

THE "JANUS" FACE OF SYNTHETIC CANNABINOIDS: from pharmacological tools for research and therapeutics advancements to a growing public health and safety issue

*Janus: two-faced roman god, representing, among other concepts, the duality of things.

ABSTRACT

Synthetic cannabinoids (SC) originally emerged as pharmacological tools for studying the effects of *Cannabis* and the endocannabinoid system; however, they were subsequently adopted by the illicit drug market for recreational use and transformed into potent substances of abuse. Marketed in diverse forms and under various street names, these substances exhibit high potency and toxicity and are associated with severe multisystemic adverse effects, posing significant challenges to public health and safety authorities. This article addresses this duality of SC by reviewing their historical evolution, chemical characteristics, modes of consumption, and physiological and toxicological impacts—with particular emphasis on the nervous system—as well as the regulatory and epidemiological landscape in Brazil. Although SC remain relevant as research tools and hold potential therapeutic applications, their recreational use represents a significant public health concern. Addressing this scenario requires coordinated action among scientific, regulatory, public safety, health, and public education sectors to keep pace with the rapid evolution of these substances and mitigate their biological and social impacts.

Keywords: Drug; Endocannabinoid system; Synthetic cannabinoids.

A FACE “JANUS” DOS CANABINOIDES SINTÉTICOS: de ferramenta farmacológica para avanços em pesquisas e terapêuticas ao crescente problema de saúde e segurança pública

*Janus: deus romano de duas faces, que representa, dentre outros significados, a dualidade das coisas.

Pinheiro, Lívia Pinto¹; Almeida, Fernando Gomes de²; Kubrusly, Regina Célia Cussa³



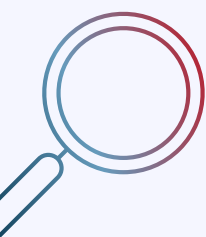
NEUROCIÊNCIAS & SOCIEDADE

RESUMO

Os canabinoides sintéticos (CS) surgiram originalmente como ferramentas farmacológicas para o estudo dos efeitos da *Cannabis* e do Sistema Endocanabinoide, mas foram incorporados pelo mercado ilícito para uso recreativo e transformados em potentes drogas de abuso. Comercializados em diversas apresentações e sob nomenclaturas populares variadas, essas substâncias possuem elevada potência e toxicidade, podendo provocar efeitos adversos graves e multissistêmicos, e desafiando as instituições de saúde e segurança. O presente artigo aborda essa dualidade dos CS, revisando sua evolução histórica, características químicas, formas de consumo e impactos fisiológicos e toxicológicos, com foco no Sistema Nervoso, além do panorama regulatório e epidemiológico no Brasil. Embora permaneçam relevantes como ferramentas de pesquisa científica e por seu potencial terapêutico, os CS representam uma importante ameaça à saúde pública quando utilizados como drogas recreativas. Nesse cenário, a integração entre setores científicos, regulatórios, de segurança, de saúde e de educação pública torna-se fundamental para acompanhar a rápida transformação dessas substâncias e reduzir seus impactos sobre a sociedade.

Palavras-chave: Drogas; Sistema endocanabinoide; Canabinoides sintéticos.

HISTÓRIA E SURGIMENTO DOS CANABINOIDES SINTÉTICOS (CS)



As plantas do gênero *Cannabis* são cultivadas há milênios em diversas regiões do mundo e carregam uma ampla bagagem cultural e histórica. Sua utilização para fins medicinais remonta ao longínquo período de 2700 a.C. na Ásia Central e na China, onde era indicada para condições tão variadas quanto constipação intestinal, dores reumáticas, malária e desordens do sistema reprodutivo feminino. Quanto ao início de seu uso enquanto droga psicoativa, as evidências arqueológicas e históricas sugerem uma forte associação com rituais religiosos, sendo a Índia um dos berços da popularização do consumo para fins sagrados e recreacionais. Ao longo das eras a *Cannabis* espalhou-se pelos continentes. Sua chegada na América do Sul remonta ao século 16, quando sementes da planta foram trazidas ao Brasil por escravizados africanos vindo principalmente de Angola, de onde originou-se também um dos termos mais populares ainda hoje utilizados: a “maconha” (Zuardi, 2006; Ren et al., 2019).

Na esteira desse processo de expansão, houve uma evolução nos contextos de uso e nas formas de consumo, com desenvolvimento de novos produtos e derivados. No presente artigo lançamos um olhar sobre os aspectos de um desses derivados mais atuais: os canabinoides sintéticos (CS). Do surgimento enquanto promissora ferramenta terapêutica até o crescente protagonismo como ameaça à saúde e segurança pública mundial, os CS despontam como um capítulo importante da história da *Cannabis*, que atravessa as eras da humanidade.

O termo “canabinoide” refere-se a qualquer substância química, independente da estrutura ou origem, que se liga a receptores canabinoides encontrados no corpo humano, produzindo efeitos similares aos compostos da planta *Cannabis* (Teixeira, 2025).

Os canabinoides podem ser classificados por meio de sua origem em fitocanabinoides, endocanabinoides e canabinoides sintéticos. Os primeiros, são componentes naturais da planta, sendo os mais conhecidos o THC (delta-9-Tetrahidrocannabinol) e o CBD (canabidiol). Os segundos, são moléculas produzidas de forma constitutiva pelo corpo humano, que atuam como moduladores importantes de diversas funções fisiológicas e fazem parte do Sistema Endocanabinoide (SEC). E por fim, os canabinoides sintéticos (CS) compreendem uma gama de compostos químicos produzidos em laboratório, que mimetizam os efeitos dos fitocanabinoides.

Muito antes de chegar às ruas como drogas de abuso, os berçários iniciais dos canabinoides sintéticos foram os laboratórios de instituições acadêmicas e de indústrias farmacêuticas. O objetivo primário dos cientistas não era criar substâncias recreativas, mas sim desenvolver moléculas que possibilitassem estudar os efeitos da *Cannabis* no organismo, e posteriormente destrinchar o funcionamento do Sistema Endocanabinoide. Entretanto, não pela primeira vez na história e a exemplo de outras drogas como o MDMA (“ecstasy”) e o LSD, os CS “escaparam” do laboratório e foram “raptados” pelo mercado ilícito, alcançando a partir daí projeção global (Wiley et al., 2011).

Os primórdios do surgimento dos CS são as pesquisas com extratos da planta no início da década de 1940, quando Roger Adams, um cientista americano do departamento de química da Universidade de Illinois (EUA), que estudava com sua equipe a composição de óleos vegetais, conduziu uma série de ensaios que levou ao isolamento do fitocanabinoide CBD a partir de óleo da “maconha”. Em paralelo, do outro lado do Atlântico, o cientista Alexander Todd da Universidade de Manchester (Reino Unido) chegou à mesma molécula a partir de uma amostra da resina da *Cannabis*, comumente conhecida como “haxixe” (Appendino, 2020; NASEM, 2017; Di Marzo, 2006).

Durante as décadas de 60 e 70 na Universidade Hebraica de Israel, a equipe do cientista Raphael Mechoulam – um químico que ainda hoje é uma das maiores referências mundiais em *Cannabis* -, conseguiu isolar o fitocanabinoide THC, o principal responsável pelos efeitos psicoativos da “maconha”. A partir deste achado, esse e diversos outros grupos começaram a formular compostos sintéticos com base na estrutura desta molécula.

Até então, os pesquisadores pioneiros na identificação dos constituintes químicos da *Cannabis* e na síntese de compostos que mimetizavam seus efeitos desconheciam a existência de um sistema constitutivo do corpo humano, com componentes que eram alvos dos fitoquímicos e responsáveis por suas ações “intoxicantes”. A descoberta dos receptores canabinoides, presentes em diversas regiões do cérebro (Devane et al.; 1988; Herkenham et al.; 1990), e que podiam ser ativados pelas moléculas sintéticas que imitavam o THC, impulsionou ainda mais as pesquisas de desenvolvimento dos CS a partir do final dos anos 80 (NASEM, 2017).

Um dos primeiros análogos criados foi o HU-210, sintetizado em Israel em 1988, que é considerado pelo menos 100 vezes mais potente que o THC natural (Mechoulam et al., 1990). O HU-210 é classificado como um “canabinoide clássico”, por apresentar estrutura química bastante semelhante ao fitocanabinoide.

Ao longo das décadas foram sendo desenvolvidos compostos com arranjos químicos variados, que foram se distanciando da estrutura do THC. O CP-47,497, por exemplo, é um CS dito “não clássico”, que foi desenvolvido na década de 80 pela empresa farmacêutica Pfizer, para utilização como potencial analgésico. Outro exemplo são os compostos da série JWH (ex.: JWH-018), que também não se assemelham ao THC, e que foram originalmente sintetizados nos anos 90 como ferramentas experimentais para o estudo das interações entre receptores e fármacos. Esses CS foram criados pela equipe do professor John William Huffman na Universidade de Clemson (EUA), que almejava o desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos para terapêutica da dor (Teixeira, 2025).

A nomenclatura dos compostos dessas primeiras gerações geralmente fazia referência ao cientista/Instituição criadora, como nos exemplos acima: HU – Universidade Hebraica, CP – Charles Pfizer e JWH - John W. Huffman; e em outros exemplos de CS muito utilizados no meio acadêmico: AM-2201 – Alexandros Makriyannis e WIN 55,212-2 (Sterling - Winthrop, Inc.) (Teixeira, 2025). A partir do século 21, com a expansão dos canabinoides sintéticos no contexto do mercado ilícito (Alves et al., 2020), foram surgindo novas substâncias com grande heterogeneidade, incitando tentativas mundiais de denominação e classificação.

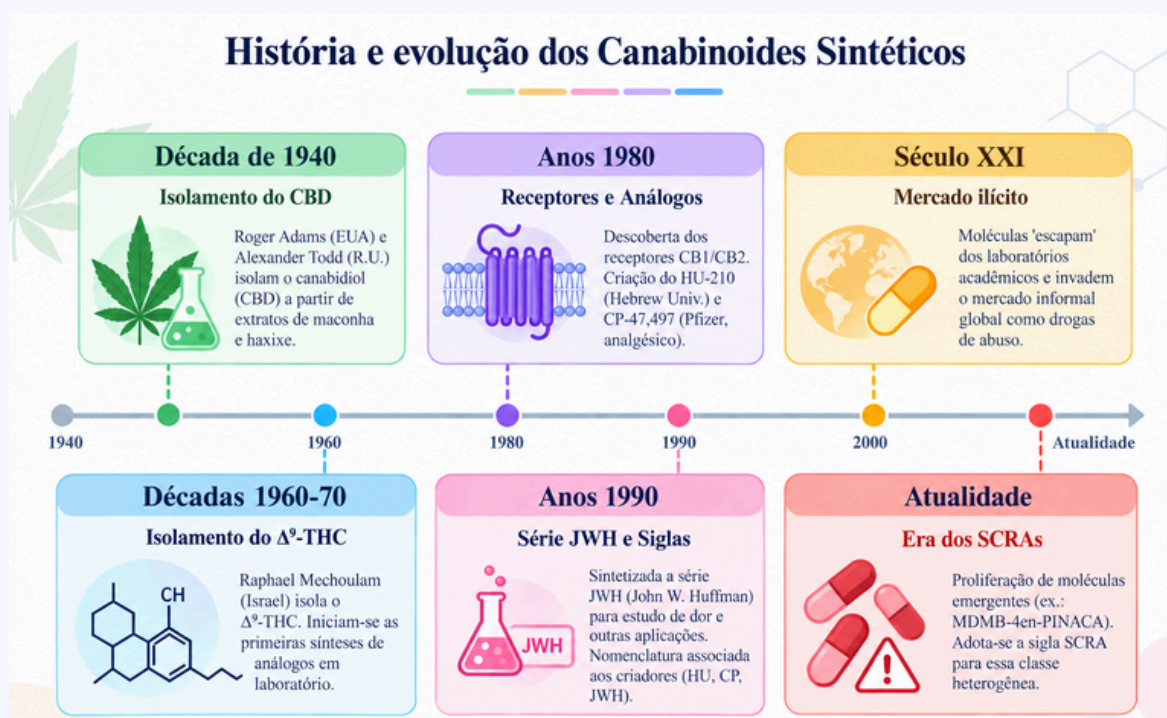


Figura 1 - Evolução dos CS. Da pesquisa acadêmica ao surgimento de novas substâncias psicoativas.

Fonte: Elaborado pelos autores com auxílio da inteligência artificial ChatGPT.

Assim, os CS foram progressivamente agrupados em classes conforme suas similaridades estruturais e químicas, e também em gerações, conforme o período de surgimento e popularização no mercado (Potts et al., 2020). No cenário contemporâneo a criação acelerada de moléculas emergentes dificulta a padronização e exige revisão e monitoramento contínuo pelos órgãos reguladores (Potts et al., 2020). Tal rapidez se reflete nas nomenclaturas atuais utilizadas em relatórios e nos laboratórios acadêmicos e de instituições forenses que trabalham com tais compostos. Enquanto as primeiras gerações referenciavam seus criadores, os CS atuais são conhecidos por nomes extravagantes como MDMB-4en-PINACA e ADB-BUTINACA, em alusão às suas estruturas químicas (Papaseit et al., 2018).

Em comum, todos os CS das diferentes gerações compartilham características que permitem se ligar aos receptores canabinoides conhecidos no corpo e, em princípio, produzir efeitos biológicos similares aos provocados pelo THC. Por isso, atualmente os CS em conjunto têm sido chamados de agonistas sintéticos de receptores canabinoides (SCRA, do inglês *Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists*), termo que abarca melhor essa enorme diversidade (Papaseit et al., 2018). A figura 1 resume alguns desses marcos importantes da história dos CS.

OS CS SOB OLHAR DA SEGURANÇA PÚBLICA

“Para entender o que são canabinoides sintéticos, é importante entender o que eles não são”. (Justice Tettey, chefe do Laboratório e Seção Científica do Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime - UNODC, na sigla em inglês)

USO COMO DROGAS RECREACIONAIS

Os primeiros registros do “escape” dos canabinoides sintéticos dos laboratórios farmacêuticos e de pesquisa para o mercado ilícito foram da comercialização dessas substâncias em misturas com ervas variadas e extratos de plantas aromáticas (conhecidos em inglês como “herbal blends”, “herbal smoking mixtures”), na forma de incensos herbais similares aos utilizados na prática de aromaterapia, meditação e yoga (Alves et al., 2012).

Essas misturas de ervas eram pulverizadas ou embebidas com soluções contendo esses compostos químicos, e o consumo produzia efeitos psicoativos similares ao uso da “maconha”. Tais produtos eram

vendidos no início com nomes comerciais como “Spice” e “K2”, principalmente no mercado online; mas também podiam ser encontrados em tabacarias (“head shops”) e lojas de conveniências, e se popularizaram no começo dos anos 2000 na Ásia e na Europa (Alves et al., 2012).

É importante frisar que os termos “Supermaconha” e “Maconha sintética” são considerados incorretos e preocupantes, por disseminarem a falsa ideia de um produto originado a partir da Cannabis (“maconha”).

Com o aumento da publicidade e o início de casos de efeitos adversos, acendeu-se um alerta. Entre o final de 2008 e início de 2009, laboratórios farmacêuticos e grupos de pesquisa da Alemanha e do Japão detectaram a presença do canabinoide sintético JWH-018 e de análogos do CP-47,497 em amostras de incensos herbais (EMCDDA, 2009; Uchiyama et al., 2009). A partir daí, autoridades de saúde e segurança de diversos países europeus – e posteriormente do resto do mundo – começaram a adotar medidas para conter a comercialização e o uso dessas substâncias (Wiley et al., 2011).

Nas últimas décadas, os CS têm sido comercializados com denominações diversas, sempre buscando o marketing de um produto atrativo para os consumidores – o próprio nome “K2”, utilizado nos primórdios do surgimento desses compostos, fazia referência à segunda maior montanha do mundo, sugerindo que o uso proporcionaria um efeito “de pico” elevado (*high*) ou uma “grande viagem” para os usuários. Os meios de comunicação contribuíram para popularização do termo “drogas K”: K2, K4, K9, etc., com as numerações aumentando à medida que o mercado fornecia versões mais recentes e potentes (Marinho et al., 2025; CDESC, 2024).

Além desses e dos nomes compostos derivados de “Spice” (Spice Gold, Silver, Diamond, Synergy, etc.), os CS também podem ser encontrados como “Selva”, “Bliss”, “Black Mamba”, “Bombay Blue”, “Blaze”, “Genie”, “Zohai”, “Kronic”, “Yucatan Fire”, “Skunk”, “Moon Rocks” e “Mr. Smiley”, dentre diversos outros, e mais recentemente nas versões nacionais “Supermaconha” e “Piripaque do Chaves”.

Formas de uso e apresentação dos Canabinoides Sintéticos			
Via de Administração	Formato e Suporte Físico	Modo de Consumo	Contexto e Características Principais
Inalação (cigarros)	Material vegetal (ervas, especiarias, tabaco ou Cannabis) impregnado com CS.	Fumo tradicional na forma de cigarros de combustão.	Forma historicamente mais comum; resulta do preparo de matrizes vegetais pulverizadas/borrifadas com líquidos contendo CS (pó dissolvido em solventes), produzidos em laboratórios clandestinos.
Uso Oral e Sublingual (selos/papéis)	Segmentos de papel variados ou "selos" (semelhantes aos de LSD) impregnados com pó/líquido contendo CS.	Consumo por via oral ou sublingual.	Prevalece nos relatos no Brasil; grande facilidade de transporte e ocultação (em páginas de livros, cartas e revistas, por exemplo), sendo comum em presídios.
Uso Oral Sólido (comprimidos e cristais)	Comprimidos, pó cristalino (em misturas heterogêneas) ou cristais puros.	Ingestão oral.	Podem ser encontrados em festas/festivais, popular no público jovem; apresentação em comprimidos pode ser associada a misturas com outras drogas (como o MDMA "ecstasy").
Vaporização (dispositivos eletrônicos para fumar - DEFs)	Líquidos contendo CS (e-liquids), concentrados sólidos ou matrizes vegetais borrifadas.	Inalação do vapor ou aerossol gerado por cigarros eletrônicos, vapes, pods, etc.	Tendência de expansão; forte apelo entre jovens e marketing comercial da indústria dos DEFs; associa com riscos de uso desses dispositivos.

Tabela 1 - Resumo das formas de uso e apresentação dos canabinoides sintéticos. Fonte: Elaborado pelos autores com base nas informações retiradas dos artigos: Papaseit et al., 2018; Rodrigues et al., 2021; Oliveira et al., 2024; MacCallum et al., 2024.

É importante frisar que os termos “Supermaconha” e “Maconha sintética” são considerados incorretos e preocupantes, por disseminarem a falsa ideia de um produto originado a partir da Cannabis (“maconha”). É crucial ter em mente que os CS são compostos químicos e que, como veremos mais adiante, podem ser dezenas ou até centenas de vezes mais potentes do que o THC, princípio psicoativo da “maconha”. Portanto, esses termos podem alterar a percepção de risco do uso dessas substâncias, as quais podem provocar efeitos drásticos muito mais intensos e manifestações tóxicas muito mais perigosas que a Cannabis (SBTox, 2023).

Assim como os nomes, os meios de consumo dos CS também foram se diversificando ao longo do tempo, como mostra a tabela 1.

MOLÉCULAS FORA DA LEI

Atualmente, sob uma ótica de segurança pública, os CS constituem uma classe dentro das Novas Substâncias Psicoativas (NSP), uma denominação que abrange as substâncias ilegais recém-criadas que compartilham o mercado com as substâncias ilícitas tradicionais. As NSP são projetadas para mimetizar os efeitos dessas drogas convencionais, porém fabricadas com ligeiras diferenças, intencionando contornar as restrições legais

existentes ou mesmo aumentar a potência, sendo conhecidas também como “designer drugs” (drogas projetadas, sintéticas) (Alves et al., 2020; CDESC, 2024).

A atividade de “designer drugs” em laboratórios clandestinos ao redor do mundo movimenta o mercado ilícito, e o Sistema Endocanabinoide (SEC) apresenta particularidades em suas estruturas que o tornam suscetível a uma miríade de compostos, fazendo-o mais receptivo que outros sistemas à ação de uma variedade de drogas sintéticas (Alves et al., 2020). Com isso, os laboratórios clínicos, toxicológicos e forenses têm sido constantemente desafiados para análise dessas substâncias.

A título de curiosidade, até setembro de 2026 mais de 1500 NSP foram reportadas ao Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC), por mais de 150 países e territórios do mundo. Destas, 29% são classificadas como agonistas sintéticos de receptores canabinoides ou canabinoides sintéticos, também chamados canabiméticos, um dos principais grupos. E esse número permanece em constante crescimento, ano após ano (UNODC, 2026a).

Parte das mudanças no mercado dos CS são impulsionadas pelos esforços internacionais de classificação e regulação. Na tentativa de ampliar o

controle os países começaram a proibir toda a categoria dos canabinoides sintéticos, visto que sempre que uma molécula específica é registrada e proibida uma variação nova surge, com estrutura química levemente alterada para contornar a lei. Assim, ao invés de listar individualmente pelo nome, a legislação passou a banir os núcleos estruturais básicos dos principais CS conhecidos, prevendo as modificações possíveis na molécula. Desta forma, qualquer nova substância derivada da estrutura central se torna automaticamente ilegal (UNODC, 2026b).

Um exemplo é a conversão do precursor MDMB-INACA para uma nova droga final MDMB-4en-PINACA, que apresenta potência muito maior (Papsun et al., 2026). Essas modificações químicas muitas vezes implicam justamente nessa heterogeneidade de potências e efeitos dos CS, e justificam as acentuadas preocupações globais no âmbito de saúde e segurança do uso dessas substâncias.

Em síntese, o cenário contemporâneo é complexo: as autoridades regulamentadoras se esforçam para mapear as estruturas químicas dos compostos emergentes e registra-los no rol de substâncias proscritas. E, assim que o fazem, o mercado clandestino responde com a criação de novos compostos que “escapam” da lei, em um ciclo contínuo. E essa dinâmica desafiadora também chegou em território brasileiro.

PANORAMA NACIONAL E FORMAS ENCONTRADAS NO BRASIL

Desde 2015 os CS vêm sendo registrados em diversos estados do país (Oliveira et al., 2024; Rodrigues et al., 2021). A figura 2 apresenta uma linha do tempo resumida de alguns marcos nacionais importantes na legislação de drogas e na presença dos CS no Brasil, com foco na identificação dessas substâncias em São Paulo e no Rio de Janeiro.

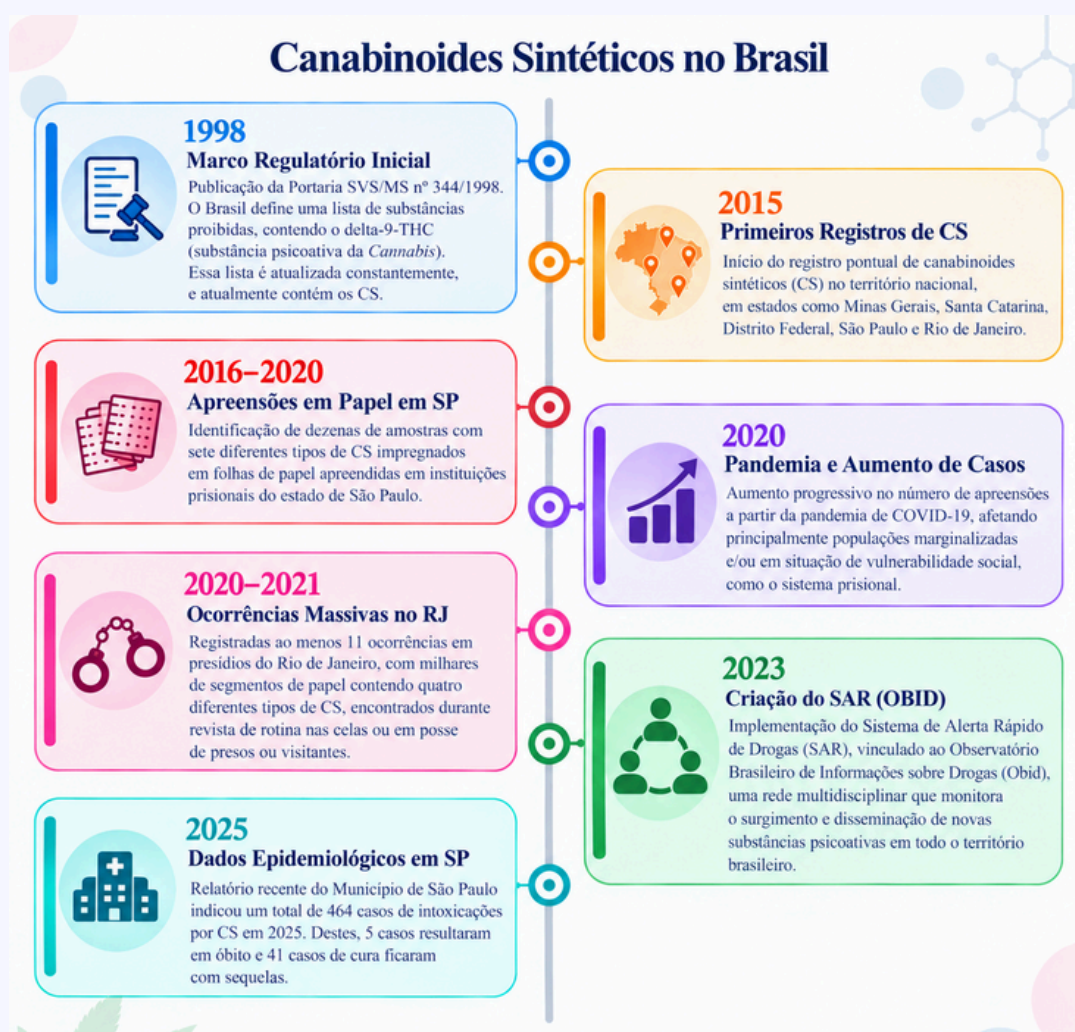


Figura 2 - Panorama dos CS no Brasil. Fonte: Elaborado pelos autores com auxílio da inteligência artificial ChatGPT, com base nas informações retiradas dos artigos: Marinho et al., 2025; Oliveira et al., 2024; Rodrigues et al., 2021; SAR, 2023; São Paulo, 2025.

O composto MDMB-4en-PINACA está entre os canabinoides identificados no RJ e em SP nos últimos anos. Esse mesmo CS foi associado a dezenas de casos recentes de overdoses fatais em cadeias e penitenciárias de vários estados dos EUA (Papsun et al., 2026). Assim, ainda que em âmbito nacional as apreensões de CS venham aumentando de forma gradual, esses produtos são considerados perigosos e instáveis, e podem levar a desfechos imprevisíveis.

Os exemplos internacionais, aliados a fatores nacionais como o custo relativamente baixo em relação às demais drogas sintéticas e o consumo por recortes sociais vulneráveis como populações em situação de rua, justificam a criação de ferramentas para monitoramento constante e para divulgação de informações sobre os efeitos adversos e os possíveis impactos na saúde pública (São Paulo, 2025; SAR, 2023; CDESC, 2024).

IMPACTOS DOS CS NA SAÚDE

“Os jovens consumidores podem estar atuando, inadvertidamente, como cobaias humanas para substâncias cujos potenciais riscos à saúde ainda são amplamente desconhecidos”. (Alexis Goosdeel, diretor executivo do Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência - EMCDDA, na sigla em inglês)

O PERIGO RESIDE NO DESCONHECIDO

Dentro desse cenário, a faixa etária jovem é um dos grupos mais suscetíveis, por sua curiosidade natural para eventuais experimentações e menor percepção de risco (São Paulo, 2025). As festas estilo festivais ou “raves” são um dos contextos comuns dessa convergência, habitat usual das drogas sintéticas. Uma das preocupações é que mesmo uma droga conhecida pode não apresentar a composição química “esperada” (da Cunha et al., 2021). Ou seja, um eventual comprimido de “ecstasy” (MDMA) pode conter outras substâncias psicoativas como os CS, colocando o usuário em situação de extrema vulnerabilidade e elevado risco pessoal.

Além disso, a crescente popularização dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEFs) principalmente nesse grupo etário, ampliou o leque de possibilidades de uso dos CS (Castellanos et al., 2016; Chung et al., 2025). Os canabinoides têm sido identificados nesses dispositivos muitas vezes em utilização combinada com nicotina ou outras substâncias psicoativas como os opioides, situação alarmante que pode levar a desfechos bastante trágicos (MacCallum et al., 2024;

Lefever et al., 2017). E ainda, além dos riscos associados à substância, os líquidos e óleos utilizados para vaporização podem conter diversos outros compostos químicos, que têm sido relacionados a efeitos carcinogênicos e a eventos agudos adversos graves como a EVALI (MacCallum et al., 2024).

O tópico seguinte abordará alguns dos mecanismos por trás da toxicidade dos CS, com foco no Sistema Nervoso Central (SNC), endossando sua natureza potencialmente letal.

ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS E AÇÃO NO SNC

De modo geral, os efeitos adversos associados ao consumo de CS, inclusive com casos de intoxicações fatais e óbitos, envolvem os seguintes sistemas: cardiovascular (ex.: taquicardia, arritmias, infarto do miocárdio); digestório (ex.: náuseas, vômitos e lesão hepática), pulmonar (ex.: depressão respiratória e apneia), dermatológico (ex.: envelhecimento precoce e acnes), renal (ex.: insuficiência renal) e neurológico (comportamento de risco, psicose e convulsões) (Kourouni et al., 2020; Yoganathan et al., 2022; Roque-Bravo et al., 2023). Além disso, os abusos por CS estão relacionados a causas indiretas fatais como acidentes e suicídios (Alves et al., 2020; Alzu'bi et al., 2024).

Os jovens consumidores podem estar atuando, inadvertidamente, como cobaias humanas para substâncias cujos potenciais riscos à saúde ainda são amplamente desconhecidos.

A toxicidade dos CS é bem mais acentuada que a observada no consumo dos fitocannabinoides, e envolve danos celulares e modificações genéticas (Roque-Bravo et al., 2023). Como agravante, as gerações mais recentes desses compostos tendem a ser mais potentes, com desfechos ainda mais graves (Sachdev et al., 2019; Khan et al., 2026; Yano et al., 2023; Patel et al., 2020; Filipiuc et al., 2026).

O SNC tem uma presença abundante de receptores canabinoides do tipo CB1R e a ativação da maquinaria endocanabinoide tem papel crucial na modulação da transmissão sináptica, participando ativamente de processos essenciais como cognição, memória e comportamento (Zou; Kumar, 2018).

Esses receptores são amplamente encontrados nas regiões cerebrais que fazem parte da chamada via de recompensa e motivação, cuja ativação – envolvendo a liberação de neurotransmissores como dopamina e glutamato - esta intrinsecamente associada aos efeitos psicoativos produzidos pelas drogas de abuso, a exemplo dos CS (Oleson; Cheer, 2012; Connor et al., 2021).

A sinalização do THC em receptores CB1R presentes nessa via promove ações psicotrópicas como indução de euforia, relaxamento, bem estar e desinibição social, comumente relatadas pelos usuários de “maconha” (Connor et al., 2021). A proposta dos compostos sintéticos, muitos dos quais potentes **agonistas totais** desses receptores, é justamente maximizar esses efeitos esperados, aumentando a liberação ou facilitando a disponibilidade de dopamina nas regiões da via (Oleson; Cheer, 2012; Ossato et al., 2017).

Porém, os relatos mostram que os CS apresentam um perfil de efeitos desejáveis muito menor e de duração mais curta, ao passo que acentuam o painel de eventos adversos severos e até mesmo fatais (Winstock; Barratt; 2013; Luethi; Liechti, 2020).

Assim, diversas outras complicações neurológicas estão associadas ao uso desses sintéticos, como: ataxia, agitação, confusão, alterações da cognição e da memória, tremores, insônia, hiperatividade, alterações de humor e irritabilidade, alterações do apetite, ataques de pânico, euforia ou disforia, ideias suicidas, alucinações, etc. Usuários crônicos de CS podem ainda ter maior propensão a esquizofrenia e psicose quando comparados com usuários crônicos de *Cannabis* (“maconha”) (De Oliveira et al., 2023; Roque-Bravo., 2023; Cohen et al., 2020).

Em especial, o uso dos CS durante o neurodesenvolvimento - pela população jovem ou mesmo por gestantes, por exemplo - tem elevado impacto dada a participação do SEC em processos como neurogênese, diferenciação neuronal e poda sináptica, com maior vulnerabilidade do cérebro às ações dos canabinoides durante esse período. A exposição precoce pode levar a alterações na circuitaria neuronal, provocar prejuízos de memória e aprendizado, ou mesmo precipitar o desenvolvimento de desordens do neurodesenvolvimento como psicoses e esquizofrenia, e o conhecimento acerca de eventuais consequências a longo prazo é ainda bastante limitado (Cristino et al., 2019; Alexandre et al., 2020; Roque-Bravo., 2023; Izquierdo-Luengo et al., 2025).

A gravidade dos efeitos adversos neurológicos observados em centenas de relatos de colapsos e intoxicações ao redor do mundo envolvendo o uso dessas substâncias levou a algumas inadequadas como “piripaque do Chaves” e “Droga Zumbi”, visto que os usuários apresentavam extrema letargia com olhar vago, gemidos e movimentos mecânicos lentos dos braços e pernas, indicando acentuado efeito depressor do SNC (Katz et al., 2016; Adams et al., 2017; Kourouni et al., 2020).

Ao longo das últimas décadas diversos grupos têm somado esforços na busca por preencher as lacunas do conhecimento sobre as ações dos CS no SNC. As pesquisas têm demonstrado alterações na plasticidade e na função sináptica induzidas por esses compostos (Hoffman et al., 2017), que podem modular diferentes sistemas de neurotransmissores (Ossato et al., 2017). Os impactos na sinalização glutamatérgica, GABAérgica e serotoninérgica, por exemplo, poderiam estar por trás da fisiopatologia das desordens neurológicas associadas ao uso (Brown et al., 2003; Irie et al., 2015; Yano et al., 2020; Franklin; Carrasco, 2012).

Recentemente, algumas pesquisas inovadoras tem correlacionado as alterações comportamentais provocadas pelos CS com lesões no tecido cerebral (Filipiuc et al., 2026). E reforçam os riscos dos emergentes, visto que os compostos mais recentes apresentam de fato ação mais potente e efeitos neurotóxicos maiores (Yano et al., 2023; Filipiuc et al., 2026).

Por fim, embora essa “face obscura” e perigosa dos CS seja bastante relevante, existe também um outro lado de sua utilização, que abordaremos a seguir.

A OUTRA FACE: POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS CS

No extremo oposto das inúmeras evidências de seus efeitos tóxicos quando utilizados como drogas de abuso, os CS permanecem sendo ferramentas farmacêuticas essenciais em laboratórios científicos e acadêmicos ao redor do globo, que exploram suas potencialidades terapêuticas em campos tão heterogêneos quanto cânceres, desordens dermatológicas, infecções virais e doenças neurodegenerativas (Pagano et al., 2022).

Desde seu surgimento os CS de variadas gerações têm sido utilizados no estudo de inúmeras patologias –

a maioria das quais apresenta alguma correlação ou envolvimento do SEC. A utilização desses compostos auxilia os pesquisadores na compreensão do papel desse sistema na fisiopatologia e/ou sintomática de diferentes condições, e consequentemente pavimenta o caminho da busca por novos fármacos ou formas de manejo dessas doenças.

Inúmeros trabalhos têm investigado e revisado a utilização dos canabinoides para controle de náusea e vômito decorrente de quimioterapia, estimulação de apetite em pacientes com HIV/AIDS, dor crônica, rigidez muscular associada a esclerose múltipla ou paraplegia, ansiedade, depressão, distúrbios do sono, psicose, distúrbios neurológicos e glaucoma, por exemplo (Whiting et al., 2015; Allan et al., 2018).

No cenário de algumas condições a administração de canabinoides apresenta evidências bastante razoáveis de melhorias. O CBD, fitocanabinoide já bem conhecido no meio terapêutico, é utilizado para o tratamento de distúrbios como epilepsia e convulsões, com aprovação de órgãos reguladores internacionais como o FDA (EUA). O mesmo órgão aprova a utilização de fármacos sintéticos para o tratamento de náusea, vômito e dor neuropática. A Nabilona, um análogo sintético do THC, tem ação antiemética e analgésica auxiliar, com efeitos positivos no manejo de sintomas de pacientes com câncer (Pagano et al., 2022).

De forma curiosa esse fármaco também tem sido investigado junto com outros em ensaios clínicos iniciais que exploram o tratamento de transtorno de uso de substâncias (TUS), como da própria *Cannabis* (Pagano et al., 2022; Connor et al., 2021). Trabalhos recentes têm levantado ainda o potencial dos canabinoides para tratamento de TUS de outras substâncias psicoativas como o álcool (Costa et al., 2026) e nicotina (Butler; Le Foll, 2020).

No âmbito do SNC, os canabinoides vem sendo explorados no contexto de tratamento de diversas outras condições neurológicas e doenças neurodegenerativas relevantes, como Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson e Esclerose Múltipla, esta última com alguns resultados encorajadores (Cristino et al., 2019; Pagano et al., 2022).

Condizente com a enorme complexidade e multiplicidade de alvos do SEC (Cristino et al., 2019), os estudos clínicos avançam ainda de forma limitada e com maior cautela, tendo em vista a possibilidade acentuada de efeitos adversos que caminha em paralelo ao uso principalmente dos compostos sintéticos. Porém, os

ensaios *in vitro* e *in vivo* progridem com desfechos bastante promissores, e ainda há muito a ser explorado na pesquisa endocanabinoide. Desta forma, o trabalho da comunidade científica renova constantemente a perspectiva dos CS como eventual meio robusto de auxílio à saúde da população mundial.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É inegável a contribuição da *Cannabis*, e a partir dela, dos CS, nos avanços globais da pesquisa científica. A utilização dos canabinoides sintéticos como ferramentas farmacológicas em estudos *in vitro* e *in vivo* de patologias segue acelerada – embora no caso das pesquisas clínicas a passos moderados e graduais.

Algumas das abordagens mais interessantes e intrigantes – que combinam com esse “status Janus” que permeia o universo *Cannabis* -, são os trabalhos que utilizam CS para modulação do SEC em contextos de busca por tratamentos mais eficazes para os TUS. Particularmente, os esforços das pesquisas envolvendo transtorno de uso de *Cannabis* e nicotina alcançam projeção e relevância bastante atual, tendo em vista a crescente e preocupante onda dos DEFs (Chung et al., 2025), principalmente na população jovem. Esses dispositivos representam uma das facetas mais atuais e preocupantes da utilização recreativa dos CS.

Enquanto drogas de abuso, os CS representam um dos maiores desafios contemporâneos de saúde e segurança pública, permeando diversos setores da sociedade e mobilizando constantemente diferentes instituições e órgãos regulamentadores nacionais e internacionais. Assim, são necessários esforços combinados em diferentes frentes: científica, acadêmica, forense, de segurança e principalmente de saúde e educação públicas, para combater e instruir a população sobre os riscos associados ao uso dessas substâncias.

Por fim, os CS se incluem no extenso rol de moléculas que, - como inúmeras outras na história da humanidade ao longo dos séculos -, oscilam entre o status de “benfeitor” e “vilão”. Nesse contexto, a informação e o conhecimento são as melhores e mais eficazes armas para equilibrar a balança e pendê-la para o lado correto.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, Andrew J.; BANISTER, Samuel D.; IRIZARRY, Lisandro; TRECKI, Justine; SCHWARTZ, Michael; GERONA, Roy. "Zombie" Outbreak Caused by the Synthetic Cannabinoid AMB-FUBINACA in New York. *The New England Journal of Medicine*, v. 376, n. 3, p. 290-292, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610300>.
- ALEXANDRE, João; CARMO, Helena; CARVALHO, Félix; SILVA, João Pedro. Synthetic cannabinoids and their impact on neurodevelopmental processes. *Addiction Biology*, v. 25, n. 2, e12824, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/adb.12824>.
- ALLAN, G. Michael; FINLEY, Caitlin R.; TON, Joey; PERRY, Danielle; RAMJI, Jamil; CRAWFORD, Karyn; LINDBLAD, Adrienne J.; KOROWNYK, Christina; KOLBER, Michael R. Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids: Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms. *Canadian Family Physician*, v. 64, n. 2, p. e78-e94, 2018.
- ALVES, Audrei; SPANIOL, Bárbara; LINDEN, Rafael. Canabinoides sintéticos: drogas de abuso emergentes. *Archives of Clinical Psychiatry, São Paulo*, v. 39, n. 4, p. 142-148, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0101-60832012000400005>.
- ALVES, Vera Lucia; GONÇALVES, João L.; AGUIAR, Joselin; TEIXEIRA, Helena M.; CÂMARA, José S. The synthetic cannabinoids phenomenon: from structure to toxicological properties. A review. *Critical Reviews in Toxicology*, v. 50, n. 5, p. 359-382, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1762539>.
- ALZU'BI, Ayman; ALMAHASNEH, Fatimah; KHASAWNEH, Ramada; ABU-EL-RUB, Ejla; BAKER, Worood B.; AL-ZOUBI, Raed M. The synthetic cannabinoids menace: a review of health risks and toxicity. *European Journal of Medical Research*, v. 29, n. 1, p. 49, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01443-6>.
- APPENDINO, Giovanni. The early history of cannabinoid research. *Rendiconti Lincei. Scienze Fisiche e Naturali*, v. 31, p. 919-929, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12210-020-00956-0>.
- BROWN, Timothy. M.; BROTHIE, Jonathan. M.; FITZJOHN, Stephen. M. Cannabinoids decrease corticostriatal synaptic transmission via an effect on glutamate uptake. *The Journal of Neuroscience*, v. 23, n. 35, p. 11073-11077, 2003.
- BUTLER, Kevin; LE FOLL, Bernard. Novel therapeutic and drug development strategies for tobacco use disorder: endocannabinoid modulation. *Expert Opinion on Drug Discovery*, v. 15, n. 9, p. 1065-1080, sep. 2020.
- CASTELLANOS, Daniel; GRALNIK, Leonard M. Synthetic cannabinoids 2015: an update for pediatricians in clinical practice. *World Journal of Clinical Pediatrics*, v. 5, n. 1, p. 16-24, 2016. DOI: <https://dx.doi.org/10.5409/wjcp.v5.i1.16>
- CHUNG, Jack; LIM, Carmen; STJEPANOVIĆ, Daniel; HALL, Wayne; CONNOR, Jason; CHAN, Gary. Adolescent Cannabis Vaping Trends (2021-2023): Delta-9-Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol, and Synthetic Cannabinoids. *American Journal of Preventive Medicine*, v. 69, p. 107655, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2025.107655>.
- COHEN, Koby; ROSENZWEIG, Shiri; ROSCA, Paola; PINHASOV, Albert; WEIZMAN, Abraham; WEINSTEIN, Aviv. Personality Traits and Psychotic Proneness Among Chronic Synthetic Cannabinoid Users. *Frontiers in Psychiatry*, [s. l.], v. 11, art. 355, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00355>.
- CONNOR, Jason P.; STJEPANOVIĆ, Daniel; LE FOLL, Bernard; HOCH, Eva; BUDNEY, Alan J.; HALL, Wayne D. Cannabis use and cannabis use disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, [s. l.], v. 7, n. 1, art. 16, p. 1-24, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00247-4>.
- COSTA, Gabriel P. A.; CEREZO-MATIAS, Mayte A.; FUNARO, Melissa C.; BAGDAS, Deniz; KAYE, Alfred; KRYSTAL, John; PETRAKIS, Ismene; DE AQUINO, João. P. Modulating the endocannabinoid system in alcohol use disorder: A translational systematic review and meta-analysis of preclinical and human studies. *Molecular Psychiatry*, v. 31, n. 7, p. 3849-3871, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41380-026-03523-5>.
- CENTRO DE ESTUDOS SOBRE DROGAS E DESENVOLVIMENTO SOCIAL COMUNITÁRIO (CDESC). Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC), Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), Ministério da Justiça e Segurança Pública, BRASIL. Canabinoides sintéticos: estratégias globais de prevenção e ação. Brasília, DF: Governo Federal, mar 2024. 59 p.: il. Color. ISBN digital: 978-65-87762-50-0
- CRISTINO, Luigia; BISOGNO, Tiziana; DI MARZO, Vincenzo. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 9-29,

2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0284-z>.

DA CUNHA, Kelly F.; OLIVEIRA, Karina D.; CARDOSO, Marília S.; ARANTES, Ana Carolina F.; COSER, Pedro Henrique P.; LIMA, Lucas N.; MALUF, Ana Cristhina S.; COMIS, Maria Angélica C.; HUESTIS, Marilyn A.;

COSTA, José Luiz. Prevalence of new psychoactive substances (NPS) in Brazil based on oral fluid analysis of samples collected at electronic music festivals and parties. *Drug and Alcohol Dependence*, v. 227, p. 108962, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108962>.

DE OLIVEIRA, Mariana Campello; VIDES, Mariana C.; LASSI, Dângela Layne S.; TORALES, Julio; VENTRIGLIO, Antonio; BOMBANA, Henrique S.; LEYTON, Vilma; PÉRICO, Cintia de A.M.; NEGRÃO, André B.; MALBERGIER, André; CASTALDELLI-MAIA, João Maurício. Toxicity of Synthetic Cannabinoids in K2/Spice: A Systematic Review. *Brain Sciences*, v. 13, n. 7, p. 990, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci13070990>.

DEVANE, William A.; DYSARZ, Frank A., 3rd; JOHNSON, M. R.; MELVIN, Lawrence S.; HOWLETT, Allyn C. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology*, [s. l.], v. 34, n. 5, p. 605-613, nov. 1988.

DI MARZO, Vincenzo. A brief history of cannabinoid and endocannabinoid pharmacology as inspired by the work of British scientists. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 27, n. 3, p. 134-140, 2006.

EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION. Understanding the Spice phenomenon: Action on new drugs briefing paper. Lisboa: EMCDDA, 2009. Disponível em: <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index78154EN.html>.

FILIPUIC, Silviu-Iulian; SOLCAN, Carmen; TAMBA, Bogdan-Ioan; FILIPUIC, Leontina-Elena; BILD, Veronica; ABABEI, Daniela-Carmen; STANCIU, Gabriela-Dumitrita; GOGU, Maria-Raluca; URITU, Cristina-Mariana; FOIA, Cezar I.; BILD, Walther. Acute Toxicity of Three Synthetic Cannabinoids: First In Vivo Preclinical Study. *Molecules*, v. 31, n. 13, p. 2365, 2026. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules31132365>.

FRANKLIN, Jade. M.; CARRASCO, Gonzalo. A. Cannabinoid-induced enhanced interaction and protein levels of serotonin 5-HT_{2A} and dopamine D₂ receptors

in rat prefrontal cortex. *Journal of Psychopharmacology*, v. 26, n. 10, p. 1333-1347, 2012.

HERKENHAM, Miles; LYNN, Allison B.; LITTLE, Michael D.; JOHNSON, Maurice Ross; MELVIN, Lawrence S.; DE COSTA, Brian R.; RICE, Kenner C. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 87, n. 5, p. 1932-1936, 1990. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.87.5.1932>.

HOFFMAN, Alexander F.; LYCAS, Matthew D.; KACZMARZYK, Jakub R.; SPIVAK, Charles E.; BAUMANN, Michael H.; LUPICA, Carl R. Disruption of hippocampal synaptic transmission and long-term potentiation by psychoactive synthetic cannabinoid 'Spice' compounds: comparison with Δ⁹-tetrahydrocannabinol. *Addiction Biology*, v. 22, n. 2, p. 390-399, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/adb.12334>.

IRIE, Tomohiko; KIKURA-HANAJIRI, Ruri; USAMI, Makoto; UCHIYAMA, Nahoko; GODA, Yukihiro; SEKINO, Yuko. MAM-2201, a synthetic cannabinoid drug of abuse, suppresses the synaptic input to cerebellar Purkinje cells via activation of presynaptic CB₁ receptors. *Neuropharmacology*, v. 95, p. 479-491, 2015.

IZQUIERDO-LUENGO, Cristina; PONCE-RENILLA, María; TEN-BLANCO, Marc; ARNANZ, Maria. A.; TOLÓN, Rosa. M.; PEREDA-PÉREZ, Inmaculada; BERRENDERO, Fernando. Long-term consequences of adolescent exposure to the synthetic cannabinoid AB-FUBINACA in male and female mice. *iScience*, [s. l.], v. 28, n. 2, eletrônico 111857, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2025.111857>.

KATZ, Kenneth; LEONETTI, Adam; BAILEY, Blake; SURMAITIS, Ryan; EUSTICE, Eric R.; KACINKO, Sherri; WHEATLEY, Scott. Case Series of Synthetic Cannabinoid Intoxication from One Toxicology Center. *Western Journal of Emergency Medicine*, v. 17, n. 3, p. 290-294, 2016.

KHAN, Salman; BAEK, Minseo; JANG, Jeong-Hoon; MYEONG, In-Soo. In vivo evaluation of synthetic cannabinoid JWH-018 derivatives as potential new psychoactive substances. *Scientific Reports*, v. 16, p. 21528, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-026-51639-z>.

KOUROUNI, Ismini; MOURAD, Bashar; KHOULI, Hassan; SHAPIRO, Janet M.; MATHEW, Joseph P. Critical Illness Secondary to Synthetic Cannabinoid

Ingestion. *JAMA Network Open*, v. 3, n. 7, p. e208516, 2020.

LEFEVER, Timothy W.; MARUSICH, Julie A.; THOMAS, Brian F.; BARRUS, Daniel G.; PEIPER, Nicholas C.; KEVIN, Richard C.; WILEY, Jenny L. Vaping Synthetic Cannabinoids: A Novel Preclinical Model of E-Cigarette Use in Mice. *Substance Abuse: Research and Treatment*, v.11, p. 1178221817701739, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1177/1178221817701739>.

LUETHI, Dino; LIECHTI, Matthias E. Designer drugs: mechanism of action and adverse effects. *Archives of Toxicology*, v. 94, n. 4, p. 1085-1133, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02693-7>.

MACCALLUM, Caroline A.; LO, Lindsay A.; PISTAWKA, Carly A.; CHRISTIANSEN, April; BOIVIN, Michael. Cannabis vaporisation: Understanding products, devices and risks. *Drug and Alcohol Review*, v. 43, n. 3, p. 732-745, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/dar.13800>.

MARINHO, Pablo Alves; SOUZA, Vitória Stefanny Lima e; VIEIRA, Ana Daniela Coutinho; GONÇALVES, Amanda de Castro Sousa; SOUZA, Ana Carolina de Oliveira. Novas substâncias psicoativas: um desafio para a segurança pública no Brasil. *Avante: Revista Acadêmica da Polícia de Minas Gerais, Belo Horizonte*, v. 1, n. 9, 2025. DOI: <https://doi.org/10.70365/2764-0779.2025.156>.

MECHOULAM, Raphael; LANDER, Nanna; BREUER, Aviva.; ZAHALKA, Jamal. Synthesis of the individual, pharmacologically distinct, enantiomers of a tetrahydrocannabinol derivative. *Tetrahedron: Asymmetry*, v. 1, n. 5, p. 315-318, 1990.

NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE (NASEM). The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington (DC): National Academies Press, 2017. DOI: <https://doi.org/10.17226/24625>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK423845/>.

OLESON, Erik B.; CHEER, Joseph F. A brain on cannabinoids: the role of dopamine release in reward seeking. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 2, n. 8, a012229, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012229>.

OLIVEIRA, Adriana S. de; ANTONIO, Ananda S.; BHERING, Cecília A.; WURZLER, Gleicielle T.; ALMEIDA, Fernando. G. de; CARVALHOSA, Diego. R.

Chemical Profile of Drug Infused Papers Seized in Rio de Janeiro (Brazil) Prisons During the COVID-19 Lockdown. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v.35, n.6, e-20230189, 2024. DOI: in rat prefrontal cortex. *Journal of Psychopharmacology*, v. 26, n. 10, p. 1333-1347, 2012.

OSSATO, Andrea; UCCELLI, Licia.; BILEL, S Sabrine; CANAZZA, Isabella; DI DOMENICO, Giovanni.; PASQUALI, Micol; PUPILLO, Gaia; DE LUCA, Maria A.; BOSCHI, Alessandra; VINCENZI, Fabrizio; RIMONDO, Claudia; BEGGIATO, Sarah; FERRARO, Luca; VARANI, Katia; BOREA, Pier A.; SERPELLONI, Giovanni; DE-GIORGIO, Fabio; MARTI, Matteo. Psychostimulant Effect of the Synthetic Cannabinoid JWH-018 and AKB48: Behavioral, Neurochemical, and Dopamine Transporter Scan Imaging Studies in Mice. **Frontiers in Psychiatry**, v. 8, p. 130, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00130>.

PAGANO, Cristina; NAVARRA, Giovanna; COPPOLA, Laura; AVILIA, Giorgio; BIFULCO, Maurizio; LAEZZA, Chiara. Cannabinoids: Therapeutic Use in Clinical Practice. **International Journal of Molecular Sciences**, v.23, n.6, p.3344, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23063344>.

PAPASEIT, Esther; PÉREZ-MAÑÁ, Clara; PÉREZ-ACEVEDO, Ana Pilar; HLADUN, Olga; TÓRRES-MORENO, M. Carmen; MUGA, Robert; TORRENS, Marta; FARRÉ, Magí. Cannabinoids: from pot to lab. **International Journal of Medical Sciences**, v. 15, n. 12, p. 1286-1295, 2018. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijms.27087>.

PAPSUN, Donna M.; KROTULSKI, Alex J.; WALTON, Sara E.; LOGAN, Barry K. **Synthetic Cannabinoid Detections Surge Among Fatal Overdoses of Inmates in Jails & Correctional Facilities**. Willow Grove: Center for Forensic Science Research and Education, 2026.

PATEL, Monica; MANNING, Jamie J.; FINLAY, David B.; JAVITCH, Jonathan A.; BANISTER, Samuel D.; GRIMSEY, Natasha L.; GLASS, Michelle. Signalling profiles of a structurally diverse panel of synthetic cannabinoid receptor agonists. **Biochemical Pharmacology**, v. 175, p. 113871, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113871>.

POTTS, Anna J.; CANO, Céline; THOMAS, Simon H. L.; HILL, Stephanie L. Synthetic cannabinoid receptor agonists: classification and nomenclature. **Clinical Toxicology**, [s. l.], v. 58, n. 2, p. 82-98, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1661425>.

REN, Meng; TANG, Zihua; WU, Xinhua; SPENGLER, Robert; JIANG, Hongen; YANG, Yimin; BOIVIN, Nicole. The origins of cannabis smoking: Chemical residue evidence from the first millennium BCE in the Pamirs. *Science Advances*, v. 5, n. 6, eaaw1391, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaw1391>.

RODRIGUES, Taís B.; SOUZA, Monica P.; DE MELO BARBOSA, Lilian; DE CARVALHO PONCE, Júlio.; JÚNIOR, Luiz F. N.; YONAMINE, Maurício; COSTA, Jose Luiz. Synthetic cannabinoid receptor agonists profile in infused papers seized in Brazilian prisons. *Forensic Toxicology*, v. 40, n. 1, p. 119-124, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11419-021-00586-7>.

ROQUE-BRAVO, Rita; SILVA, Rafaela Sofia; MALHEIRO, Rui F.; CARMO, Helena; CARVALHO, Félix; SILVA, Diana Dias da; SILVA, João Pedro. Synthetic Cannabinoids: A Pharmacological and Toxicological Overview. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, [s. l.], v. 63, p. 187-209, jan. 2023. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-031122-113758.

SACHDEV, Shivani; VEMURI, Kiran; BANISTER, Samuel D.; LONGWORTH, Mitchell; KASSIOU, Michael; SANTIAGO, Marina.; MAKRIYANNIS, A; CONNOR, Mark. In vitro determination of the efficacy of illicit synthetic cannabinoids at CB1 receptors. *British Journal of Pharmacology*, v. 176, n. 24, p. 4653-4665, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.14829>.

SÃO PAULO (Município). Secretaria Municipal da Saúde. Relatório Epidemiológico: Casos suspeitos de Intoxicação Exógena por Canabinoides Sintéticos — Ano 2025. São Paulo: SMS, 2026. Disponível em: <https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/>.

SUBSISTEMA DE ALERTA RÁPIDO SOBRE DROGAS (SAR). 5º Informe do Subsistema de Alerta Rápido sobre Drogas (SAR): Canabinoides sintéticos: dados sobre a oferta, demanda e desafios no Brasil. Brasília: Ministério da Fazenda; Ministério da Saúde; Ministério da Justiça e Segurança Pública; CdE; UNODC; PNUD, jul. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/mj/pt-br/assuntos/sua-protecao/politicas-sobre-drogas/obid/sistema-de-alerta-rapido-sobre-drogas-sar>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE TOXICOLOGIA (SBTox). Manifesto sobre Canabinoides Sintéticos. São Paulo: SBTox, 2023. Disponível em: <https://sbtox.org/nao-existe-maconha-sintetica/>.

TEIXEIRA, Helena Maria. Phytocannabinoids and synthetic cannabinoids: from recreational consumption to potential therapeutic use - a review. *Frontiers in Toxicology*, v. 6, p. 1495547, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3389/ftox.2024.1495547>.

UCHIYAMA, Nahoko; KIKURA-HANAJIRI, Ruri; KAWAHARA, Noriaki; HAISHIMA, Yuji; GODA, Yukihiko. Identification of a cannabinoid analog as a new type of designer drug in a herbal product. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, v. 57, n. 4, p. 439-441, 2009. UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). Early Warning Advisory on NPS, Data Visualisations - Public. Available at: <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS/DataVisualisation> s. 2026a.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). Early Warning Advisory on NPS, Legal Responses - Public. Available at: <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS/LegalResponses>. 2026b.

WHITING, Penny F.; WOLFF, Robert F.; DESHPANDE, Sohan; DI NISIO, Marcello; DUFFY, Steven; HERNANDEZ, Adrian V.; KEURENTJES, J. Christiaan; LANG, Shona; MISSO, Kate; RYDER, Steve; SCHMIDLKOFER, Simone; WESTWOOD, Marie; KLEIJNEN, Jos. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, v. 313, n. 24, p. 2456-2473, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6358>.

WILEY, Jenny L.; MARUSICH, Julie A.; HUFFMAN, John W.; BALSTER, Robert L.; THOMAS, Brian F. Hijacking of Basic Research: The Case of Synthetic Cannabinoids. *Methods Report (RTI Press)*, v. 2011, p. 17971, 2011. DOI: <https://doi.org/10.3768/rtipress.2011.op.0007.1111>.

WINSTOCK, Adam R.; BARRATT, Monica J. Synthetic cannabis: a comparison of patterns of use and effect profile with natural cannabis in a large global sample. *Drug and Alcohol Dependence*, v. 131, n. 1-2, p. 106-111, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.12.011>.

YANO, Hideaki; ADHIKARI, Prisin; NAING, Sandi; HOFFMAN, Amy F.; BAUMANN, Michael H.; LUPICA, Carl R.; SHI, Lei. Positive allosteric modulation of the 5-HT1A receptor by indole-based synthetic cannabinoids abused by humans. *ACS Chemical Neuroscience*, v. 11, n. 10, p. 1400-1405, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00034/>

YANO, Hideaki; CHITSAZI, Rezvan; LUCAJ, Christopher; TRAN, Phuong; HOFFMAN, Alexander F.; BAUMANN, Michael H.; LUPICA, Carl R.; SHI, Lei. Subtle Structural Modification of a Synthetic Cannabinoid Receptor Agonist Drastically Increases its Efficacy at the CB1 Receptor. *ACS Chemical Neuroscience*, v. 14, n. 21, p. 3928-3940, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.3c00530>.

YOGANATHAN, Pruntha; CLARIDGE, Hugh; CHESTER, Lucy; ENGLUND, Amir; KALK, Nicola J.; COPELAND, Caroline S. Synthetic Cannabinoid-Related Deaths in England, 2012–2019. *Cannabis and Cannabinoid Research*, v. 7, n. 4, p. 516-525, 2022.

ZOU, Shenglong; KUMAR, Ujendra. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 19, n. 3, p. 833, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19030833>.

ZUARDI, Antonio Waldo. History of cannabis as a medicine: a review. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v.28, n.2, p.153-157,2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1516-44462006000200015>.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Os autores deste artigo declaram não possuir conflitos de interesse de ordem pessoal, financeira, comercial, política ou acadêmica, relacionados a produção e elaboração dos conteúdos e pesquisas de sua autoria, aqui apresentados.

AUTORES

1 Mestre em Ciências Biológicas modalidade (Biofísica), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

2 Doutor em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

3 Doutora em Biofísica, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Professora Titular, Universidade Federal Fluminense (UFF).

Artigo aceito em 12 de outubro de 2026.

GLOSSÁRIO

Agonistas: uma molécula que se liga a um receptor do organismo e o ativa, gerando uma resposta biológica. Um agonista total induz uma resposta máxima do receptor.

DEF: Dispositivo Eletrônico para Fumar, são aparelhos que funcionam com bateria ou eletricidade e produzem uma emissão (vapor ou aerossol) que imita o ato de fumar. Ex.: cigarros eletrônicos, vapes, pods e vaporizadores.

“Designer drugs”: drogas sintéticas, projetadas.

EVALI: do inglês “E-cigarette, or Vaping, product use—Associated Lung Injury”, lesão pulmonar associada ao uso de DEFs.

FDA: do inglês Food and Drug Administration, órgão regulatório dos Estados Unidos da América (EUA).

LSD (dietilamida do ácido lisérgico): substância alucinógena sintética geralmente utilizada na forma de selos.

MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine): substância sintética com propriedades estimulantes geralmente encontrada em comprimidos chamados de “ecstasy” ou “bala”.

Transtorno de uso de substâncias (TUS): transtorno mental e comportamental que se desenvolve pelo consumo repetido de substâncias psicoativas, caracterizado por forte padrão de perda de controle e priorização do uso (Organização Mundial da Saúde - OMS).