeitos podem incluir relaxamento físico, mudanças na percepção, euforia leve, diminuição da capacidade de raciocínio e aumento do apetite²¹.

Ainda não há dados clínicos que expliquem claramente a ação do *Spice* em seres humanos. Assim, em virtude da escassez de informações científicas a respeito, os relatos sobre os principais efeitos, desejáveis ou não, dos produtos *Spice* são obtidos por meio de *blogs* na internet, nos quais os usuários trocam suas experiências. Vardakou *et al.*, em 2010, sistematizaram alguns desses relatos, nos quais os usuários descrevem efeitos similares àqueles obtidos com o uso da *cannabis*, 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 efeito²².

Em relação aos efeitos, são subjetivos e de intensidade variável, podendo iniciar rapidamente e ter maior duração, mas muito semelhantes aos da *cannabis*. Os principais efeitos adversos do uso agudo da maconha são: ansiedade e pânico, especialmente em novos usuários; sintomas psicóticos, em altas doses e acidentados de trânsito, se a pessoa dirigir sob o efeito da droga. Os efeitos crônicos incluem: síndrome de dependência, que se desenvolve em cada 10% dos usuários; bronquite crônica e comprometimento da função

respiratória em usuários regulares; desenvolvimento de psicose, especialmente quando há histórico familiar; comprometimento das funções escolares em adolescentes que fazem uso regular da droga e comprometimento sutil das funções cognitivas em usuários que utilizam a droga por período igual ou superior a 10 anos²¹.

Além disso, outros efeitos podem ser verificados em função do uso regular de *cannabis*, tais como: câncer no sistema respiratório, desordens de comportamento em crianças cujas mães fizeram uso da droga na gravidez, desordens depressivas, mania e suicídio e utilização de outras drogas ilícitas, principalmente por parte de adolescentes²¹.

Os principais efeitos clínicos adversos relatados com o uso de *Spice* ou K2 estão relacionados ao SNC (convulsões, agitação, irritação, perda de consciência, ansiedade, confusão e paranoia); ao sistema cardiovascular (taquicardia, hipertensão, dor no peito e isquemia cardíaca); ao sistema metabólico (hipocalemia e hiperglicemia); ao sistema gastrointestinal (náusea e vômito) e ao sistema nervoso autônomo (febre e midríase)⁶.

Em 2009, Auwärter *et al.* realizaram uma autoexperiência controlada do uso do *Spice*. Um cigarro contendo 0,3 g de *Spice Diamond* foi fumado por um dos pesquisadores e diversas amostras de sangue e urina foram colhidas. Aproximadamente 10 minutos após o uso, o pesquisador relatou os primeiros sintomas semelhantes ao uso da *cannabis*: olhos vermelhos, significativo aumento da pulsação, xerostomia e deterioração do humor e da percepção. Os efeitos continuaram perceptíveis por até 6 horas após a utilização, e durante todo o dia seguinte foram sentidos mais brandamente⁸.

Em 2011, Schneir *et al.* descreveram a intoxicação de duas mulheres, de 20 e 22 anos, previamente saudáveis, que entraram em contato com a emergência local após fumar uma forma de *Spice*, em San Diego, na Califórnia. Ambas admitiram que já haviam utilizado anteriormente vários produtos *Spice* adquiridos em *smoke shops*. Negaram o uso de medicamentos e de qualquer outra droga, inclusive maconha. O pacote do produto *Banana Creme Nuke* foi dividido entre elas e trazia a inscrição “impróprio para consumo humano”. Decidiram chamar a emergência logo após o uso, pois relataram a sensação de desorientação como se não soubessem onde estavam, ansiedade, tremores, palpitações e frequência cardíaca elevada. Após exames de rotina, foram liberadas. O resíduo do pacote foi enviado a um laboratório para detecção de canabinoides. A presença de JWH-018 e JWH-073 foi identificada por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-MS) e cromatografia líquida de alta eficiência com detecção por ultravioleta/arranjo de diodos (HPLC-DAD)²³.

Informações sobre a toxicidade desses produtos são recentes, alguns apresentados na literatura como estudos de caso^{23,24}. Nesse sentido, alguns países estão adotando medidas para impedir a utilização dessas substâncias, como o Reino Unido, que, no final de 2009, acrescentou alguns canabinoides em seu estatuto sobre drogas perigosas, o *Misuse of Drugs Act 1971*²⁵. Os Estados Unidos também incluíram os canabinoides sintéticos CP-47,497; CP-47, 497-C8; JWH-018; JWH-073 e JWH-200 na lista de substâncias controladas do tipo I: não seguras, alto índice de abuso e sem uso médico²⁶. No Brasil, até o momento, somente o sintético JWH-018 foi incluído na lista de substâncias de uso proscrito⁴.

Identificação

Principais canabinoides sintéticos encontrados no *Spice*

JWH-018

É um agonista dos receptores canabinoides, porém sem a clássica estrutura química deles, tendo sido utilizado em estudos farmacodinâmicos do sistema canabinoide. Tem sido identificado em incensos herbais vendidos pela internet, lojas de conveniência, tabacarias e *head shops*²⁷. Esse canabinoide é a substância que possui maior similaridade farmacológica com o Δ^9 -THC. Por causa de sua alta potência farmacológica *in vitro*, exerce seus efeitos em baixas doses. A duração do seu efeito em humanos varia entre 1 e 2 horas, mais

curta, portanto, quando comparada à do Δ^9 -THC, que varia entre 2 e 4 horas⁵.

Estudos farmacológicos de comportamento mostraram que JWH-018 possui atividade semelhante à da *cannabis* em animais. Em camundongos, a substância diminui as atividades de modo geral e produz analgesia, hipotermia e catalepsia. Juntos, esses quatro efeitos são utilizados por pesquisadores para prever a semelhante psicoatividade à da *cannabis* em humanos. Estudos *in vitro* mostraram que esse canabinoide se liga aos receptores CB1 com maior afinidade que o Δ^9 -THC, produzindo efeitos semelhantes e sugerindo que possa haver os mesmos efeitos *in vivo*²⁷. O JWH-018 foi o primeiro dos canabinoides sintéticos a ser relatado na mistura de ervas *Spice*. Dessa forma, pode-se dizer que os efeitos subjetivos do *Spice* ocorrem por causa da ativação de receptores CB1 por JWH-018¹⁰. É o único canabinoide sintético de uso proscrito no Brasil de acordo com a RDC nº 21, de 17 de junho de 2010⁴.

CP-47,497

É um agonista dos receptores canabinoides, porém sem a clássica estrutura química. À semelhança de JWH-018, foi criado para servir de ferramenta em estudos do sistema canabinoide²⁵. No início dos anos 1990, o laboratório Pfizer® explorou o desenvolvimento de analgésicos potentes a partir de canabinoides sintéticos. Isso levou à produção do CP-47,497 e do CP-55,940, mais potentes que o Δ^9 -THC *in vitro*. Em estudos de comportamento de animais, produz a mesma tétade de efeitos de JWH-018, indicando que pode atuar de forma semelhante em humanos. Em estudos de discriminação de drogas em ratos, produz efeitos subjetivos como os do Δ^9 -THC. Estudos *in vitro* mostraram que pode se ligar a ambos os receptores CB1 e CB2, com afinidade maior que Δ^9 -THC, podendo produzir os mesmos efeitos em humanos²⁸. Sua potência pode ser comparada à do Δ^9 -THC em analgesia, ação anticonvulsivante e hipotermia em camundongos, ratos e cachorros²⁹.

Tal como o JWH-018, o CP-47,497 exerce seus efeitos em baixas doses, por causa de sua alta potência. A duração do efeito do CP-47,497 em humanos, quando comparada à do Δ^9 -THC, é mais longa, variando entre 5 e 6 h⁵.

HU-210

É uma substância estrutural e farmacologicamente semelhante ao Δ^9 -THC, tendo sido sintetizada em 1988³⁰. Em estudos de comportamento de animais, produz a mesma tétade dos anteriores, indicando que pode atuar de forma semelhante em humanos. Em estudos de discriminação de drogas em ratos e porcos, produz efeitos subjetivos como o do Δ^9 -THC, sendo, porém, 66 vezes mais potente em ratos e 80 vezes mais potente em porcos que o metabólito ativo da maconha. Estudos *in vitro* mostraram que pode se ligar de modo agonista aos receptores CB1 e CB2, com afinidade maior que Δ^9 -THC, podendo produzir os mesmos efeitos em humanos³¹. Em animais de laboratório, induz uma série de alterações hormonais com doses entre 50 e 200 vezes menores que as necessárias de Δ^9 -THC para a obtenção dos mesmos efeitos: inibição dos hormônios de crescimento, folicúlo-estimulante e luteinizante e da prolactina; modificações no hormônio adrenocorticotrófico e nos níveis de corticosteroides. No comportamento, induz alterações nas funções psicomotoras, sedação, movimentos trêmulos, alterações na memória, atenção e aprendizado, ansiedade e pânico, aumento ou diminuição da libido (questões individuais), aumento de apetite. No sistema cardiovascular produz hipotensão, bradicardia e vasodilatação. Produz, ainda, hipotermia, analgesia e ação anti-inflamatória¹⁴.

Abstinência e dependência

Em 2009, Zimmermann *et al.* descreveram o fenômeno da retirada de *Spice* e consequente síndrome de abstinência em um paciente jovem, profissional da área da saúde com histórico de doença de

Hand-Schüller-Christian, apresentando a tríade clássica: histiocitose, exoftalmia e diabetes insípido. Em relação ao histórico de abuso de drogas, o paciente relatou ter utilizado drogas por um total de três anos, iniciando com haxixe, passando a cogumelos alucinógenos e *Salvia divinorum*, uma planta com conhecidos efeitos alucinógenos³².

O paciente relatou que fumava 10 cigarros por dia e que iniciou com *Spice*, fumando 1 g por dia, durante oito meses. Por causa dos efeitos decrescentes da droga, passou a fumar um total de 3 g por dia, divididos em três a quatro doses, com a primeira no início da manhã, utilizando uma espécie de cachimbo (*bong*). Por causa do consumo da substância, o paciente relatou que muitas vezes sentia-se apático e com dificuldades de pensar claramente. 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*. A instalação desses sintomas tornou difícil a interrupção do uso da droga sem auxílio médico. No momento da admissão hospitalar, o paciente foi submetido a testes imunológicos rápidos em urina para detecção de canabinoides, benzodiazepínicos, anfetaminas, cocaína, opiáceos e metadona. Todos os testes apresentaram resultados negativos. Todos os sintomas descritos anteriormente foram verificados durante a internação hospitalar³².

Após a alta, ele foi aconselhado a seguir com reuniões do grupo de apoio. Quatro meses após a sua liberação, retornou ao hospital e relatou que se sentia bem e que não utilizava mais *Spice*. No entanto, havia consumido maconha por quatro vezes desde a alta hospitalar³².

Psicose e esquizofrenia

O aumento do uso mundial da *cannabis* e do *Spice* e os avanços em relação à compreensão sobre o sistema canabinoide cerebral renovaram e reavivaram o interesse na associação entre o uso de maconha e psicose³³. Além disso, nos últimos 50 anos, houve um aumento no número de relatos de casos ligando a utilização de *cannabis* ao desenvolvimento de psicose, dando origem ao termo “psicose da maconha” ou “psicose da *cannabis*”³⁴⁻³⁶.

A utilização de *cannabis* pode desencadear sintomas psicóticos e/ou transtorno psicótico. Os sintomas psicóticos incluem pensamento e fala desorganizados, delírios, alucinações e outras alterações na percepção. Um transtorno psicótico, como a esquizofrenia, é uma condição caracterizada por sintomas psicóticos persistentes e acompanhada por déficits funcionais na maior parte das esferas da vida. Os sintomas da esquizofrenia incluem não somente sintomas psicóticos positivos como os descritos anteriormente, mas também sintomas negativos, como falta de motivação, retraimento social e embotamento afetivo, entre outros, e déficits cognitivos, como prejuízo na memória, na atenção e na função executiva³³.

Um exemplo é o caso relatado por Compton *et al.*³⁶. Um paciente masculino, de 24 anos, internado pela primeira vez com queixas de insônia, irritabilidade e agressividade após sua baixa do exército. A triagem toxicológica em urina revelou a presença de canabinoides, fato confirmado pelo paciente, que vinha utilizando maconha durante os últimos 18 meses, sem abuso de outra substância. Quatro meses depois, ele procurou uma clínica com queixa de dor crônica, insônia e ansiedade, juntamente com uma recomendação médica para utilização de *cannabis*. Foi diagnosticado um transtorno de estresse pós-traumático. Relatou ter passado a usar não mais a maconha de “rua”, e sim a medicinal, a fim de obter um produto mais potente, bem como para evitar atividades ilegais. Ele também aumentou a frequência de seu uso diário. Seis meses depois, o paciente foi internado com alucinações auditivas iniciadas recentemente (ouvia múltiplas vozes falando umas com as outras e incitando-o à violência) e delírios (acreditava que as pessoas estavam colocando escutas em suas janelas e que era Jesus Cristo). Após ser medicado e apresentar melhora do quadro clínico, o paciente relatou que acreditava que o uso da maconha o ajudou no tratamento de sua dor crônica, mas piorou seus sintomas psicóticos, de tal forma que ele queria ajuda para parar de fumar a droga³⁶.

O potencial psicótico agudo da maconha e de seus canabinoides tem sido demonstrado por estudos que documentam que os sintomas são dose-dependentes entre voluntários saudáveis que utilizaram maconha sob condições experimentais^{37,38}. Além disso, evidências atuais suportam que a *cannabis* é um “componente-causa” da psicose crônica, o que significa que a utilização de maconha por usuários jovens aumenta a probabilidade de desenvolvimento de esquizofrenia ou outras desordens psicóticas. Alguns estudos epidemiológicos também revelaram uma associação entre o uso de maconha e psicose aguda ou crônica³⁵⁻⁴⁰. As evidências relacionando o uso de canabinoides e a ocorrência de eventos de psicose foram recentemente revisadas por Pierre⁴¹.

Crescentes evidências sugerem que a exposição precoce à *cannabis* (na adolescência) pode aumentar o risco de se desenvolver um transtorno psicótico como a esquizofrenia^{40,42}. A exposição à *cannabis* não é causa nem necessária nem suficiente para o desencadeamento da esquizofrenia. Mais provavelmente, a exposição à *cannabis* é um componente ou uma causa contribuinte que interage com outros fatores, tanto conhecidos, como a herança genética ou o ambiente onde os usuários estão inseridos, quanto desconhecidos, culminando na esquizofrenia^{33,41,43}.

Detecção

Auwärter *et al.*, em 2009, realizaram o isolamento e a quantificação de canabinoides em amostras de *Spice*. Para o isolamento, os autores prepararam extratos etanólicos das amostras: *Spice Silver*, *Spice Gold*, *Spice Diamond*, *Smoke*, *Sence*, *Skunk* e *Yucatan Fire*. Testes imunológicos de triagem não revelaram evidências da presença de qualquer droga ilegal ou princípio ativo farmacêutico. Apenas α -, β - e μ -tocoferol, assim como outros fitoesteróis foram identificados. Além disso, três sinais abundantes foram detectados por CG-MS, permanecendo dois picos cromatográficos não identificados e um identificado como JWH-018⁸.

Wende e Schäper descreveram recentemente um método para determinação qualitativa e quantitativa de canabinoides sintéticos em misturas *Spice*. Os pesquisadores utilizaram LC-MS/MS para verificar a presença das famílias aroilindol (JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-122, JWH-210 e JWH-250) e hidroxíciclo-hexilfenol (CP-47,497). A quantificação dos compostos JWH-018, -073 e -250 foi viável, apresentando limites de quantificação de 2,5 ng/ml, 3 ng/ml e 6 ng/ml, respectivamente. O método otimizado para a quantificação foi o método de ionização em *eletrospray* positiva para compostos JWH (padrão interno difenilamina) e em *eletrospray* negativa para compostos CP (padrão interno triclórofenol). Os resultados obtidos foram satisfatórios para análises quali-quantitativas para ambos os grupos de compostos em misturas do tipo *Spice*⁴⁴.

Legislação

No Brasil, a RDC nº 21, de 17 de junho de 2010⁴, traz no Anexo I uma atualização das Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial, da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. Ela traz a inclusão da substância JWH 018 ou 1-naftalenil-(1-pentil-1H-indol-3-il)-metanona na Lista “F2” (Lista das Substâncias Psicotrópicas de Uso Proscrito no Brasil). É a primeira proibição aos canabinoides sintéticos no Brasil⁴. No esporte, a Agência Mundial Antidoping (WADA) é o órgão que regulamenta as substâncias proibidas em âmbito esportivo. Em sua lista constam os canabinoides naturais (maconha), Δ^9 -THC sintético e todas as substâncias canabimiméticas, como o *Spice*, todos inclusos nas listas negativas da Confederação Brasileira de Futebol (CBF)⁴⁵, do Comitê Olímpico Brasileiro (COB)⁴⁶ e do Comitê Paralímpico Brasileiro (CPB)⁴⁷.

Conclusão

O fenômeno das *designer drugs* traz à tona um problema de saúde pública cada vez mais preocupante: substâncias criadas na tentativa de utilização terapêutica, sendo introduzidas no mercado como

substâncias entorpecentes que conseguem ser comercializadas sem estar submetidas a controles legais e sanitários.

Dessa forma, torna-se necessária a busca por informações mais detalhadas acerca do perfil químico das plantas e dos canabinoides sintéticos utilizados, dos seus efeitos em seres humanos, inclusive sobre o desempenho em atividades como a condução de veículos, por exemplo, assim como sobre sua toxicidade e da possível tolerância e dependência. De posse desses dados, será possível obter uma maneira de controlá-las com a eficiência e a urgência e o rigor que o problema exige, com a criação de instrumentos legais adequados e atualizados.

Não está claro se a utilização de canabinoides sintéticos e de *Spice* é um fenômeno passageiro ou se sofrerá modificações conforme a necessidade dos produtores e usuários. O que se pode concluir, no entanto, é que o fenômeno das *designer drugs*, especialmente dos canabinoides sintéticos, continuará representando um desafio para as autoridades de saúde pública no mundo globalizado, especialmente com respeito à modernização da legislação de controle dessas substâncias, à disponibilidade de testes laboratoriais para sua identificação e ao conhecimento dos efeitos decorrentes do seu uso crônico.

Referências

- Uchiyama N, Kikura-Hanjiri R, Kawahara N, Haishima Y, Goda Y. Identification of a cannabinoid analog as a new type of designer drug in a herbal product. *Chem Pharm Bull.* 2009;57(4):439-41.
- Cary P. Spice, K2 and the problem of synthetic cannabinoids. *National Drug Court Institute.* 2010;6(1):1-2.
- Mustata C, Torrens M, Pardo R, Pérez C; The Psychonaut Web Mapping Group, Farré M. Spice drugs: cannabinoids as a new designer drugs. *Adicciones.* 2009;21(3):181-6.
- Brasil. RDC nº 21, de 17 de junho de 2010. Dispõe sobre a atualização do Anexo I, Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial, da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e dá outras providências. Disponível em: <http://brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/104438-21.html>. Acesso em: 1 dez. 2011.
- EMCDDA. European Monitoring Centre of Drugs and Drug Addiction. Action on news drugs briefing paper: Understanding the *Spice* phenomenon (a report from a EMCDDA expert meeting, 6 march 2009, Lisbon). Update version 9 June 2009. Disponível em: <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index78154EN.html>. Acesso em: 21 nov. 2011.
- Seely KA, Prather PL, James LP, Moran JH. Marijuana-based drugs: innovative therapeutics or designer drugs of abuse. *Mol Interv.* 2011;11(1):36-51.
- Lindigkeit R, Boehme A, Eiserloh I, Luebbecke M, Wiggermann M, Ernst L, et al. Spice: a never ending story? *Forensic Sci Int.* 2009;191:58-63.
- Auwärter V, Dresen S, Weinmann W, Müller M, Pütz M, Ferreirós N. "Spice" and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *J Mass Spectrom.* 2009;44:832-7.
- Schmidt MM, Sharma A, Schifano F, Feinmann C. "Legal highs" on the net – evaluation of UK-based websites, products and product information. *Forensic Sci Int.* 2011;206:92-7.
- Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski ME, Schatz AR, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol.* 1995;50:83-90.
- Glass M, Northup JK. Agonist selective regulation of g proteins by cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Mol Pharmacol.* 1999;56:1362-9.
- Pertwee RG. The therapeutic potential of drugs that target cannabinoid receptors or modulate the tissue levels or actions of endocannabinoids. *AAPS J.* 2005;7(3):625-54.
- WHO. World Health Organization Expert Committee on Drug Dependence, 2006, 34th report, p. 2. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_942_eng.pdf. Acesso em: 28 out. 2011.
- Ottani A, Giuliani D. HU 210: a potent tool for investigations of the cannabinoid system. *CNS Drug Rev.* 2001;7(2):131-45.
- Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SPH, Di Marzo V, Elphick MR, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2. *Pharmacol Rev.* 2010;62:588-631.
- Muccioli GG, Lambert DM. Current knowledge on the antagonists and inverse agonists of cannabinoid receptors. *Curr Med Chem.* 2005;12:1361-94.
- Devane WA, Dysarz III FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol.* 1988;34:605-13.
- Eggan SM, Lewis DA. Immunocytochemical distribution of the cannabinoid CB1 receptor in the primate neocortex: a regional and laminar analysis. *Cereb Cortex.* 2007;17:175-91.
- Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacol Rev.* 2002;54:161-202.
- Atwood BK, Mackie K. CB2: a cannabinoid receptor with an identity crisis. *Br J Pharmacol.* 2010;160:467-79.
- Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet.* 2009;374:1383-91.
- Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou CH. Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation. *Toxicol Lett.* 2010;197:157-62.
- Schneier AB, Cullen J, Binh TL. "Spice" girls: synthetic cannabinoid intoxication. *J Emerg Med.* 2011;40(3):296-9.
- Lapoint J, James LP, Moran CL, Nelson LS, Hoffman RS, Moran JH. Severe toxicity following synthetic cannabinoid ingestion. *Clin Toxicol.* 2011;49(8):760-4.
- Statutory Instrument 2009 nº 3209. Dangerous Drugs. Misuse of Drugs Act 1971 (Amendment) Order 2009. Disponível em: www.opsi.gov.uk/si/si2009/pdf/ukxi_20093209_en.pdf. Acesso em: 20 nov. 2011.
- DEA. Drug Enforcement Administration. Controlled Substances – by CSA Schedule. Disponível em: www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/orangebook/e_cs_sched.pdf. Acesso em: 22 nov. 2011.
- DEA. Drug Enforcement Administration. Office of Diversion Control. Drug & Chemical Evaluation Section. JWH-018 [Synthetic Cannabinoids found in Herbal Products]. Março de 2011. Disponível em: http://www.deadiversion.usdoj.gov/drugs_concern/spice/spice_jwh018.pdf. Acesso em: 21 nov. 2011.
- DEA. Drug Enforcement Administration. Office of Diversion Control. Drug & Chemical Evaluation Section. CP-47, 497 and Cannabicyclohexanol (CP-47, 497 C8 homologue) [Synthetic Cannabinoids found in Herbal Products]. Março de 2011. Disponível em: http://www.deadiversion.usdoj.gov/drugs_concern/spice/spice_cp47497.pdf. Acesso em: 21 nov. 2011.
- Jiang W, Zhang Y, Xiao L, Cleemput JV, Ji SP, Bai G, et al. Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic- and antidepressant-like effects. *J Clin Invest.* 2005;115(11):3104-16.
- Mechoulam R, Lander N, Breuer A, Zahalka J. Synthesis of the individual, pharmacologically distinct, enantiomers of a tetrahydrocannabinol derivative. *Tetrahedron: Asymmetry.* 1990. v. 1, p. 315-8.
- DEA. Drug Enforcement Administration. Office of Diversion Control. Drug & Chemical Evaluation Section. HU-210 [Synthetic Cannabinoids found in Herbal Products]. Março de 2011. Disponível em: http://www.deadiversion.usdoj.gov/drugs_concern/spice/spice_hu210.pdf. Acesso em: 21 nov. 2011.
- Zimmermann US, Winkelmann PR, Pilhatsch M, Nees JA, Spanagel R, Schulz K. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of the "Spice Gold". *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(27):464-7.
- Sewell RA, Skosnik PD, Garcia-Sosa I, Ranganatham M, D'Souza DC. Behavioral, cognitive and psychophysiological effects of cannabinoids: relevance to psychosis and schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010;32(Supl. I):15-30.
- Pierre JM. Cannabis, synthetic cannabinoids, and psychosis risk: what the evidence says. *Curr Psychiatry.* 2011;10(9):49-58.
- Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet.* 2007;370:319-28.
- Compton MT, Kelley ME, Ramsay CE, Pringle M, Goulding SM, Esterberg ML, et al. Association of pre-onset cannabis, alcohol, and tobacco use with age at onset of prodrome and age at onset of psychosis in first-episode patients. *Am J Psychiatry.* 2009;166:1251-7.
- D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu Y, et al. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29(8):1558-72.

38. Favrat B, Ménétrey A, Augsburger M, Rothuizen L, Appenzeller M, Buclin T, et al. Two cases of "cannabis acute psychosis" following the administration of oral cannabis. *BMC Psychiatry*. 2005;5(17).
39. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry*. 2004;184:110-7.
40. Malone DT, Hill MN, Rubino T. Adolescent cannabis use and psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models. *Br J Pharmacol*. 2010;160:511-22.
41. Pierre JM. Psychosis associated with medical marijuana: risk vs. benefits of medicinal cannabis use. *Am J Psychiatry*. 2010;16(5):598-9.
42. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*. 2002;325:1212-3.
43. Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol*. 2005;19(2):187-94.
44. Wende M, Schäper J. Qualitative and quantitative analysis of synthetic cannabinoids in smoking mixtures of the "Spice" type using LC-MS/MS. *Toxicchem Krimtech*. 2011;78(special issue):297-301.
45. CBF. Confederação Brasileira de Futebol. Lista de substâncias proibidas. Disponível em: www.cbf.com.br/media/104181/cbf2011_final%20ok.pdf. Acesso em: 1 dez. 2011.
46. COB. Comitê Olímpico Brasileiro. Lista de substâncias proibidas 2011. Disponível em: www.cob.org.br/pesquisa_estudo/pdfs/TB_Lista_Antidoping_06jan.pdf. Acesso em: 1 dez. 2011.
47. CPB. Comitê Paraolímpico Brasileiro. Lista de substâncias proibidas 2011. Disponível em: <http://www.cpb.org.br/doping/>. Acesso em: 1 dez. 2011.