UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

CAIO RICARDO DOS SANTOS

MATHEUS ANTÔNIO BATISTA DE SANTANA

UMA REVISÃO DE ESCOPO DAS EVIDÊNCIAS SOBRE MECANISMOS DE TOXICIDADE DO CANABINOIDE SINTÉTICO JWH-018, EFEITOS ADVERSOS E RISCO À SAÚDE PÚBLICA

SÃO CRISTÓVÃO-SE

2026

CAIO RICARDO DOS SANTOS
MATHEUS ANTÔNIO BATISTA DE SANTANA

UMA REVISÃO DE ESCOPO DAS EVIDÊNCIAS SOBRE MECANISMOS DE TOXICIDADE DO CANABINOIDE SINTÉTICO JWH-018, EFEITOS ADVERSOS E RISCO À SAÚDE PÚBLICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial à obtenção de colação de grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Giuliano Di Pietro

SÃO CRISTÓVÃO-SE
2026

CAIO RICARDO DOS SANTOS
MATHEUS ANTÔNIO BATISTA DE SANTANA

UMA REVISÃO DE ESCOPO DAS EVIDÊNCIAS SOBRE MECANISMOS DE TOXICIDADE DO CANABINOIDE SINTÉTICO JWH-018, EFEITOS ADVERSOS E RISCO À SAÚDE PÚBLICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial à obtenção de colação de grau de Bacharel em Farmácia.

São Cristóvão, 14 de 08 de 2026.

BANCA EXAMINADORA

_____

Orientador: Prof. Dr. Giuliano Di Pietro
Universidade Federal de Sergipe

_____

1º Examinadora: Prof.ª Dra. Eloisa Portugal Barros Silva Soares de Souza
Universidade Estadual de Feira de Santana

_____

2ª Examinadora: Dra. Luana de Menezes de Souza
Universidade Federal de Sergipe

São Cristóvão, 14 de 08 de 2026.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus por ter nos dado a oportunidade de fazer esta graduação, agradecemos aos nossos pais por ter nos ajudado e dado todo apoio para chegar até aqui, a todos que contribuíram diretamente ou indiretamente e ao nosso orientador Dr. Giuliano Di Pietro por ter dado todo amparo para realizar este trabalho. Ass. Caio e Matheus.

Agradeço primeiramente aos professores deste curso, que com paciência, maestria e dedicação compartilharam seus conhecimentos e nos guiaram não apenas na construção deste trabalho, mas em toda a nossa trajetória acadêmica. Aos meus colegas de turmas que passei e principalmente ao grupo que formamos o meu muito obrigado pelo companheirismo, pelas discussões enriquecedoras e pelo apoio mútuo nos momentos de maior pressão; as conexões que criamos transformaram a jornada acadêmica em uma experiência muito mais leve e significativa.

Um agradecimento profundamente especial vai para o meu parceiro de projeto. Esta conquista é o reflexo direto da nossa sinergia e esforço compartilhado, do respeito mútuo e da confiança que depositamos um no outro desde o primeiro dia. Dividir os desafios e as vitórias desta pesquisa com alguém tão dedicado tornou este resultado possível e infinitamente mais recompensador. Obrigado pela parceria incansável e pela amizade.

Matheus Antônio Batista de Santana

Aos meus pais, Jose Ricardo e Solange Costa, que são o alicerce de tudo o que sou. Obrigado pelo amor incondicional, pelos sacrifícios invisíveis e por acreditarem no meu potencial mesmo nos dias mais exaustivos desta graduação. Esta conquista é, acima de tudo, o reflexo do apoio de vocês.

À minha irmã, Soani Agnes dos Santos, e aos meus parentes, que estiveram ao meu lado oferecendo suporte, ouvindo meus desabafos sobre a rotina acadêmica e celebrando cada pequena vitória ao longo desses cinco anos.

Aos meus queridos colegas de curso, companheiros de laboratório e de madrugadas de estudo. A jornada não teria a mesma cor sem a parceria de vocês e, especialmente, sem as nossas indispensáveis pausas — as diversas vezes em que nos reuníamos para comprar aquele café, jogar conversa fora e confraternizar foram o verdadeiro combustível para aliviar a tensão e tornar os desafios da faculdade muito mais leves.

Caio Ricardo Dos Santos

Por fim, deixamos a reflexão que ecoa a essência da busca pelo conhecimento e da resiliência diante dos desafios:

"Esta é uma obra de ficção, dedicada a ninguém..."

— Charles Bukowski (Cartas na Rua)

RESUMO

Introdução: As novas substâncias psicoativas (NSPs) constituem um importante problema de saúde pública devido à rápida expansão de compostos sintéticos desenvolvidos para reproduzir os efeitos de drogas tradicionais. Entre elas, destaca-se o canabinoide sintético JWH-018, amplamente encontrado em produtos comercializados como “Spice” ou “K2”, associado a intoxicações graves e efeitos tóxicos superiores aos observados com a cannabis natural. **Objetivo**: Mapear e sintetizar as evidências científicas disponíveis sobre os mecanismos de toxicidade, efeitos adversos e impactos em saúde pública relacionados à exposição ao canabinoide sintético JWH-018. **Metodologia**: Foi realizada uma revisão de escopo, de caráter descritivo e exploratório, conduzida conforme as recomendações do Joanna Briggs Institute (JBI) e da diretriz PRISMA-ScR. A busca bibliográfica foi realizada na base PubMed (MEDLINE), complementada por estratégias adaptadas para outras bases, incluindo estudos publicados entre 2022 e 2026. Foram incluídos artigos originais, revisões e relatos de caso relacionados ao JWH-018 e seus efeitos toxicológicos. **Resultados**: As evidências demonstraram que o JWH-018 atua como agonista total dos receptores canabinoides CB1, apresentando maior potência farmacológica que o Δ9-tetraidrocanabinol (THC). Sua elevada afinidade pelos receptores canabinoides promove alterações neuroquímicas associadas a neurotoxicidade, convulsões, déficits cognitivos, episódios psicóticos, ansiedade, agressividade e potencial de dependência. Além disso, foram observados efeitos cardiovasculares importantes, incluindo arritmias, alterações hemodinâmicas, lesão miocárdica e risco aumentado de eventos isquêmicos. O metabolismo hepático, mediado principalmente pela enzima CYP2C9, gera metabólitos biologicamente ativos capazes de prolongar os efeitos tóxicos e aumentar a variabilidade clínica entre indivíduos. Também foram identificados impactos significativos na saúde pública, como aumento das intoxicações agudas, dificuldades diagnósticas, limitações na vigilância epidemiológica e desafios regulatórios decorrentes da constante introdução de novos análogos sintéticos. **Conclusão**: O JWH-018 apresenta perfil toxicológico complexo e significativamente mais grave que o da cannabis natural, representando uma ameaça relevante à saúde pública. Seus efeitos neurotóxicos, psiquiátricos e cardiovasculares, associados à formação de metabólitos ativos e à dificuldade de monitoramento laboratorial, reforçam a necessidade de ampliar as pesquisas toxicológicas, fortalecer a vigilância epidemiológica e desenvolver estratégias regulatórias e preventivas mais eficazes para o enfrentamento dos riscos relacionados aos canabinoides sintéticos.

Palavras-Chave: Canabinoides sintéticos; JWH-018; Toxicidade.

ABSTRACT

Introduction: New psychoactive substances (NPS) constitute a major public health problem due to the rapid expansion of synthetic compounds developed to mimic the effects of traditional drugs. Among these, the synthetic cannabinoid JWH-018 stands out; it is widely found in products marketed as "Spice" or "K2" and is associated with severe intoxications and toxic effects superior to those observed with natural cannabis. Objective: To map and synthesize the available scientific evidence on the mechanisms of toxicity, adverse effects, and public health impacts related to exposure to the synthetic cannabinoid JWH-018. **Methodology**: A scoping review of a descriptive and exploratory nature was conducted in accordance with the recommendations of the Joanna Briggs Institute (JBI) and the PRISMA-ScR guidelines. The bibliographical search was performed in the PubMed (MEDLINE) database, complemented by strategies adapted for other databases, including studies published between 2022 and 2026. Original articles, reviews, and case reports related to JWH-018 and its toxicological effects were included. **Results**: The evidence demonstrated that JWH-018 acts as a full agonist of CB1 cannabinoid receptors, presenting greater pharmacological potency than Δ9-tetrahydrocannabinol (THC). Its high affinity for cannabinoid receptors promotes neurochemical alterations associated with neurotoxicity, seizures, cognitive deficits, psychotic episodes, anxiety, aggressiveness, and dependence potential. Furthermore, significant cardiovascular effects were observed, including arrhythmias, hemodynamic changes, myocardial injury, and an increased risk of ischemic events. Hepatic metabolism, mediated primarily by the CYP2C9 enzyme, generates biologically active metabolites capable of prolonging toxic effects and increasing clinical variability among individuals. Significant impacts on public health were also identified, such as an increase in acute intoxications, diagnostic difficulties, limitations in epidemiological surveillance, and regulatory challenges arising from the constant introduction of new synthetic analogs. **Conclusion**: JWH-018 presents a complex toxicological profile that is significantly more severe than that of natural cannabis, representing a relevant threat to public health. Its neurotoxic, psychiatric, and cardiovascular effects, associated with the formation of active metabolites and the difficulty of laboratory monitoring, reinforce the need to expand toxicological research, strengthen epidemiological surveillance, and develop more effective regulatory and preventive strategies to address the risks related to synthetic cannabinoids.

Keywords: Synthetic cannabinoids; JWH-018; Toxicity..

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas químicas dos canabinoides sintéticos e do THC 14
Figura 2. Mecanismos de ação e sinalização celular de canabinoides via receptores acoplados à proteína G e canais iônicos..... 16
Figura 3. Estrutura molecular do JWH-018. A estrutura geral dos compostos canabinoides sintéticos pode ser descrita em quatro blocos de construção: núcleo em azul, cauda em verde, ligante em laranja e grupo ligado em vermelho. 20
Figura 4. Rota metabólica proposta para o JWH-018 em microssomas hepáticos humanos... 23
Figura 5. Estruturas químicas de JWH-018 (Fig. 5a), 4F-ABUTINACA (Fig. 5b) e SDB-005 (Fig. 5c). 28
Figura 6. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos (PRISMA-ScR)..... 34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estrutura do acrônimo PCC 31
Tabela 2. Caracterização metodológica e escopo dos estudos incluídos sobre o JWH-018 37
Tabela 3. Síntese dos mecanismos de toxicidade, efeitos adversos e achados estratégicos do JWH-018 39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- 2-AG: 2-araquidonoilglicerol (ligante endógeno/endocanabinoide)
- AEA: Anandamida (ligante endógeno/endocanabinoide)
- AM-251 / AM-694: Códigos alfanuméricos de compostos químicos/canabinoides sintéticos específicos utilizados em pesquisas farmacológicas
- CB1: Receptor canabinoide do tipo 1
- CB2: Receptor canabinoide do tipo 2
- CYP2C9 / CYP3A4: Isoformas/enzimas do citocromo P450
- CYP450: Citocromo P450 (sistema enzimático microssomal hepático)
- DNA: Ácido desoxirribonucleico
- ECG: Eletrocardiograma / Parâmetros eletrocardiográficos
- EEG: Eletroencefalografia / Eletroencefalograma
- EMCDDA: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (Centro Europeu de Monitorização das Drogas e da Toxicodependência)
- EU EWS: European Union Early Warning System (Sistema de Alerta Rápido da União Europeia)
- FAAH: Enzima hidrolase de amidas de ácidos graxos
- GABA: Ácido gama-aminobutírico (neurotransmissor inibitório)
- GC-MS: Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
- 5-HT2A: Receptor serotoninérgico do subtipo 2A
- IR: Espectroscopia de infravermelho
- JBI: Joanna Briggs Institute
- JWH-018 / JWH-019 / JWH-073 / JWH-122 / JWH-210: Códigos de canabinoides sintéticos baseados nas iniciais do químico John W. Huffman
- LC-MS: Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas LTP: Potenciação de longa duração (Long-Term Potentiation — mecanismo de plasticidade sináptica)
- MAGL: Enzima monoacilglicerol lipase
- MDA: Malondialdeído (biomarcador de estresse oxidativo)
- NSPs: Novas Substâncias Psicoativas
- PCC: Acrônimo metodológico para População, Conceito e Contexto
- PRISMA-ScR: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – Extension for Scoping Reviews (Diretriz metodológica para revisões de escopo)
- RMN: Ressonância magnética nuclear
- ROS: Espécies reativas de oxigênio (Reactive Oxygen Species)
- SH-SY5Y: Linhagem celular de neuroblastoma humano utilizada em ensaios laboratoriais
- SNC: Sistema Nervoso Central
- THC:Δ9-tetraidrocanabinol (principal componente psicoativo da planta cannabis)
- UNODC: Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (United Nations Office on Drugs and Crime)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 10
2. REVISÃO DA LITERATURA 11
2.1 NOVAS SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS (NSPS). 11
2.2 CANABINOIDES SINTÉTICOS. 13
2.3 SISTEMA ENDOCANABINOIDE E MECANISMO DE AÇÃO DOS CANABINOIDES SINTÉTICOS 16
2.4 CANABINOIDE SINTÉTICO JWH-018. 19
2.5 METABOLISMO E FARMACOCINÉTICA DO JWH-018. 22
2.5.1 METABOLISMO HEPÁTICO 30
2.5.2 ENZIMAS DO CITOCROMO P450 (CYP450). 30
2.5.3 FORMAÇÃO DE METABÓLITOS ATIVOS 30
2.5.4 FARMACOCINÉTICA E MEIA-VIDA. 30
2.5.5 IMPLICAÇÕES TOXICOLÓGICAS DO METABOLISMO. 30
2.6 TOXICIDADE E EFEITOS ADVERSOS DOS CANABINOIDES SINTÉTICOS 25
2.6.1 NEUROTOXICIDADE. 25
2.6.2 EFEITOS PSIQUIÁTRICOS 26
2.6.3 TOXICIDADE CARDIOVASCULAR. 26
2.6.4 OUTROS EFEITOS SISTÊMICOS 27
2.7 IMPACTOS EM SAÚDE PÚBLICA. 27
2.7.1 EMERGÊNCIA TOXICOLÓGICA E AUMENTO DAS INTOXICAÇÕES. 27
2.7.2 PREJUÍZOS COGNITIVOS, PSICOMOTORES E PSICOSE 28
2.7.3 DESAFIOS REGULATÓRIOS E VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. 29
2.7.4 PERSPECTIVAS E LIMITAÇÕES DAS ESTRATÉGIAS ATUAIS. 30
3. OBJETIVOS 30
3.1 OBJETIVO GERAL 30
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 30
4. METODOLOGIA 31
4.1 PERGUNTA DE PESQUISA 31
4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE 30
4.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA. 30
4.4 SELEÇÃO DE ESTUDOS. 30
4.5 EXTRAÇÃO E SÍNTESE DE DADOS. 30
5. RESULTADOS 33

6. DISCUSSÃO..... 35
6.1 CARACTERIZAÇÃO GERAL DOS ESTUDOS INCLUÍDOS 35
6.2 MECANISMOS TOXICOLÓGICOS E PERFIS FARMACODINÂMICOS DO JWH-018..... 41
6.3 ASPECTOS TOXICOCINÉTICOS E BIOTRANSFORMAÇÃO: O PAPEL DOS METABÓLITOS E VARIABILIDADE GENÉTICA. 42
6.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, EFEITOS ADVERSOS SISTÊMICOS E RISCOS À SAÚDE PÚBLICA. 43
7. CONCLUSÃO. 46
REFERÊNCIAS 48

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o consumo de substâncias psicoativas tem se consolidado como um importante desafio para os sistemas de saúde pública em todo o mundo. Entre essas substâncias, destaca-se o surgimento das chamadas novas substâncias psicoativas (NSPs), definidas pelo Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime como compostos de origem natural ou sintética que não se encontram sob controle internacional, mas que podem representar riscos significativos à saúde pública (UNODC, 2023). Essas substâncias são frequentemente desenvolvidas com o objetivo de mimetizar os efeitos de drogas já conhecidas, ao mesmo tempo em que buscam contornar a legislação vigente (Andrews et al., 2023) .

Dentro desse grupo, os canabinoides sintéticos destacam-se como uma das classes mais difundidas e problemáticas. Esses compostos foram inicialmente desenvolvidos em pesquisas farmacológicas para investigar o funcionamento do sistema endocanabinoide, especialmente os receptores canabinoides do tipo 1 (CB1) e do tipo 2 (CB2). No entanto, diversos desses compostos passaram a ser comercializados ilegalmente em produtos conhecidos como Spice ou K2, sendo utilizados de forma recreativa por produzirem efeitos semelhantes aos das drogas psicoestimulantes. (Luo *et al.*, 2025; Wang *et al.*, 2025).

Entre os diversos canabinoides sintéticos descritos na literatura, o JWH-018 destaca-se como um dos primeiros e mais amplamente estudados compostos dessa classe. Desenvolvido originalmente pelo químico John W. Huffman, esse composto apresenta elevada afinidade pelos receptores CB1, podendo atuar como agonista pleno, diferentemente do Δ9-tetraidrocanabinol (THC), principal componente psicoativo da cannabis, que atua como agonista parcial (Andrews *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2025).

Essa diferença farmacológica tem sido associada a uma maior potência e a um perfil toxicológico mais grave quando comparado à cannabis natural. Estudos experimentais e clínicos têm relatado uma ampla variedade de efeitos adversos associados ao uso de canabinoides sintéticos, incluindo convulsões, episódios psicóticos, alterações cardiovasculares, neurotoxicidade e comportamento agressivo (Corli *et al.*, 2024; Özhan *et al.*, 2025).

Apesar do crescente número de estudos sobre o tema, as evidências disponíveis encontram-se dispersas em diferentes áreas da literatura científica, abrangendo investigações farmacológicas, estudos toxicológicos e relatos clínicos. Essa fragmentação dificulta a compreensão integrada dos mecanismos de toxicidade e dos riscos associados ao JWH-018, especialmente no contexto das novas substâncias psicoativas (Roque-Bravo et al., 2022).

Diante desse cenário, torna-se relevante sistematizar as evidências disponíveis sobre os efeitos toxicológicos desse composto. Nesse contexto, a presente revisão de escopo tem como objetivo mapear e sintetizar as evidências científicas sobre os mecanismos de toxicidade do JWH-018, seus efeitos adversos e as implicações para a saúde pública, contribuindo para uma melhor compreensão do impacto dos canabinoides sintéticos no campo da toxicologia e da saúde coletiva.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Novas Substâncias Psicoativas (NSPs)

Nas últimas duas décadas, o mercado global de drogas tem sido marcado pelo rápido surgimento de compostos sintéticos desenvolvidos para produzir efeitos psicoativos semelhantes aos de substâncias já controladas. Essas substâncias, conhecidas como novas substâncias psicoativas (NSPs), representam um desafio crescente para os sistemas de saúde pública e para as agências regulatórias devido à sua diversidade química, rápida disseminação e constante modificação estrutural. De acordo com o Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC), as NSPs são definidas como substâncias de origem natural ou sintética que não se encontram sob controle internacional, mas que podem representar riscos significativos à saúde pública por produzirem efeitos psicoativos semelhantes aos de drogas ilícitas tradicionais (UNODC, 2023).

O surgimento dessas substâncias está associado, em grande parte, à tentativa de contornar legislações que regulam drogas ilícitas, uma vez que pequenas modificações na estrutura química podem gerar compostos com propriedades farmacológicas semelhantes, mas ainda não incluídos nas listas de controle internacional. Como resultado, observa-se uma rápida expansão do número de substâncias identificadas nos últimos anos. Relatórios internacionais indicam que mais de mil novas substâncias psicoativas já foram detectadas globalmente, abrangendo diferentes classes farmacológicas, incluindo canabinoides sintéticos, catinonas sintéticas, fenetilaminas e opioides sintéticos (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction – EMCDDA, 2022).

Entre essas classes, os canabinoides sintéticos têm recebido destaque devido à sua ampla disseminação e aos inúmeros relatos de efeitos adversos graves associados ao seu consumo.

Esses compostos foram inicialmente desenvolvidos em pesquisas farmacológicas com o objetivo de investigar o funcionamento do sistema endocanabinoide, particularmente a interação com os receptores canabinoides do tipo 1 (CB1) e do tipo 2 (CB2). No entanto, muitos desses compostos passaram a ser comercializados ilegalmente em produtos conhecidos popularmente como *Spice, K2* ou "maconha sintética", frequentemente comercializados como incensos ou misturas herbais para evitar a regulamentação sanitária (Andrews *et al.*, 2023).

Diferentemente do Δ9-tetraidrocanabinol (THC), principal componente psicoativo da *Cannabis sativa*, diversos canabinoides sintéticos atuam como agonistas completos dos receptores CB1, o que pode resultar em efeitos farmacológicos mais intensos e potencialmente mais tóxicos. Essa característica tem sido associada a um aumento significativo no número de intoxicações e atendimentos médicos relacionados ao consumo dessas substâncias em diferentes países (Luo *et al.*, 2025; Wang *et al.*, 2025).

Diversos estudos clínicos e experimentais têm relatado uma ampla variedade de efeitos adversos associados ao uso de canabinoides sintéticos, incluindo convulsões, episódios psicóticos, alterações cardiovasculares, neurotoxicidade e comportamento agressivo. Um exemplo é o relato clínico descrito por Gurney *et al.*, (2012) corroborado por evidências experimentais mais recentes (Corli *et al.*, 2024; Luo *et al.*, 2025; Corli *et al.*, 2025), no qual a inalação do canabinoide sintético JWH-018 foi associada ao desenvolvimento de convulsões graves em usuários, evidenciando o potencial neurotóxico dessas substâncias. Além disso, estudos experimentais demonstram que diferentes canabinoides sintéticos podem induzir alterações comportamentais e neurológicas significativas em modelos animais, reforçando a preocupação com seus efeitos tóxicos e com o potencial de abuso (Luo *et al.*, 2025; Corli *et al.*, 2025).

Outro fator que contribui para o risco associado às NSPs é a limitada compreensão de seus perfis farmacológicos e toxicológicos no momento em que são introduzidas no mercado ilícito. Em muitos casos, essas substâncias são distribuídas antes que existam estudos detalhados sobre seus mecanismos de ação, metabolismo ou efeitos adversos em humanos. Essa lacuna científica dificulta a identificação precoce de riscos e compromete a capacidade de resposta dos sistemas de saúde e vigilância toxicológica (Wang *et al.*, 2025).

Diante desse cenário, o estudo das novas substâncias psicoativas tornou-se uma prioridade para a toxicologia moderna e para a saúde pública. A compreensão dos mecanismos

farmacológicos e toxicológicos dessas substâncias é essencial para subsidiar estratégias de monitoramento, prevenção e controle, além de contribuir para o desenvolvimento de políticas regulatórias mais eficazes. Nesse contexto, os canabinoides sintéticos, especialmente o composto JWH-018, destacam-se como importantes objetos de investigação científica devido à sua ampla disseminação e aos potenciais riscos associados ao seu uso.

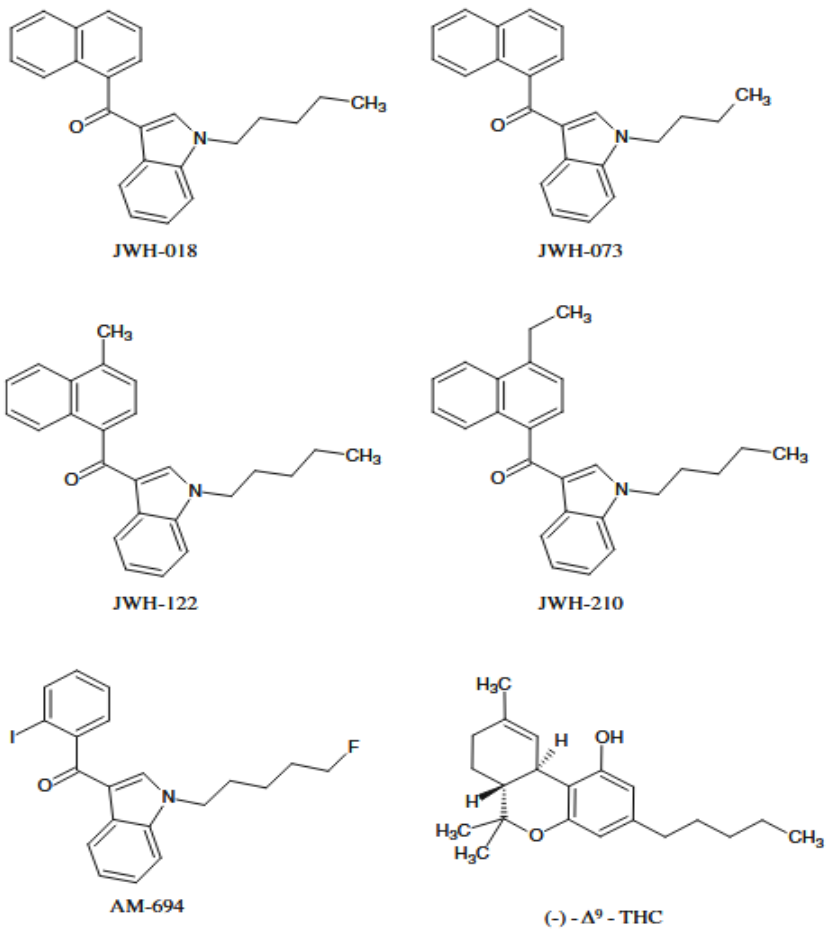
2.2 Canabinoides Sintéticos

Os canabinoides sintéticos constituem uma das classes mais dinâmicas, quimicamente heterogêneas e preocupantes classe de novas substâncias psicoativas (NSPs) que têm despertado crescente preocupação no campo da toxicologia e da saúde pública. Esses compostos foram originalmente desenvolvidos em laboratórios de pesquisa com o objetivo de investigar o funcionamento do sistema endocanabinoide e suas implicações fisiológicas e farmacológicas. Entretanto, muitos desses compostos passaram a ser produzidos e comercializados ilegalmente como substitutos da cannabis, frequentemente presentes em produtos comercializados sob denominações como *Spice* ou *K2*, destinados ao consumo recreativo (Wang *et al.*, 2025).

Do ponto de vista farmacológico, os canabinoides sintéticos diferem significativamente dos fitocanabinoides naturais presentes na *Cannabis sativa*, especialmente do Δ9-tetraidrocanabinol (THC). Enquanto o THC atua predominantemente como agonista parcial dos receptores canabinoides do tipo 1 (CB1), muitos canabinoides sintéticos apresentam alta afinidade por esses receptores e podem atuar como agonistas completos, resultando em maior potência farmacológica e potencial de toxicidade ampliado. Essa diferença no perfil de interação com os receptores canabinoides tem sido associada a uma maior intensidade de efeitos psicoativos e a um risco aumentado de eventos adversos graves em comparação com a cannabis natural (Luo *et al.*, 2025; Wang *et al.*, 2025).

Os canabinoides sintéticos apresentam uma grande diversidade estrutural, incluindo compostos pertencentes a diferentes famílias químicas, como indóis, indazóis e naftoilindóis. Entre os primeiros compostos dessa classe identificados no mercado ilícito destaca-se o JWH-018, um derivado naftoilindólico sintetizado originalmente para fins de pesquisa farmacológica. Esse composto tornou-se amplamente difundido em produtos de “maconha sintética” e passou a ser detectado em diversos episódios de intoxicação associados ao consumo dessas substâncias (Ozhan *et al.*, 2025).

Figura 1 - Estruturas químicas dos canabinoides sintéticos e do THC



Fonte: (Koller *et al.*, 2013)

Estudos experimentais demonstram que os canabinoides sintéticos podem produzir um conjunto característico de efeitos farmacológicos conhecidos como tétrade canabinoide, que inclui hipotermia, analgesia, catalepsia e redução da atividade locomotora. Esses efeitos têm sido amplamente utilizados como parâmetros experimentais para avaliar a atividade canabinoide em modelos animais. Pesquisas recentes comparando diferentes canabinoides sintéticos, incluindo compostos de gerações mais recentes, demonstram que essas substâncias podem reproduzir esse padrão farmacológico de maneira dose-dependente, reforçando seu potencial de ativação do sistema endocanabinoide (Luo *et al.*, 2025).

Além dos efeitos farmacológicos clássicos, diversos estudos indicam que os canabinoides sintéticos podem induzir alterações comportamentais e neurológicas relevantes. Experimentos em modelos animais demonstraram que a administração repetida de JWH-018

pode aumentar progressivamente a atividade locomotora e a agressividade, sugerindo um possível envolvimento de mecanismos dopaminérgicos na mediação desses efeitos. Evidências indicam que tais alterações comportamentais podem estar relacionadas à interação entre os receptores CB1 e sistemas dopaminérgicos centrais, particularmente envolvendo receptores D1 e D2 (Corli *et al.*, 2025).

Outro aspecto relevante relacionado aos canabinoides sintéticos refere-se ao seu potencial de toxicidade. Estudos experimentais têm demonstrado que diferentes compostos dessa classe podem induzir efeitos adversos significativos, incluindo convulsões, alterações sensório motoras, redução da atividade motora e manifestações neurológicas como mioclonia e hiperreflexia. Em modelos experimentais, esses efeitos têm sido associados principalmente à ativação dos receptores CB1, embora mecanismos adicionais também possam estar envolvidos na mediação de alguns efeitos específicos (Luo *et al.*, 2025; Corli *et al.*, 2024).

Além dos efeitos neurológicos, evidências recentes sugerem que o uso de canabinoides sintéticos pode estar associado a importantes efeitos cardiovasculares. Estudos experimentais em modelos animais indicam que a administração de JWH-018 pode provocar alterações na frequência cardíaca, hipotensão, arritmias e alterações eletrocardiográficas compatíveis com processos isquêmicos. Alterações histopatológicas no tecido cardíaco, incluindo danos miocárdicos e sinais de estresse cardíaco, também foram observadas após exposição prolongada a esse composto, sugerindo um potencial risco cardiovascular associado ao seu consumo (Ozhan *et al.*, 2025).

Outro fator que contribui para o risco associado aos canabinoides sintéticos é a limitada compreensão de seus perfis toxicológicos no momento em que são introduzidos no mercado ilícito. Muitas dessas substâncias são distribuídas antes que existam estudos detalhados sobre seus efeitos farmacológicos, metabólicos e toxicológicos. Como resultado, usuários podem ser expostos a compostos com potência elevada e mecanismos de ação ainda pouco compreendidos, o que aumenta o potencial de intoxicações e eventos adversos graves (Wang *et al.*, 2025).

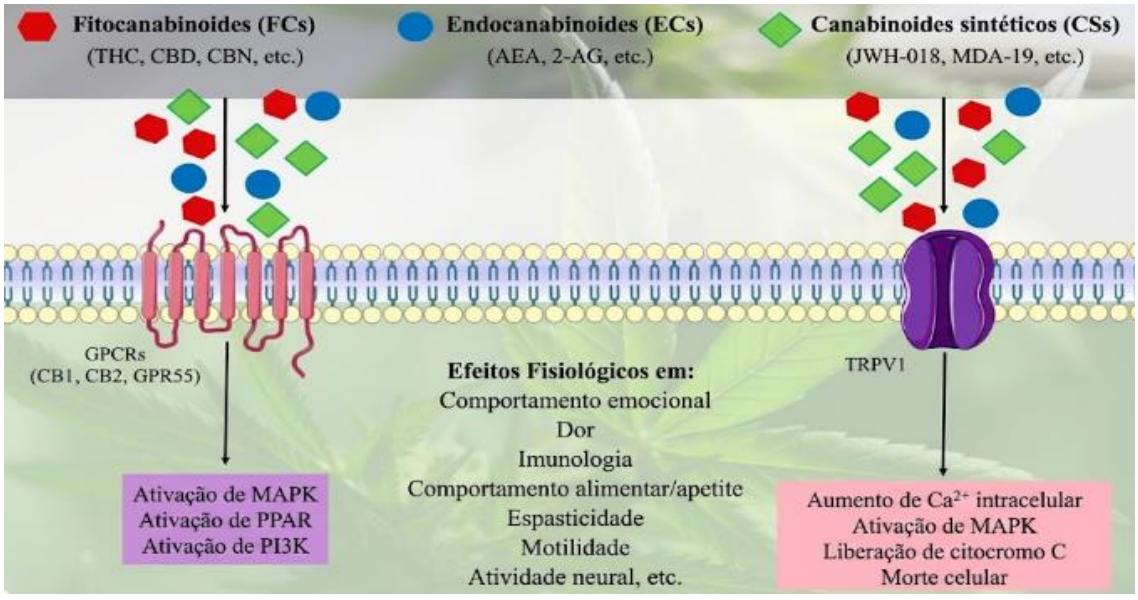
Diante desse cenário, os canabinoides sintéticos tornaram-se objeto de crescente interesse no campo da toxicologia experimental e clínica. A investigação de seus mecanismos de ação, efeitos adversos e perfis toxicológicos é fundamental para compreender os riscos associados ao seu uso e para subsidiar estratégias de monitoramento e regulação dessas substâncias no contexto das novas substâncias psicoativas.

2.3 Sistema Endocanabinoide e Mecanismo de Ação dos Canabinoides Sintéticos

O sistema endocanabinoide constitui um importante sistema de sinalização biológica envolvido na regulação de diversos processos fisiológicos, incluindo modulação da dor, controle do apetite, regulação do humor, resposta ao estresse e funções cognitivas. Esse sistema é composto principalmente por receptores canabinoides, ligantes endógenos denominados endocanabinoides e enzimas responsáveis pela síntese e degradação dessas moléculas (Wang *et al.*, 2025).

Os principais receptores associados ao sistema endocanabinoide são os receptores CB1 e CB2, ambos pertencentes à família dos receptores acoplados à proteína G. O receptor CB1 encontra-se amplamente distribuído no sistema nervoso central, especialmente em regiões como córtex cerebral, hipocampo, cerebelo e gânglios da base, desempenhando papel fundamental na modulação da neurotransmissão e no controle de funções motoras, cognitivas e emocionais. Já o receptor CB2 apresenta distribuição predominante em células do sistema imunológico e tecidos periféricos, estando relacionado principalmente à modulação de processos inflamatórios e imunológicos (Wang *et al.*, 2025).

Figura 2 - Mecanismos de ação e sinalização celular de canabinoides via receptores acoplados à proteína G e canais iônicos.



Fonte: (Adaptado Wang *et al.* 2025)

Os principais ligantes endógenos desse sistema são a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), moléculas lipídicas derivadas de fosfolipídios de membrana que atuam como mediadores de sinalização retrógrada no sistema nervoso. Diferentemente de neurotransmissores clássicos armazenados em vesículas sinápticas, os endocanabinoides são sintetizados sob demanda e liberados em resposta à atividade neuronal, modulando a liberação de neurotransmissores pré-sinápticos por meio da ativação dos receptores CB1 (Wang *et al.*, 2025).

Após exercerem sua função sinalizadora, os endocanabinoides são rapidamente inativados por processos enzimáticos específicos. A anandamida é degradada principalmente pela enzima hidrolase de amidas de ácidos graxos (FAAH), enquanto o 2-AG é metabolizado predominantemente pela monoacilglicerol lipase (MAGL). Esses mecanismos de inativação são fundamentais para manter a homeostase do sistema endocanabinoide e limitar a duração de seus efeitos fisiológicos (Wang *et al.*, 2025).

No contexto farmacológico, diversas substâncias exógenas são capazes de interagir com esse sistema, incluindo fitocanabinoides presentes na *Cannabis sativa* e compostos sintéticos desenvolvidos em laboratório. O THC, principal componente psicoativo da cannabis, atua como agonista parcial dos receptores CB1, produzindo efeitos como euforia, alteração da percepção sensorial e modulação da memória e da coordenação motora (Fonseca, B. M. *et al*., 2013; Wang *et al.*, 2025).

Entretanto, os canabinoides sintéticos frequentemente apresentam propriedades farmacológicas distintas dos fitocanabinoides naturais. Muitos desses compostos atuam como agonistas completos dos receptores CB1, apresentando afinidade significativamente maior por esses receptores quando comparados ao THC. Essa característica pode resultar em uma ativação mais intensa do sistema endocanabinoide, contribuindo para a ocorrência de efeitos psicoativos mais potentes e potencialmente mais tóxicos (Rajasekaran *et al.*, 2013; Luo *et al.*, 2025).

Entre os canabinoides sintéticos amplamente estudados destaca-se o JWH-018, um composto pertencente à classe dos naftoilindóis que apresenta elevada afinidade pelos receptores CB1. Estudos farmacológicos demonstram que esse composto pode ativar intensamente vias de sinalização intracelular mediadas por proteínas G, levando à inibição da adenilato ciclase e à modulação de canais iônicos dependentes de voltagem, o que resulta na

alteração da liberação de neurotransmissores no sistema nervoso central (Rajasekaran *et al.*, 2013; Luo *et al.*, 2025).

Além da modulação direta da neurotransmissão, evidências experimentais indicam que a ativação intensa dos receptores CB1 por canabinoides sintéticos pode interferir em sistemas neuroquímicos adicionais, incluindo o sistema dopaminérgico. Estudos em modelos animais demonstram que a exposição repetida ao JWH-018 pode aumentar significativamente a atividade locomotora e o comportamento agressivo, efeitos associados à modulação de receptores dopaminérgicos D1 e D2 em diferentes regiões cerebrais, como córtex, hipocampo e estriado (Corli *et al.*, 2025).

A interação entre o sistema endocanabinoide e o sistema dopaminérgico tem sido apontada como um dos mecanismos envolvidos no potencial de abuso dessas substâncias. A ativação dos receptores CB1 pode aumentar a liberação de dopamina em áreas do cérebro relacionadas ao circuito de recompensa, como o núcleo accumbens, contribuindo para os efeitos reforçadores observados após o consumo de canabinoides sintéticos (Corli *et al.*, 2025).

Além dos efeitos comportamentais e neuroquímicos, a ativação exacerbada do sistema endocanabinoide por canabinoides sintéticos também tem sido associada à ocorrência de efeitos tóxicos em diferentes sistemas orgânicos. Estudos experimentais demonstram que compostos como o JWH-018 podem induzir alterações fisiológicas características da ativação canabinoide, incluindo hipotermia, analgesia, catalepsia e alterações na atividade locomotora, fenômenos frequentemente descritos como a tétrade canabinoide em modelos experimentais (Luo *et al.*, 2025).

Adicionalmente, evidências recentes indicam que a exposição a canabinoides sintéticos pode estar associada a efeitos adversos graves envolvendo o sistema nervoso central e o sistema cardiovascular. Alterações neurocomportamentais, eventos convulsivos e disfunções cardiovasculares, incluindo arritmias e alterações hemodinâmicas, têm sido relatados em estudos experimentais e clínicos relacionados ao uso dessas substâncias (Ozhan *et al.*, 2025; Wang *et al.*, 2025).

Dessa forma, a interação entre os canabinoides sintéticos e o sistema endocanabinoide representa um elemento central para compreender os mecanismos farmacológicos e toxicológicos associados a essas substâncias. A elevada afinidade destes compostos pelos receptores CB1 e sua capacidade de modular múltiplos sistemas neuroquímicos contribuem

para explicar tanto seus efeitos psicoativos quanto os diversos efeitos adversos descritos na literatura científica.

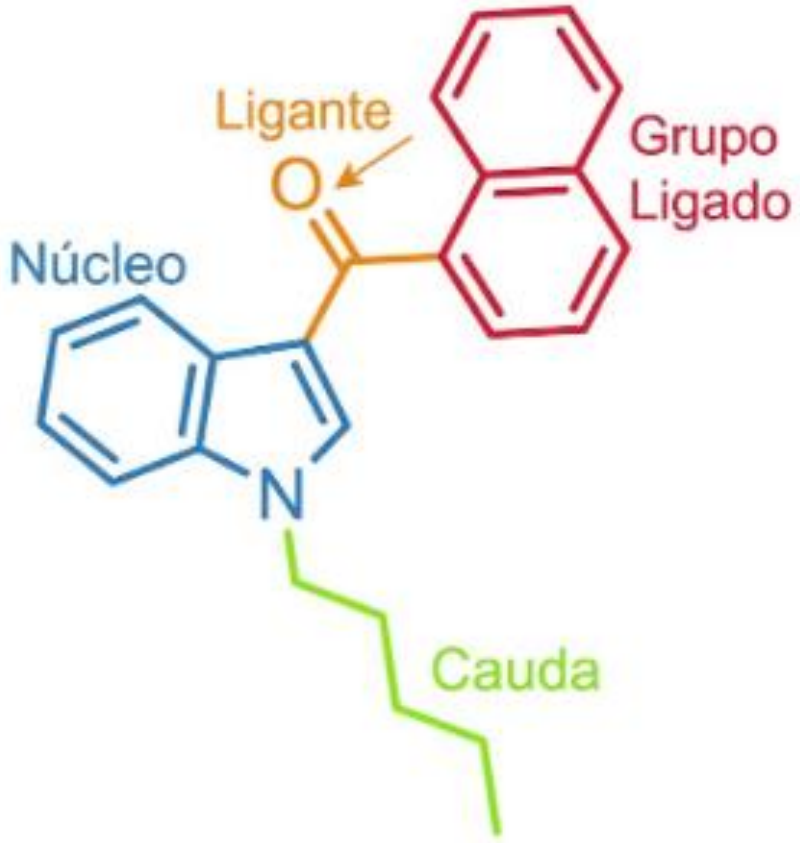
2.4 Canabinoide Sintético JWH-018

Entre os diversos canabinoides sintéticos identificados no contexto das novas substâncias psicoativas, o JWH-018 destaca-se como um dos compostos mais estudados e amplamente associados a episódios de intoxicação relacionados ao consumo de produtos de "maconha sintética". Esse composto pertence à classe dos naftoilindóis e foi originalmente sintetizado em pesquisas acadêmicas voltadas à investigação do sistema endocanabinoide e da farmacologia dos receptores canabinoides. O nome JWH deriva das iniciais do químico John W. Huffman, pesquisador da Clemson University, responsável pela síntese de uma série de compostos canabimiméticos desenvolvidos com o objetivo de compreender a interação entre ligantes sintéticos e os receptores canabinoides (Howlett; Thomas; Huffman, 2021).

Durante as décadas de 1990 e 2000, diversos compostos dessa série foram sintetizados e avaliados experimentalmente em estudos farmacológicos. Embora inicialmente destinados exclusivamente à pesquisa científica, alguns desses compostos passaram posteriormente a ser utilizados como ingredientes ativos em produtos comercializados ilegalmente como substitutos da cannabis. O JWH-018 foi um dos primeiros canabinoides sintéticos identificados em misturas herbais comercializadas na Europa e em outras regiões do mundo a partir do final da década de 2000, contribuindo significativamente para a disseminação desse tipo de substância no mercado ilícito (Hudson; Ramsey, 2011; Andrews *et al.*, 2023).

Do ponto de vista estrutural, o JWH-018 pertence à classe dos compostos naftoilindólicos, caracterizados pela presença de um núcleo indólico ligado a um grupo naftoil e a uma cadeia alquila lateral. Essa configuração estrutural contribui para sua elevada lipofilicidade e capacidade de interação com os receptores canabinoides. A diversidade estrutural observada entre os canabinoides sintéticos tem sido um dos fatores que favorecem o surgimento contínuo de novas variantes, uma vez que pequenas modificações na estrutura química podem gerar compostos com propriedades farmacológicas semelhantes, mas ainda não incluídos nas listas de substâncias controladas. Nesse contexto, análises estruturais indicam que a evolução química dos canabinoides sintéticos na União Europeia tem ocorrido de forma progressiva desde o surgimento do JWH-018, resultando em novas gerações de compostos estruturalmente relacionados (Andrews *et al.*, 2023).

Figura 3 - Estrutura molecular do JWH-018. A estrutura geral dos compostos canabinoides sintéticos pode ser descrita em quatro blocos de construção: núcleo em azul, cauda em verde, ligante em laranja e grupo ligado em vermelho.



Fonte: (Adaptado Andrews *et al.*, 2023)

A caracterização estrutural desses compostos representa um importante desafio analítico para laboratórios forenses e toxicológicos. Técnicas como cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS), espectroscopia de infravermelho (IR) e ressonância magnética nuclear (RMN) têm sido amplamente utilizadas para identificar e diferenciar novos derivados estruturais relacionados ao JWH-018, incluindo compostos modificados desenvolvidos com o objetivo de contornar regulamentações legais. Estudos analíticos demonstram que variações estruturais relativamente pequenas podem resultar em diferenças significativas na atividade farmacológica e no perfil toxicológico dessas substâncias (Angerer *et al.*, 2016; Andrews *et al.*, 2023).

A elevada afinidade do JWH-018 pelos receptores CB1 também tem sido associada a uma ampla variedade de efeitos neurofarmacológicos. Estudos experimentais indicam que tanto

o THC quanto o JWH-018 podem produzir efeitos semelhantes aos da cannabis, incluindo alterações comportamentais, modulação da atividade locomotora e efeitos psicoativos. Entretanto, a intensidade desses efeitos tende a ser maior no caso dos canabinoides sintéticos, o que pode resultar em maior risco de eventos adversos. Evidências experimentais indicam, por exemplo, que tanto o THC quanto o JWH-018 podem induzir convulsões por meio da ativação dos receptores CB1, embora os efeitos observados com o composto sintético possam ser mais pronunciados em determinados modelos experimentais (Malyshevskaya *et al.*, 2017; Corli *et al.*, 2024; Corli *et al.*, 2025; Luo *et al.*, 2025).

Além dos efeitos neurológicos, comparações experimentais entre o JWH-018 e o Δ9-THC demonstram diferenças relevantes em relação aos efeitos fisiológicos e toxicológicos dessas substâncias. Estudos pré-clínicos indicam que a administração aguda de JWH-018 pode provocar alterações cardiovasculares e respiratórias mais intensas quando comparada ao THC, sugerindo que a maior potência farmacológica desse composto pode contribuir para um perfil de risco mais elevado em relação à cannabis natural (Marchetti *et al.*, 2023).

Outro aspecto importante relacionado ao JWH-018 refere-se ao seu perfil metabólico. Estudos demonstram que, após a biotransformação hepática, o composto pode originar metabólitos hidroxilados que ainda mantêm afinidade pelos receptores CB1 e capacidade de produzir efeitos farmacológicos. Esse fenômeno pode prolongar ou modificar os efeitos do composto no organismo, contribuindo potencialmente para a complexidade de seu perfil toxicológico (Brents *et al.*, 2011; Balloni *et al.*, 2024).

A presença do JWH-018 em produtos ilícitos representa um fator importante para a compreensão de seu impacto na saúde pública. Misturas herbais comercializadas como “incensos” ou “produtos aromáticos” frequentemente contêm diferentes canabinoides sintéticos aplicados sobre material vegetal, o que dificulta a padronização da dose consumida e aumenta o risco de intoxicações. Além disso, a presença simultânea de múltiplos canabinoides sintéticos em um mesmo produto pode resultar em efeitos farmacológicos imprevisíveis e potencialmente perigosos (Hudson; Ramsey, 2011; Andrews *et al.*, 2023).

Diante dessas evidências, o JWH-018 tornou-se um importante modelo de estudo para compreender os mecanismos farmacológicos e toxicológicos associados aos canabinoides sintéticos. A combinação de elevada afinidade pelos receptores CB1, potência farmacológica significativa e presença frequente em produtos ilícitos contribui para explicar o crescente

interesse científico na investigação desse composto e de seus efeitos sobre o organismo humano.

2.5 Metabolismo e Farmacocinética do JWH-018

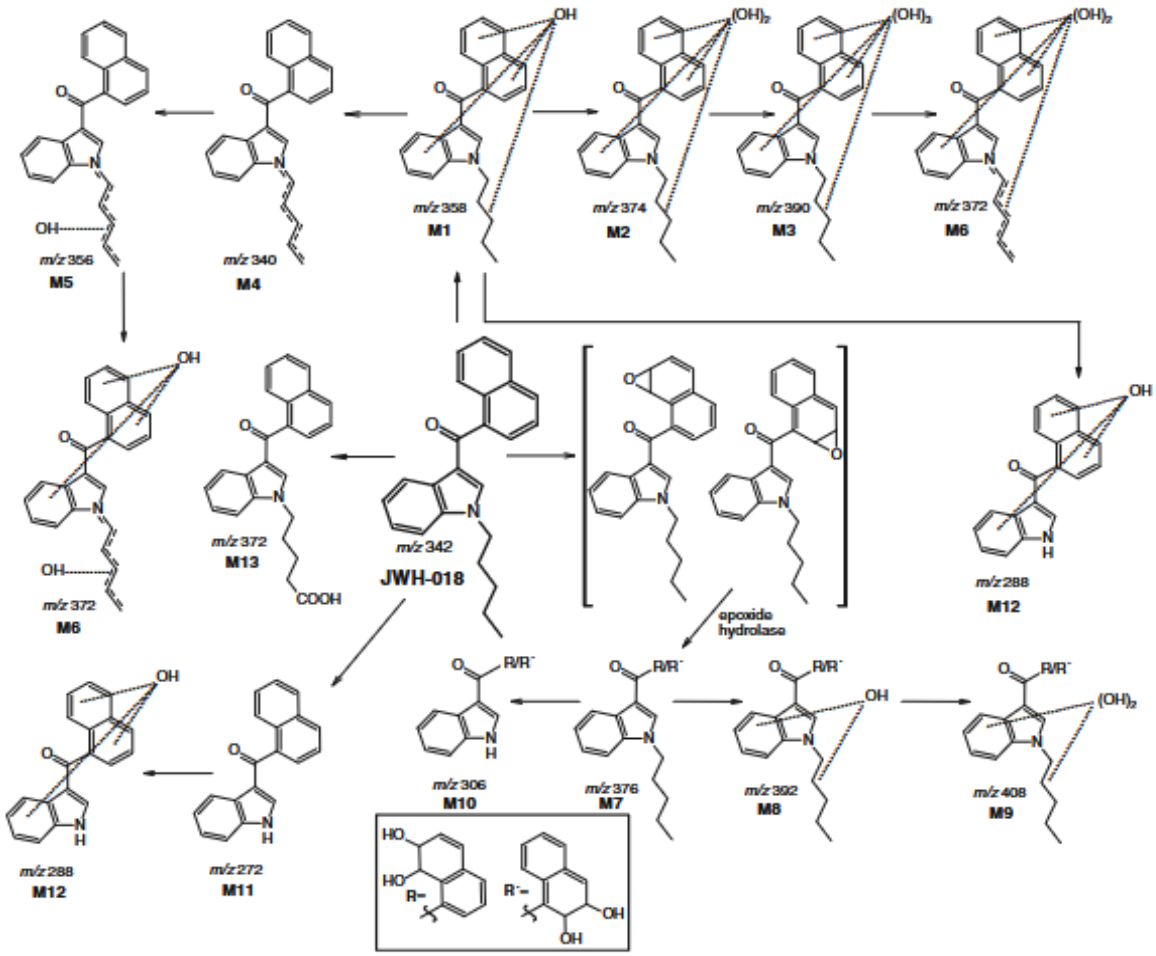
O metabolismo e a farmacocinética do JWH-018 desempenham papel fundamental na compreensão de seu perfil toxicológico, uma vez que seus metabólitos não apenas facilitam a eliminação da substância, mas também podem manter atividade farmacológica relevante, contribuindo para efeitos prolongados e potencialmente adversos.

2.5.1 Metabolismo hepático

O JWH-018 sofre extensa biotransformação hepática, predominantemente por reações de fase I mediadas por enzimas do sistema microssomal hepático. Estudos in vitro demonstram que o composto é rapidamente metabolizado, originando múltiplos metabólitos hidroxilados e carboxilados, resultantes principalmente de reações de oxidação na cadeia lateral alquila e nos núcleos indólico e naftaleno (Wintermeyer *et al.*, 2010; Patton *et al.*, 2018). Conforme ilustrado na Figura 3, a caracterização estrutural desses produtos de biotransformação revela uma multiplicidade de rotas, incluindo reações de mono, di e tri-hidroxilação (M1 a M6), além da formação de di-hidrodióis (M7 a M10) e processos de N-desalquilação (Wintermeyer *et al.*, 2010).

Essas reações metabólicas aumentam a polaridade da molécula, facilitando sua posterior conjugação (fase II) e excreção. Um ponto de destaque na farmacocinética deste composto é a oxidação terminal da cadeia alquila, resultando no metabólito carboxilado M13, um dos principais biomarcadores utilizados para a detecção da exposição ao JWH-018 em matrizes urinárias (Wintermeyer *et al.*, 2010; Moran *et al.*, 2011). No entanto, diferentemente de muitos fármacos, o metabolismo do JWH-018 não implica necessariamente inativação completa, evidências farmacológicas indicam que alguns desses metabólitos hidroxilados mantêm afinidade e atividade intrínseca nos receptores CB1 e CB2, o que pode prolongar os efeitos psicoativos e contribuir para a gravidade do perfil toxicológico (Brents *et al.*, 2011; Åstrand *et al.*, 2026).

Figura 4 – Rota metabólica proposta para o JWH-018 em microssomas hepáticos humanos.



Fonte: (Wintermeyer *et al.* 2010)**.**

2.5.2 Enzimas do citocromo P450 (CYP450)

No complexo enzimático responsável pelo metabolismo do JWH-018, destaca-se a relevância do sistema citocromo P450, em particular a isoforma CYP2C9, apontada como uma das principais vias de oxidação do composto (Patton *et al.*, 2018, Balloni *et al.*, 2024). Investigações enzimáticas revelam que polimorfismos genéticos nesta isoforma podem alterar drasticamente a taxa de biotransformação: enquanto a variante CYP2C9∗2 exibe maior eficiência catalítica, a variante CYP2C9∗3 apresenta atividade reduzida, o que resulta em uma formação deficitária de metabólitos (Patton *et al.*, 2018; Balloni *et al.*, 2024).

Essa variabilidade interindividual fornece uma base farmacogenômica para a heterogeneidade clínica observada entre usuários, influenciando diretamente a intensidade da toxicidade e a susceptibilidade a eventos adversos graves. Adicionalmente, a co-participação de outras isoenzimas sugere um metabolismo multivariado, tornando o perfil toxicológico

suscetível a interações medicamentosas complexas, especialmente em contextos de poliuso de substâncias psicoativas.

2.5.3 Formação de metabólitos ativos

A biotransformação do JWH-018 gera um perfil metabólico diversificado, cujos principais produtos identificados em matrizes biológicas humanas incluem: metabólitos monohidroxilados: resultantes da oxidação nas posições ω e ω−1; metabólitos dihidroxilados: produtos de oxidações secundárias; e metabólitos carboxilados: derivados de ácidos pentanoicos de cadeia lateral. Estes compostos são amplamente documentados como biomarcadores em análises toxicológicas de urina (Moran *et al.*, 2011; Beuck *et al.*, 2011; Patton *et al.*, 2018).

Diferentemente de fármacos convencionais, onde o metabolismo geralmente conduz à inativação (destoxificação), o JWH-018 gera metabólitos hidroxilados que retêm afinidade intrínseca significativa pelos receptores CB1 e CB2 (Brents *et al.*, 2011, Roque-Bravo *et al.*, 2022). Como agonistas parciais ou totais, estes metabólitos mimetizam e modulam a sinalização intracelular do composto original, resultando no prolongamento dos efeitos psicoativos, aumento da toxicidade cumulativa e manifestação de efeitos adversos tardios. Evidências complementares em linhagens celulares humanas sugerem ainda, que certos metabólitos podem induzir morte celular por necrose, intensificando a citotoxicidade sistêmica da droga (Balloni *et al.*, 2024, Zhou *et al.*, 2025).

2.5.4 Farmacocinética e meia-vida

O perfil farmacocinético do JWH-018 via inalação, predominantemente estudado, revela uma absorção extremamente rápida com pico plasmático atingido em poucos minutos após o consumo. A dinâmica de eliminação é caracterizada por um declínio inicial abrupto, seguido de uma fase terminal lenta e multiexponencial. Estudos clínicos indicam uma meia-vida inicial curta (1 a 2 horas), mas uma fase de eliminação terminal que se estende por 5 a 6 horas (Toennes *et al.*, 2017; Balloni *et al.*, 2024).

Esta cinética sugere um processo de redistribuição tecidual acentuado, onde a elevada lipofilicidade do composto favorece o acúmulo em tecidos adiposos e a liberação gradual de metabólitos na circulação. Consequentemente, embora a detecção em fluido oral seja limitada a poucas horas (Toennes *et al.*, 2018, Trif *et al.*, 2024), na urina a persistência de metabólitos pode perdurar por dias ou semanas (Trif *et al.*, 2024).

2.5.5 Implicações toxicológicas do metabolismo

As particularidades metabólicas do JWH-018 são determinantes para a sua gravidade clínica. A convergência entre a variabilidade enzimática (CYP) e a atividade farmacológica de seus metabólitos resulta em um quadro de toxicidade imprevisível, manifestado por episódios convulsivos, crises psicóticas e disfunções cardiovasculares isquêmicas (Patton et al., 2018).

A centralidade da biotransformação na modulação desses efeitos é reforçada por estudos experimentais que demonstram que a inibição seletiva do metabolismo pode atenuar a gravidade de eventos como convulsões (Wilson *et al.*, 2019; Luo *et al.*, 2025). Portanto, o metabolismo do JWH-018 vai além da função de uma simples via de eliminação, atuando como um ponto fundamental da toxicidade e um fator crítico para a compreensão dos riscos à saúde coletiva impostos por esta NSP (Brents et al., 2011).

2.6 Toxicidade e Efeitos Adversos dos Canabinoides Sintéticos

A toxicidade dos canabinoides sintéticos, e especificamente do JWH-018, transcende significativamente o perfil de segurança observado para a cannabis natural. Essa disparidade decorre da natureza de agonismo total destes compostos, da ausência de componentes moduladores (como o canabidiol) e da formação de metabólitos que retêm atividade biológica. O consumo de JWH-018 tem sido associado a quadros multissistêmicos complexos que envolvem desde o comprometimento cognitivo e molecular até falências orgânicas graves e potencialmente fatais.

2.6.1 Neurotoxicidade

A neurotoxicidade do JWH-018 é um processo multifatorial que se manifesta por meio de danos celulares diretos e alterações funcionais severas no sistema nervoso central. Em nível celular, estudos com linhagens neuronais humanas (SH-SY5Y) demonstram que o composto induz estresse oxidativo, genotoxicidade e citotoxicidade dose-dependente (Sezer *et al.*, 2020). Complementarmente, observa-se que tanto o composto original quanto seu metabólito de fase I, N-(3-hidroxipentil), exercem impacto toxicológico significativo em linhagens celulares, reforçando que a biotransformação hepática não atua como uma via de detoxificação completa (Couceiro *et al.*, 2016; Zhou *et al.*, 2025).

Clinicamente, um dos efeitos adversos mais graves e característicos é a indução de convulsões. O JWH-018 possui um elevado potencial convulsivante mediado diretamente pela

ativação exacerbada dos receptores CB1, reduzindo o limiar convulsivo de forma robusta, ao contrário do THC, que pode apresentar propriedades modulatórias distintas (Malyshevskaya *et al.*, 2017; Wilson *et al.*, 2019). Relatos clínicos confirmam a ocorrência de episódios de status epilepticus mesmo em usuários sem histórico prévio de epilepsia (Pant *et al.*, 2012; Corli *et al.*, 2024). Além disso, a exposição ao composto compromete funções cognitivas superiores, como a memória e o reconhecimento de objetos (Barbieri *et al.*, 2016; Corli *et al.*, 2024), processo que envolve não apenas o sistema canabinoide, mas também a interação com receptores serotoninérgicos 5-HT 2A (Corli *et al.*, 2024). Estudos recentes sugerem ainda que a ativação persistente de vias de sinalização intracelular pode induzir danos neuronais duradouros e alterações moleculares permanentes (Zhou *et al.*, 2025).

2.6.2 Efeitos psiquiátricos

No âmbito psiquiátrico, o consumo de JWH-018 está intrinsecamente ligado ao surgimento de quadros graves, muitas vezes referidos na literatura como "Spiceophrenia" devido à semelhança com a esquizofrenia (Papanti *et al.*, 2013;Corli *et al.*, 2024). O composto é capaz de induzir sintomas psicotomiméticos agudos, como delírios e alucinações persistentes, mesmo em indivíduos sem predisposição genética ou histórico de transtornos mentais (Every-Palmer, 2011; Theunissen *et al.*, 2022). Diferente do efeito relaxante comumente associado aos fitocanabinoides, o JWH-018 frequentemente desencadeia crises de ansiedade severa, ataques de pânico e episódios de agressividade exacerbada (Gunderson *et al.*, 2012; Schneir *et al.*, 2011; Corli *et al.*, 2025). Esses estados de agitação psicomotora e desorganização do pensamento são documentados em diversos relatos de caso, reforçando o potencial do fármaco em mimetizar transtornos psicóticos graves de forma aguda (Sönmez e Köşger, 2016; Corli *et al.*, 2024).

2.6.3 Toxicidade cardiovascular

A toxicidade cardiovascular do JWH-018 representa um risco vital imediato, uma vez que o composto induz alterações hemodinâmicas profundas que superam as variações de frequência cardíaca observadas na cannabis natural. Relatos clínicos associam o consumo desta substância à ocorrência de infarto agudo do miocárdio em usuários jovens com artérias coronárias íntegras, sugerindo que o mecanismo de dano envolve vasoespasmo coronariano e estresse oxidativo direto no tecido miocárdico (Lapoint *et al.*, 2011; Marchetti *et al.*, 2023; Özhan *et al.*, 2025).

Estudos pré-clínicos demonstram que a administração aguda de JWH-018 provoca hipertensão sistêmica inicial seguida de bradicardia reflexa e arritmias complexas (Marchetti *et al.*, 2023). A evidência de toxicidade cardíaca duradoura e danos em múltiplos órgãos após exposição repetida indica que o risco cardiovascular não se limita ao período de intoxicação aguda, mas pode resultar em sequelas estruturais permanentes no tecido cardíaco e vascular (Pintori *et al.*, 2024; Ozhan *et al.*, 2025).

2.6.4 Outros efeitos sistêmicos

Para além dos sistemas nervoso e cardiovascular, o JWH-018 atua como uma toxina sistêmica com impacto relevante em órgãos excretores e metabólicos. A exposição a essas substâncias psicoativas sintéticas tem sido correlacionada ao aumento significativo de marcadores de hepatotoxicidade, indicando que o esforço metabólico necessário para processar o composto e seus inúmeros metabólitos pode resultar em dano hepático direto (Balloni *et al.*, 2024). Adicionalmente, o risco de nefrotoxicidade é uma preocupação clínica crescente, podendo ocorrer tanto por ação direta do composto quanto de forma secundária à rabdomiólise e à falência hemodinâmica decorrentes de crises convulsivas e agitação psicomotora prolongada (CIATox-BA, 2023). Dessa forma, o perfil toxicológico do JWH-018 configura-se como um desafio clínico de múltiplas frentes, exigindo monitoramento rigoroso das funções hepática e renal em casos de intoxicação confirmada.

2.7 Impactos em Saúde Pública

O surgimento e a disseminação do JWH-018 e de outros canabinoides sintéticos representam uma mudança de paradigma nas crises de saúde pública contemporâneas. Diferente das drogas de abuso tradicionais, cujo perfil epidemiológico é bem documentado, as novas substâncias psicoativas (NSPs) apresentam uma dinâmica de mercado e de dano à saúde que desafia a capacidade de resposta dos sistemas nacionais e internacionais de vigilância (Hudson; Ramsey, 2011).

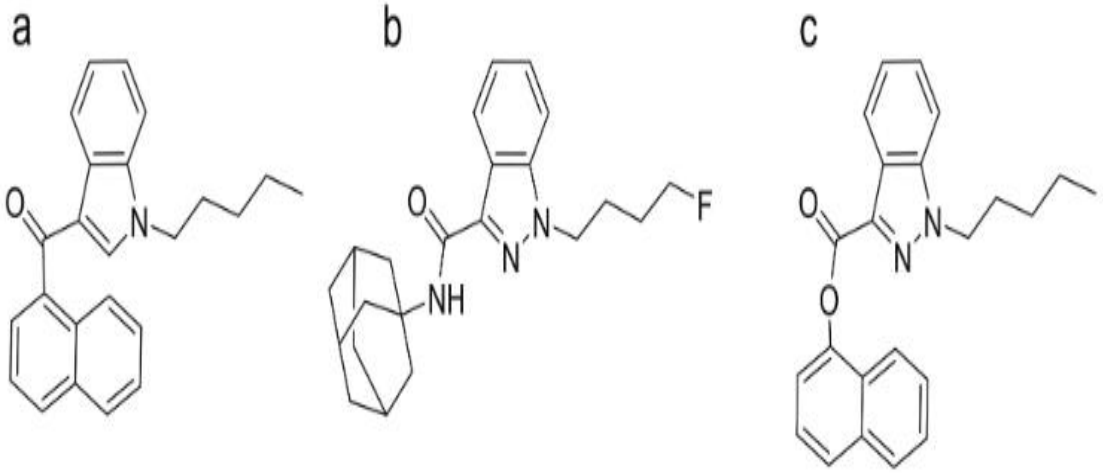
2.7.1 Emergência Toxicológica e Aumento das Intoxicações

O impacto primário na saúde pública manifesta-se através do aumento súbito e severo no número de internações em unidades de pronto atendimento. A natureza de agonismo pleno do JWH-018 resulta em episódios de intoxicação aguda que superam, em gravidade e frequência, os efeitos adversos tipicamente associados à cannabis natural (Schneir, Cullen e Ly, 2011; Balloni *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2025). O cenário de emergência toxicológica é agravado

pela falta de protocolos de tratamento específicos, uma vez que não existem antídotos para o agonismo exacerbado nos receptores CB1, obrigando as equipes médicas a recorrerem apenas a medidas de suporte sintomático.

Além disso, estudos farmacotoxicológicos comparativos entre o JWH-018 e compostos de gerações mais recentes, como o 4F-ABUTINACA e o SDB-005, demonstram que, embora novas moléculas surjam continuamente, o JWH-018 permanece como um modelo fundamental para entender a potência e o risco dessas substâncias (Luo *et al.*, 2025). A variabilidade na concentração dessas drogas em misturas herbais (comumente vendidas como "Spice") torna a dosagem imprevisível para o usuário, elevando drasticamente o risco de overdose e morte súbita, o que sobrecarrega os serviços hospitalares e os sistemas de transporte de emergência (Gunderson et al., 2012).

Figura 5 - Estruturas químicas de JWH-018 (Fig. 5a), 4F-ABUTINACA (Fig. 5b) e SDB-005 (Fig. 5c).



Fonte: (Luo *et al.*, 2025).

2.7.2 Prejuízos Cognitivos, Psicomotores e Psicose

A saúde mental pública é um dos setores mais vulneráveis ao uso do JWH-018. Investigações clínicas demonstram que a substância causa prejuízos cognitivos e psicomotores significativos mesmo em usuários que já possuem experiência prévia com a cannabis recreativa (Theunissen *et al.*, 2021). Esse comprometimento funcional eleva o risco de acidentes

automobilísticos e ocupacionais, gerando custos indiretos à previdência social e aos sistemas de saúde.

Do ponto de vista psiquiátrico, a correlação entre o consumo de JWH-018 e o desenvolvimento de psicoses agudas e persistentes é um ponto crítico. Estudos exploratórios sugerem que o composto pode atuar como um gatilho para transtornos psicóticos de longo prazo, exigindo internações psiquiátricas prolongadas e tratamento farmacológico complexo (Every-Palmer., 2011; Corli *et al.*, 2024). O impacto biopsicossocial é profundo, uma vez que o uso dessas substâncias frequentemente resulta em isolamento social, perda de produtividade e desintegração familiar, sobrecarregando os serviços de assistência social e saúde mental comunitária (Gunderson *et al.*, 2012; Corli *et al.*, 2025).

2.7.3 Desafios Regulatórios e Vigilância Epidemiológica

A rápida evolução química das NSPs cria um cenário de "corrida armamentista" entre produtores clandestinos e agências regulatórias. O JWH-018 foi um dos primeiros compostos a evidenciar a fragilidade das legislações baseadas em listas nominais de substâncias proibidas; assim que um composto é banido, pequenas modificações estruturais geram novas moléculas com efeitos análogos, mas tecnicamente legais (Gunderson *et al.*, 2012; Andrews *et al.*, 2023). Esse vácuo regulatório dificulta o controle de fronteiras e a fiscalização de pontos de venda, muitas vezes disfarçados de lojas de conveniência ou tabacarias.

No Brasil atualmente está substancia está inclusa na lista F2 da Portaria SVS/MS nº 344/1998 inserida pela resolução da Anvisa RDC nº 21, de 17 de junho de 2010, que engloba substâncias psicotrópicas proscritas, que proibe a produção, fabricação, importação, exportação, comércio e uso de tais substâncias(Brasil, 1998).

Um dos maiores pontos fracos na gestão desse problema é a deficiência na vigilância epidemiológica. Como o JWH-018 e seus metabólitos não são detectados em testes rápidos padrão (dipsticks), muitas intoxicações são subnotificadas ou diagnosticadas erroneamente como surtos psicóticos de causa desconhecida. A integração entre laboratórios forenses e hospitais é essencial, mas frequentemente inexistente, impedindo o mapeamento real da circulação dessas drogas em tempo real. A ausência de dados estatísticos precisos compromete a formulação de políticas públicas eficazes e o direcionamento de recursos para áreas de maior prevalência de uso, perpetuando o ciclo de disseminação das substâncias sintéticas (CIATox-BA, 2023).

2.7.4 Perspectivas e Limitações das Estratégias Atuais

As estratégias de contenção atuais focam predominantemente no proibicionismo e na repressão à oferta, o que se tem mostrado insuficiente diante da versatilidade química dos canabinoides sintéticos. Uma perspectiva crítica sugere que o foco deveria migrar para a redução de danos e para a educação em saúde, informando os usuários sobre a periculosidade biológica superior desses sintéticos em relação à cannabis vegetal (Hudson; Ramsey, 2011).

Contudo, um ponto fraco persistente é a carência de estudos clínicos controlados de longo prazo em humanos, devido a questões éticas óbvias, o que deixa a saúde pública dependente de dados pré-clínicos e relatos de intoxicação aguda (Luo *et al.*, 2025). Sem uma compreensão clara das sequelas de longo prazo e sem um sistema de detecção rápida em larga escala, a resposta da saúde pública permanece reativa e fragmentada, evidenciando a necessidade de uma cooperação internacional robusta e de investimentos em toxicologia analítica avançada (Andrews et al., 2023).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão de escopo da literatura científica para mapear e descrever os mecanismos de toxicidade, os efeitos adversos e os riscos à saúde pública associados à exposição ao canabinoide sintético JWH-018.

3.2 Objetivos Específicos

- Identificar e categorizar os mecanismos moleculares e farmacodinâmicos de toxicidade do JWH-018, com ênfase na sua interação com os receptores CB1 e CB2, bem como em vias não-canabinoides (como o sistema serotoninérgico);
- Descrever o perfil de atividade biológica dos metabólitos resultantes da biotransformação do JWH-018, avaliando sua contribuição para a exacerbação dos efeitos tóxicos;
- Levantar os principais efeitos adversos clínicos e achados toxicológicos relatados em modelos experimentais e estudos de casos humanos, diferenciando-os dos efeitos observados na cannabis natural Δ9-tetraidrocanabinol (THC);
- Avaliar as implicações do polimorfismo genético (especificamente da enzima CYP2C9) na variabilidade da resposta tóxica entre usuários;

- Discutir os riscos à saúde pública decorrentes da rápida evolução estrutural desta Nova Substância Psicoativa (NPS) e os desafios para a sua detecção e monitoramento laboratorial.

4 METODOLOGIA

Esta revisão caracteriza-se como um estudo descritivo-exploratório, de abordagem qualitativa, desenvolvido sob o formato de revisão de escopo (scoping review). A opção por esse delineamento justifica-se pela necessidade de mapear a produção científica disponível sobre um campo complexo e em constante evolução: a toxicidade dos canabinoides sintéticos. A condução da revisão seguiu as recomendações metodológicas do Joanna Briggs Institute (JBI) e as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – Extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR), garantindo o rigor e a transparência no mapeamento das evidências.

4.1 Pergunta de Pesquisa

De acordo com o referencial do JBI, a pergunta central deste estudo foi estruturada a partir do acrônimo PCC (População, Conceito e Contexto), conforme detalhado no Quadro 1. **Pergunta norteadora**: Quais são os mecanismos de toxicidade, efeitos adversos e implicações à saúde pública associados à exposição ao canabinoide sintético JWH-018?

Tabela 1 - Estrutura do acrônimo PCC

Elemento	Definição
P (População)	Modelos experimentais (in vitro/in vivo) e humanos expostos ao JWH-018
C (Conceito)	Mecanismos de toxicidade, perfis farmacodinâmicos e efeitos adversos
C (Contexto)	Uso como nova substância psicoativa (NPS) e implicações em saúde pública

Fonte: (Autoria própria, 2026).

4.2 Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos artigos originais, revisões e relatos de caso que abordassem especificamente o JWH-018 e seus desfechos toxicológicos. Os critérios de inclusão focaram em estudos que discutissem a interação com receptores canabinoides, biotransformação (metabolismo) e manifestações clínicas. Foram excluídos estudos que tratavam exclusivamente de outros canabinoides sintéticos ou que possuíam foco estritamente químico-analítico, sem correlação com desfechos biológicos ou de saúde pública.

4.3 Estratégia de Busca

A busca principal foi executada na base de dados PubMed (MEDLINE). Para garantir a abrangência e a reprodutibilidade da pesquisa em outros repositórios acadêmicos, os termos foram adaptados conforme as sintaxes específicas de cada base: **PubMed (Sintaxe Principal)**: ("JWH-018") AND (toxicity OR poisoning OR "adverse effects" OR mechanism OR "health effects"); **SciELO**: (JWH-018) AND (toxicidade OR envenenamento OR "efeitos adversos"); **Web of Science / Scopus**: TS=("JWH-018") AND TS=(toxicity OR poisoning OR "adverse effects" OR mechanism OR "health effects").

4.4 Seleção de Estudos

O processo de seleção foi conduzido de forma sistemática em duas etapas distintas, utilizando planilhas eletrônicas como ferramenta de suporte para garantir a auditabilidade do "funil de seleção": Na Etapa 1 (Triagem por Título), foram avaliados inicialmente 127 artigos identificados na busca primária. Nesta fase, os títulos foram examinados para verificar a pertinência temática direta com o JWH-018 e indícios de abordagem toxicológica. Após esta filtragem, 49 artigos foram selecionados para a etapa seguinte. Na Etapa 2 (Screening de Resumos/Abstracts), o screening detalhado dos resumos foi realizado nos 49 artigos remanescentes. Esta análise técnica avaliou a profundidade dos dados sobre mecanismos moleculares (ex: CB1 e 5-HT2A), efeitos adversos clínicos e importância estratégica para a discussão do TCC. Ao final deste processo, consolidou-se o uso de múltiplas drogas, o que dificulta a interpretação e impede a avaliação estudos, composto pelos artigos com maior rigor metodológico e relevância para a área farmacêutica publicados nos últimos 5 anos (junho de 2022 a junho de 2026).

4.5 Extração e Síntese de Dados

Para a extração dos dados, utilizou-se um instrumento padronizado que permitiu a síntese qualitativa das informações. A planilha de extração foi estruturada para capturar a Identificação: título, autores e ano de publicação; Delineamento: tipo de estudo (Experimental in vivo, in vitro ou Relato Clínico); Achados Farmacológicos: principais mecanismos de toxicidade (agonismo, afinidade de ligação, estresse oxidativo); e Defechos Toxicológicos: efeitos adversos relatados e riscos identificados para a saúde pública.

5 RESULTADOS

A busca bibliográfica inicial executada na base de dados PubMed (MEDLINE) resultou em um universo total de 127 registros. Diferente de triagens executadas em softwares automatizados de remoção de duplicatas como o Rayyan — comumente empregados em revisões de escopo com múltiplas bases de dados para gerenciar milhares de artigos —, a centralização da busca nesta pesquisa permitiu que o gerenciamento e o afunilamento dos dados fossem integralmente conduzidos por meio do programa Microsoft Excel. Esta ferramenta atuou como a matriz central de auditoria, garantindo a rastreabilidade e a transparência em todas as fases do processo de seleção.

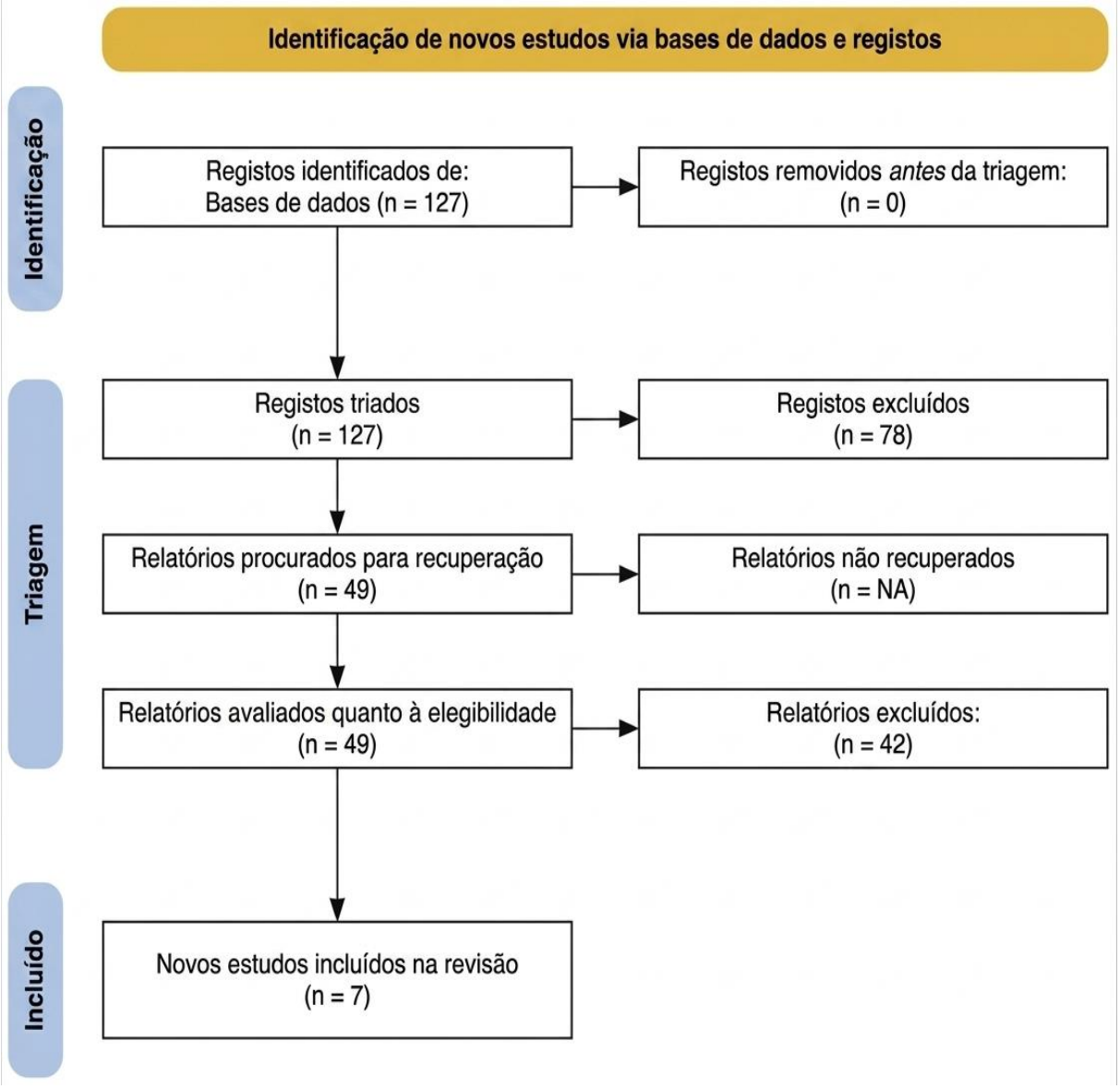
O processo de refinamento foi operacionalizado em duas etapas sequenciais e eliminatórias, baseadas nos critérios de elegibilidade previamente delimitados na metodologia. Na Etapa 1, correspondente à triagem por título, todos os 127 artigos foram examinados individualmente com o objetivo de identificar a menção direta ao termo de interesse ("JWH-018") e indícios explícitos de abordagens voltadas à toxicidade celular, molecular ou clínica. Nesta fase, foram excluídos 78 registros que não atendiam simultaneamente a ambos os requisitos, restando 49 artigos elegíveis para a fase seguinte.

Na Etapa 2, procedeu-se ao screening detalhado dos resumos (abstracts) dos 49 artigos remanescentes. Esta etapa caracterizou-se por uma análise técnica e farmacêutica profunda, na qual os resumos foram avaliados quanto à presença de dados robustos sobre os mecanismos moleculares de ação (envolvimento de receptores canabinoides e não-canabinoides), perfis de biotransformação (vias metabólicas de fase I e fase II), manifestações clínicas de toxicidade e relevância estratégica para a saúde pública. Após esta filtragem analítica, 42 estudos foram

desconsiderados por abordarem aspectos estritamente analíticos isolados ou focarem de forma exclusiva em outros homólogos sintéticos.

Ao final deste fluxo de afunilamento, consolidou-se os 7 artigos que integraram a amostra final desta revisão de escopo por apresentarem o maior rigor metodológico e alinhamento temático. O percurso detalhado deste fluxo de seleção, contendo os quantitativos de inclusão e exclusão em cada nível da busca, está sistematizado no Fluxograma PRISMA-ScR apresentado a seguir (Figura 5).

Figura 6 – Fluxograma de seleção dos estudos incluídos (PRISMA-ScR).



Fonte: (Autoria própria, 2026).

6 DISCUSSÃO

6.1 Caracterização Geral dos Estudos Incluídos

A análise do perfil cronológico, geográfico e metodológico dos 7 artigos selecionados revela um panorama detalhado da evolução científica dedicada ao canabinoide sintético JWH-018. Do ponto de vista temporal, observa-se uma concentração proeminente de publicações a partir do ano de 2010. Este fenômeno cronológico reflete o exato período em que as misturas de ervas comercializadas ilegalmente sob as denominações de Spice ou K2 emergiram de forma agressiva nos mercados de substâncias psicoativas europeu e norte-americano (Hudson; Ramsey, 2011; Andrews *et al.*, 2023). O crescimento abrupto no volume de pesquisas científicas correlaciona-se com a necessidade urgente dos órgãos regulatórios e de saúde pública em compreender o perfil toxicológico de uma molécula que, até então, figurava apenas como um composto estritamente experimental de bancada.

Sob a perspectiva geográfica, a distribuição dos centros de pesquisa evidencia que a vigilância e o enfrentamento às NSPs constituem uma resposta global coordenada. Nota-se um protagonismo científico de instituições localizadas nos Estados Unidos, na Alemanha e na Itália, seguidas por contribuições relevantes de países como Turquia, Japão e Noruega. Essa concentração geográfica justifica-se pela infraestrutura avançada de toxicologia analítica e forense presente nesses locais, permitindo o rastreamento farmacocinético rápido em usuários (Gundersen *et al.*, 2022; Toennes *et al.*, 2021) e o mapeamento sistemático das mutações estruturais que a molécula sofreu ao longo dos anos para evadir as legislações sanitárias nacionais (Andrews *et al.*, 2023).

No que tange ao delineamento experimental, a amostra final apresenta um equilíbrio metodológico que viabiliza uma compreensão holística e translacional da toxicidade do JWH-018. Os estudos organizam-se em três grandes pilares complementares: Ensaios In Vitro: Focados na elucidação de mecanismos em nível molecular e celular, utilizando microssomos hepáticos humanos para mapear a cinética enzimática de biotransformação (Patton *et al.*, 2018) ou linhagens celulares neuronais para avaliar marcadores de morte e estresse oxidativo (Sezer *et al.*, 2020); Modelos In Vivo: Empregando roedores para mensurar os impactos sistêmicos e comportamentais agudos e subagudos, tais como a indução de crises convulsivas avaliadas por eletroencefalografia (Malyshevskaya *et al.*, 2017) ou alterações hemodinâmicas e cardiorrespiratórias complexas (Marchetti *et al.*, 2023; Özhan *et al.*, 2025); Abordagens Clínicas, Forenses e Observacionais: Responsáveis por transpor os achados pré-clínicos de

bancada para o organismo humano, estabelecendo janelas laboratoriais de detecção e padrões de eliminação metabólica em matrizes biológicas como soro e urina (Brents *et al.*, 2011; Moran *et al.*, 2011, Özhan *et al.*, 2025).

A convergência desses diferentes desenhos metodológicos solidifica a base de evidências científicas desta revisão. A fim de sistematizar as informações extraídas do "Funil dos 7", os dados foram organizados em duas matrizes analíticas complementares apresentadas a seguir. A **Tabela 2** delineia a caracterização metodológica, a origem geográfica e o escopo experimental de cada estudo selecionado. Sequencialmente, a **Tabela 3** promove uma síntese aprofundada dos mecanismos de toxicidade celular, manifestações adversas sistêmicas, achados estratégicos e lacunas científicas apontadas pela literatura compilada.

Tabela 2 – Caracterização metodológica e escopo dos estudos incluídos sobre o JWH-018

Autor(es) / Ano	País de Origem	Delineamento / Tipo de Estudo	Sistema / Modelo Biológico Utilizado	Alvo Principal de Investigação
Özhan *et al.* / 2025	Turquia	Experimental *in vivo* (Agudo e subagudo)	Ratos Wistar albino machos	Toxicidade cardiovascular, parâmetros eletrocardiográficos (ECG) e alterações histopatológicas no miocárdio.
Pintori *et al.* / 2024	Itália	Experimental *in silico* , *in vivo e ex vivo*	Ratos machos adultos Sprague-Dawley (SD)	Investigar as consequências toxicológicas da exposição.
Marchetti *et al.* / 2023	Itália	Experimental *in vivo*	Camundongos C57BL/6J acordados e em livre movimentação	Efeitos agudos cardiovasculares e cardiorrespiratórios, e avaliação do AM-251 e rimonabanto como possíveis antídotos.
Theunissen *et al.* / 2022	Países Baixos	Experimental *in vivo* (ensaio clínico duplo-cego)	Vinte e quatro participantes saudáveis	Avaliar os efeitos psicotomiméticos de uma dose moderada de JWH-018.

Corli *et al.* / 2024	Itália	Experimental *in vivo*	Camundongos Swiss machos	Investigação da toxicidade cruzada e do envolvimento do sistema serotoninérgico (5-HT2A) nos efeitos agudos.
Wang *et al.* / 2025	China	Revisão da literatura	Peixe-zebra (Danio rerio) como modelo *in vivo*	Avaliar de forma abrangente os perfis toxicológicos e o potencial terapêutico.
Janssens *et al.* / 2024	Bélgica	Bioensaio	Soros Humanos (A matriz analítica e biológica empregada foi o soro sanguíneo obtido de pacientes humanos)	Avaliou-se uma nova medida comparativa para intoxicações.

Fonte: (Dados da pesquisa).

Tabela 3 – Síntese dos mecanismos de toxicidade, efeitos adversos e achados estratégicos do JWH-018

Autor(es) / Ano	Mecanismos de Toxicidade Identificados	Principais Efeitos Adversos Relatados	Principais Conclusões e Achados Estratégicos	Lacunas e Perspectivas Apontadas
Özhan *et al.* / 2025	Indução de estresse oxidativo tecidual; flutuações autonômicas; alterações na condução elétrica do miocárdio.	Bradicardia profunda, hipertensão transitória seguida de hipotensão crônica, prolongamento do intervalo QT e necrose miocárdica focada.	A exposição subaguda causa danos estruturais cumulativos e degeneração de fibras cardíacas, indicando toxicidade cardiovascular persistente além do efeito agudo.	Necessidade de avaliar se a administração crônica de longo prazo mimetiza a insuficiência cardíaca congestiva observada em usuários humanos estáveis.
Pintori *et al.* / 2024	Alterar a atividade cardiovascular, com estimulação da frequência cardíaca e da pressão arterial, além de disfunção mitocondrial nas lesões do tecido cardíaco	Anormalidades no eletrocardiograma e prolongamento do intervalo QT.	O tratamento repetido com uma baixa dose de JWH-018 induz consequências toxicológicas duradouras, especialmente no sistema cardiovascular.	Necessidade de estudos moleculares e farmacológicos que examinem os potenciais alvos receptores envolvidos na toxicidade são necessários para uma compreensão mais completa dos mecanismos subjacentes
Marchetti *et al.* / 2023	Hiperativação simpática e colinérgica via ativação máxima de receptores CB1 periféricos e centrais.	Flutuações drásticas na pressão arterial média, bradicardia rebote, queda drástica na saturação de oxigênio e depressão respiratória.	O dano cardiorrespiratório agudo do JWH-018 é totalmente mediado pelo receptor CB1, sendo completamente revertido pelo antagonista AM-251 em tempo útil.	Investigar a segurança clínica de antagonistas de CB1 como agentes de resgate hospitalar emergenciais frente ao risco de efeitos adversos psiquiátricos.

Theunissen *et al.* / 2022	Indução náuseas e/ou dor de estômago	Cefaleia, vertigem.	Induz efeitos psicodélicos e dissociativos mais fortes e frequentes.	São necessárias mais pesquisas para investigar se os antagonistas CB1 ou o CBD poderiam servir como antídotos para a intoxicação aguda
Corli *et al.* / 2024	Cooperação alostérica / crosstalk celular direto entre receptores CB1 e receptores de serotonina 5-HT2A no SNC.	Catalepsia profunda, hipotermia drástica, prejuízos acentuados na atividade sensório-motora e alucinações vívidas.	A toxicidade neuropsiquiátrica severa do JWH-018 depende da ativação combinada do sistema de serotonina, agindo de forma integrada à via canabinoide clássica.	Investigar o uso terapêutico de antagonistas seletivos de 5-HT2A (como ritanserina) no bloqueio isolado de efeitos psicóticos agudos.
Wang et al. / 2025	Induzem um espectro de efeitos embriotóxicos, abrangendo anomalias de desenvolvimento, neurotoxicidade, hepatotoxicidade, comprometimento reprodutivo e desregulação metabólica.	Ansiedade ou psicose.	Induzem um espectro de efeitos embriotóxicos, abrangendo anomalias de desenvolvimento, neurotoxicidade, hepatotoxicidade, comprometimento reprodutivo e desregulação metabólica	Considerando que o zebrafish é um modelo não mamífero, os resultados desta revisão devem ser interpretados com cautela ao extrapolar desfechos toxicológicos e terapêuticos para humanos.
Janssens *et al.* / 2024	Bioensaio *in vitro* baseado em células.	Epistaxe, cianose, sonolência, euforia, afasia, rabdomiólise, hipoglicemia, miose, leucocitose, exsicose.	A determinação do equivalente de atividade pode auxiliar na identificação de intoxicações.	O uso de múltiplas drogas, o que dificulta a interpretação e impede a avaliação,o uso de múltiplas drogas, o que dificulta a interpretação e impede a avaliação

Fonte: (Dados da pesquisa).

6.2 Mecanismos Toxicológicos e Perfis Farmacodinâmicos do JWH-018

A compreensão da severidade clínica provocada pelo JWH-018 requer uma análise detalhada de suas propriedades farmacodinâmicas em nível molecular. Diferente do THC, o principal fitocanabinoide da Cannabis sativa, que atua como um agonista parcial de eficácia moderada, o JWH-018 é quimicamente projetado para atuar como um agonista total de alta potência sobre os receptores acoplados à proteína G do sistema endocanabinoide (Reggio *et al.*, 2010; Luo *et al.*, 2025; Wang *et al.*, 2025). Modelagens computacionais de relação estrutura-atividade revelam que o núcleo indólico e a cadeia lateral alquílica do JWH-018 estabelecem interações hidrofóbicas tridimensionais e forças de Van der Waals altamente estáveis com os aminoácidos presentes no sítio ortostérico do CB1, induzindo uma conformação ativa máxima da proteína G e disparando cascatas de sinalização celular sem teto de saturação biológica (Reggio *et al.*, 2010; Luo *et al.*, 2025).

Essa superafinidade nanomolar e eficácia intrínseca desmedida no CB1 geram repercussões diretas no SNC. A hiperativação desses receptores, localizados predominantemente em terminais pré-sinápticos corticais e hipocampais, suprime de forma drástica a liberação de neurotransmissores modulatórios e inibitórios fundamentais, notadamente o ácido gama-aminobutírico (GABA) (Malyshevskaya *et al.*, 2017). A perda desse freio inibitório fisiológico resulta em um estado de hiperexcitabilidade neuronal cortical descontrolada, clinicamente traduzido pela indução de crises convulsivas tônico-clônicas severas e o surgimento imediato de espículas epilépticas agudas detectáveis por traçados eletroencefalográficos (EEG) (Malyshevskaya *et al.*, 2017; Corli *et al.*, 2024; Luo *et al.*, 2025). Além disso, ensaios radiocompetitivos demonstram que essa potência de ativação estende-se ao subtipo CB2, sugerindo uma forte modulação periférica e imunitária que amplifica os processos inflamatórios sistêmicos (Chimalakonda *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2025).

Para além das vias canabinoides clássicas, a literatura aponta o intrigante recrutamento de vias acessórias não-canabinoides na neurotoxicidade aguda do composto. Estudos de comportamento e farmacologia reversa in vivo evidenciaram o envolvimento direto dos receptores 5-HT2A nas manifestações psicotrópicas graves do JWH-018 (Corli *et al.*, 2024). Ocorre um fenômeno de cooperação alostérica e crosstalk celular entre as vias CB1 e 5-HT2A no tecido cerebral; a estimulação vigorosa exercida pelo canabinoide sintético modula a dinâmica de sinalização da serotonina, o que justifica a deflagração de episódios psicóticos

agudos, alucinações táteis e visuais vívidas, estados catatônicos profundos e desregulações térmicas corporais drásticas, como a hipotermia grave (Corli *et al.*, 2024).

Paralelamente aos efeitos mediados por receptores de membrana, o JWH-018 exerce agressividade citotóxica direta nas organelas neuronais. Em ensaios conduzidos com linhagens de neuroblastoma humano (SH-SY5Y), o fármaco demonstrou capacidade de reduzir expressivamente a viabilidade celular de forma dose-dependente (Sezer *et al.*, 2020). O mecanismo subjacente a essa morte celular envolve o colapso do potencial de membrana mitocondrial e uma elevação deletéria na produção interna de espécies reativas de oxigênio (ROS), culminando em estresse oxidativo severo e peroxidação lipídica (Sezer *et al.*, 2020). O estresse celular é acompanhado por efeitos genotóxicos marcantes, caracterizados por quebras induzidas nas fitas de DNA genômico, o que consolida o potencial neurodegenerativo a médio e longo prazo do composto e direciona a célula para vias de morte programada por apoptose (Sezer *et al.*, 2020).

6.3 Aspectos Toxicocinéticos e Biotransformação: O Papel dos Metabólitos e Variabilidade Genética

A elucidação do perfil toxicocinético do JWH-018 é um fator crítico para compreender a extensão e a severidade de seus efeitos sistêmicos. Após a absorção pulmonar — que se caracteriza por ser extremamente rápida e culminar em picos de concentração plasmática em poucos minutos (Toennes *et al.*, 2021) —, o composto original sofre uma rápida redistribuição tecidual e é direcionado ao compartimento hepático. Estudos pioneiros conduzidos in vitro com microssomos hepáticos humanos e hepatócitos isolados demonstraram que a molécula passa por um intenso metabolismo de fase I, caracterizado majoritariamente por reações de hidroxilação na cadeia lateral alquílica e no núcleo indólico, além de processos subsequentes de carboxilação (Wintermeyer *et al.*, 2010). O produto final dessa depuração é excretado por via renal quase na sua totalidade sob a forma de metabólitos conjugados com ácido glicurônico na fase II, fazendo com que a droga original intacta seja praticamente indetectável na urina humana (Moran *et al.*, 2011; Gundersen *et al.*, 2022).

Um dos achados mais significativos no escopo farmacocinético das NSPs refere-se à atividade biológica dos produtos dessa biotransformação. Ao contrário do que ocorre com a cannabis natural, cujos caminhos metabólicos geram subprodutos predominantemente inertes ou menos potentes, o metabolismo de fase I do JWH-018 atua como uma via de bioativação. Ensaios biológicos combinados in vitro e in vivo comprovaram que múltiplos metabólitos

monohidroxilados (especialmente os isômeros M1 a M5) retêm afinidade nanomolar e eficácia agonista total sobre o receptor CB1 semelhantes ou até superiores às da droga-mãe (Brents *et al.*, 2011). Adicionalmente, esses mesmos metabólitos humanos preservam uma afinidade de ligação expressiva e agem como potentes agonistas nos receptores periféricos CB2 (Chimalakonda *et al.*, 2012). Esse fenômeno estabelece um cenário de polifarmácia intrínseca, no qual o prolongamento e a intensificação do quadro de intoxicação aguda e o risco de overdose duradoura em usuários humanos decorrem diretamente da persistência sistêmica desses subprodutos metabolicamente ativos de primeira passagem (Brents *et al.*, 2011; Chimalakonda *et al.*, 2012; Balloni *et al.*, 2024).

A velocidade dessa depuração e a consequente suscetibilidade individual à toxicidade aguda estão intimamente vinculadas à variabilidade genética do hospedeiro. Ensaios de cinética enzimática identificaram que o citocromo P450 é o principal sistema responsável pela oxidação da molécula, com protagonismo absoluto da isoenzima CYP2C9 (Patton *et al.*, 2018, Theken *et al.*, 2020). Diante disso, os polimorfismos genéticos associados a essa enzima passam a ditar o desfecho clínico da exposição. O mapeamento com variantes recombinantes demonstrou que, enquanto indivíduos portadores do alelo selvagem CYP2C9*1 ou da variante CYP2C9*2 exibem taxas de clareamento metabólico eficientes, a presença do alelo mutante CYP2C9*3 promove uma depressão catalítica extrema na velocidade de hidroxilação do canabinoide sintético (Patton *et al.*, 2018). Em pacientes classificados como metabolizadores lentos (portadores do genótipo CYP2C9*3/*3), o clearance do JWH-018 é severamente comprometido, resultando no acúmulo sistêmico crônico da droga ativa no plasma, elevação drástica da meia-vida de eliminação e uma vulnerabilidade crítica para o desencadeamento de overdoses fatais mesmo sob a exposição a doses reduzidas do xenobiótico (Patton *et al.*, 2018; Balloni *et al.*, 2024).

6.4 Manifestações Clínicas, Efeitos Adversos Sistêmicos e Riscos à Saúde Pública

A transição dos achados pré-clínicos e mecânicos de bancada para o organismo complexo elucida a gravidade do perfil clínico-hospitalar associado à intoxicação pelo JWH-018. A literatura científica demonstra que as propriedades farmacodinâmicas de agonismo total da molécula repercutem em manifestações multiorgânicas severas. Estas manifestações comprometem de forma aguda os sistemas regulatórios vitais e impõem desafios complexos ao manejo de urgência médica e à infraestrutura de vigilância epidemiológica.

Sistema Nervoso Central

No âmbito neurológico e psiquiátrico, os impactos da hiperativação do CB1 e o crosstalk serotoninérgico manifestam-se por quadros de toxicidade comportamental e estrutural graves. A manifestação aguda mais crítica consiste no desencadeamento de crises convulsivas generalizadas de padrão tônico-clônico e no registro de espículas epilépticas intensas, que diferenciam patologicamente o JWH-018 do perfil protetor exercido pelo agonismo parcial do fitocanabinoide THC (Malyshevskaya *et al.*, 2017). Adicionalmente, a exposição repetida induz neuroadaptações sinápticas crônicas que se traduzem em um aumento progressivo da atividade motora exacerbada e de comportamentos de agressividade severa, mediados por uma regulação compensatória nos sistemas dopaminérgicos D1 e D2 pós-abstinência (Corli *et al.*, 2025 ; Gutiérrez *et al.*, 2025).

Sob a perspectiva cognitiva, ensaios comportamentais e eletrofisiológicos indicam que a substância provoca um prejuízo severo na plasticidade sináptica do hipocampo, resultando na perda aguda da capacidade de consolidação de memórias de curto prazo e na incapacidade de execução de tarefas associadas ao teste de Reconhecimento de Novo Objeto (Ossato *et al.*, 2017, Hoffman *et al.*, 2021). Sintomaticamente, essa toxicidade central consolida-se em prontuários de emergência sob a forma de agitação psicomotora grave, ansiedade extrema e surtos psicóticos agudos com alucinações persistentes (Hudson; Ramsey, 2011; Corli *et al.*, 2024).

Sistema Cardiovascular e Respiratório

As repercussões autonômicas e hemodinâmicas induzidas pelo JWH-018 configuram emergências médicas com elevado risco de letalidade. O perfil de toxicidade cardiovascular caracteriza-se por uma instabilidade hemodinâmica bifásica, manifestada por episódios de hipertensão arterial transitória seguidos por quadros de hipotensão crônica e bradicardia severa rebote (Marchetti *et al.*, 2023; Özhan *et al.*, 2025). Parâmetros eletrocardiográficos (ECG) apontam distorções significativas na condução elétrica do miocárdio, com destaque para o prolongamento crítico do intervalo QT (Özhan *et al.*, 2025). Este prolongamento atua como um biomarcador preditivo para a deflagração de arritmias ventriculares fatais.

Análises histopatológicas em modelos subagudos confirmam que esses episódios isquêmicos e de estresse oxidativo tecidual culminam em degeneração de fibras cardíacas e necrose miocárdica focal (Özhan *et al.*, 2025). No sistema respiratório, a estimulação massiva central e periférica resulta em quadros concomitantes de depressão respiratória aguda e uma

queda drástica e sustentada nos níveis de saturação de oxigênio (Marchetti *et al.*, 2023). O quadro exige intervenções de suporte ventilatório imediato no ambiente de urgência para evitar a evolução para o óbito por hipóxia.

Impactos na Saúde Pública e Desafios Forenses

O cenário de emergência médica e a reatividade dos sistemas de saúde são profundamente tensionados pela dinâmica epidemiológica das Novas Substâncias Psicoativas. O manejo clínico inicial de pacientes intoxicados pelo JWH-018 é dificultado pela ausência de protocolos de resgate com antídotos específicos validados para uso humano. Embora estudos experimentais comprovem que antagonistas e moduladores alostéricos do receptor CB1 (como o rimonabanto e o AM-251) possuam eficácia teórica para reverter a depressão cardiorrespiratória e os efeitos neurológicos centrais (Marchetti *et al.*, 2023), sua transposição clínica permanece bloqueada devido ao risco severo de desencadeamento de efeitos adversos psiquiátricos secundários graves.

Soma-se a isso um imenso desafio analítico e forense que impede o diagnóstico laboratorial em tempo real. Como o JWH-018 é rapidamente biotransformado e excretado na urina humana exclusivamente na forma de metabólitos mono-hidroxilados e carboxilados conjugados (Moran *et al.*, 2011; Gundersen *et al.*, 2022), as metodologias de triagem imunológica e os testes rápidos imunoensaios comumente empregados nos hospitais para detecção de maconha convencional resultam sistematicamente em falsos-negativos. A confirmação diagnóstica requer técnicas de alta complexidade, como a cromatografia gasosa ou líquida acoplada à espectrometria de massas (GC-MS ou LC-MS) (Hudson; Ramsey, 2011; Balloni *et al.*, 2024). O custo e o tempo de processamento destas técnicas limitam sua aplicação no momento da admissão do paciente.

Por fim, a reatividade regulatória é perpetuamente desafiada pela rapidez da evolução química clandestina. À medida que agências de saúde pública proibiram o JWH-018, laboratórios ilícitos promoveram modificações moleculares deliberadas em sua estrutura química fundamental (Andrews *et al.*, 2023). Esta manipulação sistemática substituiu os anéis indólicos e as cadeias alquílicas originais por novos substituintes farmacofóricos, gerando sucessivas gerações de canabinoides sintéticos e subclasses altamente potentes e desconhecidas (como os OXIZIDS) (Andrews *et al.*, 2023). Este ciclo contínuo de evasão legislativa perpetua

a imprevisibilidade dos surtos de intoxicação e consolida as misturas de canabinoides sintéticos como um persistente e dinâmico problema de saúde pública global.

7. CONCLUSÃO

A presente revisão de escopo demonstra que o JWH-018 representa um dos canabinoides sintéticos mais relevantes do ponto de vista toxicológico, destacando-se pela elevada afinidade e ação agonista total sobre os receptores CB1, diferentemente do Δ9-tetraidrocanabinol (THC), que atua como agonista parcial. Essa característica farmacodinâmica está diretamente relacionada à maior intensidade dos efeitos psicoativos e à ocorrência de eventos adversos graves, incluindo convulsões, alterações cognitivas, episódios psicóticos, agressividade e importantes disfunções cardiovasculares. As evidências analisadas confirmam que a toxicidade do JWH-018 excede significativamente aquela observada com a cannabis natural, configurando um importante risco à saúde individual e coletiva.

Além dos mecanismos farmacológicos relacionados à ativação exacerbada do sistema endocanabinoide, observou-se que o metabolismo do JWH-018 exerce papel fundamental na modulação de sua toxicidade. A formação de metabólitos biologicamente ativos, associada à participação de enzimas do citocromo P450 (especialmente a CYP2C9), contribui para a prolongação dos efeitos tóxicos e para a variabilidade clínica observada entre os usuários. Fatores farmacogenéticos, diferenças individuais na capacidade metabólica e a elevada lipofilicidade do composto tornam a resposta toxicológica imprevisível, dificultando tanto o diagnóstico quanto o manejo clínico dos casos de intoxicação.

Os impactos do JWH-018 ultrapassam a esfera clínica e representam um desafio crescente para os sistemas de saúde pública. O aumento dos atendimentos de emergência relacionados ao consumo de canabinoides sintéticos, associado à dificuldade de detecção laboratorial e à constante introdução de novos análogos estruturais no mercado ilícito, evidencia limitações importantes das estratégias atuais de vigilância e controle. A rápida evolução química dessas substâncias dificulta a atualização das legislações e compromete a capacidade de monitoramento epidemiológico, favorecendo a subnotificação dos casos e a perpetuação dos danos associados ao seu consumo.

Dessa forma, conclui-se que o JWH-018 constitui uma importante ameaça emergente no contexto das novas substâncias psicoativas, exigindo esforços integrados entre

pesquisadores, profissionais de saúde, laboratórios toxicológicos e órgãos reguladores. O fortalecimento da vigilância epidemiológica, o investimento em métodos analíticos mais sensíveis, a ampliação das pesquisas sobre mecanismos de toxicidade e efeitos de longo prazo, bem como o desenvolvimento de estratégias educativas e de redução de danos, são medidas essenciais para minimizar os impactos dessas substâncias e subsidiar políticas públicas mais eficazes de prevenção e controle.

REFERÊNCIAS

ANDREWS, Rachael; JORGE, Rita; CHRISTIE, Rachel; GALLEGOS, Ana. From JWH-018 to OXIZIDS: Structural evolution of synthetic cannabinoids in the European Union from 2008 to present day. *Drug Testing and Analysis*, v. 15, n. 4, p. 378-387, 2023. DOI: 10.1002/dta.3422.

ANGERER, V.; BISEL, Philippe; STEINHART, Volker; TRABER, Jörg; AUWÄRTER, Volker. Separation and structural characterization of the new synthetic cannabinoid JWH-018 cyclohexyl methyl derivative NE-CHMIMO using flash chromatography, GC-MS, IR and NMR spectroscopy. Forensic Science International, v. 266, p. e93-e98, 2016. DOI: https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2016.05.031.

ÅSTRAND, A.; Laudadio, E., Gameli, PS *et al.* Relação estrutura-atividade de metabólitos canabinoides sintéticos prevalentes na dinâmica in vitro e in silico do hCB 1. Acta Pharmacol Sin 47 , 776–789 (2026). https://doi.org/10.1038/s41401-025-01678-5

BALLONI, Aurora; TINI, Anastasio; PROSPERO, Emilia; BUSARDÒ, Francesco Paolo; HUESTIS, Marilyn Ann; LO FARO, Alfredo Fabrizio. Exposure to Synthetic Psychoactive Substances: A Potential Cause for Increased Human Hepatotoxicity Markers. *Clinical Chemistry*, v. 70, n. 4, p. 597-628, 2024. DOI: 10.1093/clinchem/hvad210.

BARBIERI, M.; OSSATO, A.; CANAZZA, I.; TRAPELLA, C.; BORELLI, A. C.; BEGGIATO, S.; RIMONDO, C.; SERPELLONI, G.; FERRARO, L.; MARTI, M. Synthetic cannabinoid JWH-018 and its halogenated derivatives JWH-018-Cl and JWH-018-Br impair Novel Object Recognition in mice: behavioral, electrophysiological and neurochemical evidence. Neuropharmacology, v. 109, p. 254-269, 2016. DOI: https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.06.027.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 15 maio 1998. Disponivel em:https://anvisalegis.datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&tipo=POR&numeroAto=00000344&seqAto=000&valorAno=1998&orgao=SVS/MS&codTipo=&desItem=&desItemFim=&cod_menu=1696&cod_modulo=134&pesquisa=true

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 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. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, p. 79-82, 18 jun. 2010

BRENTS, L. K.; Reichard EE, Zimmerman SM, Moran JH, Fantegrossi WE, Prather PL. Phase I Hydroxylated Metabolites of the K2 Synthetic Cannabinoid JWH-018 Retain In Vitro and In Vivo Cannabinoid 1 Receptor Affinity and Activity. PLoS ONE, v. 6, n. 7, e21917, 2011. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021917.

CENTRO DE INFORMAÇÃO E ASSISTÊNCIA TOXICOLÓGICA DA BAHIA (CIATox-BA). Comunicado de Risco nº 01/2023: Alerta sobre o diagnóstico e 46 tratamento de casos de intoxicação relacionados a canabinoides sintéticos. Salvador: CIATox-BA, 2023.

CHIMALAKONDA, Krishna C.; JAMES, Laura P.; RADOMINSKA-PANDYA, Anna; MORAN, Jeffery H. Sulfaphenazole and α-naphthoflavone attenuate the metabolism of the synthetic cannabinoids JWH-018 and AM2201 found in K2/spice. Drug Metabolism Letters, v. 7, n. 1, p. 34-38, mar. 2013. DOI: 10.2174/18723128070113121115152 3

CORLI, Giorgia; TIRRI, Micaela; BASSI, Marta; BERNARDI, Tatiana; BOCCUTO, Federica; BORSARI, Martina; ZAULI, Giorgio; BILEL, Sabrine; MARTI, Matteo. 5-HT2A receptors are involved in the pharmaco-toxicological effects of the synthetic cannabinoids JWH-018 and 5F-PB22: In vivo studies in mice. *European Journal of Pharmacology*, v. 971, p. 176486, 2024. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176486.

CORLI, Giorgia; DE LUCA, Fabrizio; BILEL, Sabrine; BASSI, Marta; RODA, Elisa; ROSSI, Paola; FATTORE, Liana; LOCATELLI, Carlo Alessandro; MARTI, Matteo. Repeated treatment with JWH-018 progressively increases motor activity and aggressiveness in male mice: involvement of CB1 cannabinoid and D1/D2 dopaminergic receptors. European Journal of Pharmacology, v. 998, p. 177633, 2025. DOI: 10.1016/j.ejphar.2025.177633.

COUCEIRO, J.; BANDARRA, Susana; SULTAN, Haider; BELL, Suzanne; CONSTANTINO, Susana; QUINTAS, Alexandre. Toxicological impact of JWH-018 and its phase I metabolite N-(3-hydroxypentyl) on human cell lines. Forensic Science International, v. 264, p. 100-105, 2016. DOI: https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2016.03.024.

EVERY-PALMER, S. Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: an explorative study. Drug and Alcohol Dependence, v. 117, n. 2-3, p. 152-157, 2011. DOI: https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.01.012.

FONSECA, B. M.; Correia-da-Silva, G.; Almada, M., Costa, M. A., & Teixeira, N. A. O Sistema Endocanabinoide–uma perspetiva terapêutica. Acta Farmacêutica Portuguesa, v. 2, n. 2, p. 37-44, 2013. https://doi.org/10.1155/2013/510540

GUNDERSON, Erik W.; HAUGHEY, Heather M.; AIT-DAOUD, Nassima; JOSHI, Amruta S.; HART, Carl L. "Spice" and "K2" Herbal Highs: A Case Series and Systematic Review of the Clinical Effects and Biopsychosocial Implications of Synthetic Cannabinoid Use in Humans. The American Journal on Addictions, v. 21, n. 4, p. 320-326, 2012. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2012.00240.x.

GUTIÉRREZ ÁVILA, N. Patricia; ZÚÑIGA MÁRQUEZ, Yimmy Ramón; ALBA ROSERO, Carolina; TAPIA IBÁÑEZ, Elvia Ximena. Nuevas sustancias psicoactivas y sus implicaciones neurológicas. Acta Neurológica Colombiana, v. 41, n. 2, 2025. https://doi.org/10.22379/anc.v41i2.1879.

HOFFMAN AF, Hwang EK, Lupica CR. Impairment of Synaptic Plasticity by Cannabis, Δ9-THC, and Synthetic Cannabinoids. Cold Spring Harb Perspect Med. 2021 May 3;11(5):a039743. doi: 10.1101/cshperspect.a039743. Erratum in: Cold Spring Harb Perspect Med. 2020 Jun 1;10(6):a040428. doi: 10.1101/cshperspect.a040428. PMID: 32341064; PMCID: PMC8091957.

HUDSON, S.; RAMSEY, J. The emergence and analysis of synthetic cannabinoids. Drug Testing and Analysis, v. 3, n. 7-8, p. 466-478, 2011. DOI: https://doi.org/10.1002/dta.268.

HOWLETT, A.; THOMAS, B.; HUFFMAN, J. The Spicy Story of Cannabimimetic Indoles. Molecules, v. 26, n. 20, art. 6190, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules26206190.

JANSSENS, LK, Sommer, MJ, Grafinger, KE et al. Interpretação de intoxicações por mono e poli-SCRA a partir de uma perspectiva baseada na atividade: equivalentes de JWH-018 no soro como medida comparativa. Arch Toxicol 98 , 3337–3350 (2024). https://doi.org/10.1007/s00204-024-03830-2

KOLLER, Verena J.; ZLABINGER, Gerhard J.; AUWÄRTER, Volker; FUCHS, Sabine; KNASMUELLER, Siegfried. Toxicological profiles of selected synthetic cannabinoids showing high binding affinities to the cannabinoid receptor subtype CB1. Archives of Toxicology, v. 87, n. 7, p. 1287-1297, 2013. DOI: https://doi.org/10.1007/s00204-013-1029-1.

LUO, Xuwen; KUAI, Lixin; SHI, Xuesong; QIAO, Yanling; LI, Kaixi; XU, Deli; DI, Bin; YAN, Fang; XU, Peng. Pharmaco-toxicological effects of the synthetic cannabinoids 4F-ABUTINACA, SDB-005, and JWH-018 in mice. In vitro and in vivo studies. European Journal of Pharmacology, v. 996, p. 177586, 2025. DOI: 10.1016/j.ejphar.2025.177586.

LAPOINT, J.; JAMES, L. P.; MORAN, C. L.; NELSON, L. S.; HOFFMAN, R. S.; MORAN, J. H. Severe Toxicity Following Synthetic Cannabinoid Ingestion. Clinical Toxicology, v. 49, n. 8, p. 760-764, 2011. DOI: https://doi.org/10.3109/15563650.2011.609822.

MALYSHEVSKAYA, Olga; ARITAKE, Kosuke; KAUSHIK, Mahesh K.; UCHIYAMA, Nahoko; CHERASSE, Yoan; KIKURA-HANAJIRI, Ruri; URADE, Yoshihiro. Natural (Δ9-THC) and synthetic (JWH-018) cannabinoids induce seizures by acting through the cannabinoid CB1 receptor. Scientific Reports, v. 7, n. 1, art. 10516, 2017. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-017-10447-2.

MARCHETTI, Beatrice; BILEL, Sabrine; TIRRI, Micaela; CORLI, Giorgia; RODA, Elisa; LOCATELLI, Carlo Alessandro; CAVARRETTA, Elena; DE-GIORGIO, Fabio; MARTI, Matteo. Acute Cardiovascular and Cardiorespiratory Effects of JWH-018 in Awake and Freely Moving Mice: Mechanism of Action and Possible Antidotal Interventions?. International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 8, p. 7515, 2023. DOI: 10.3390/ijms24087515.

MORAN, C. L. *et al*. Quantitative Measurement of JWH-018 and JWH-073 Metabolites Excreted in Human Urine. Analytical Chemistry, v. 83, n. 11, p. 4228-4236, 2011. DOI: https://doi.org/10.1021/ac2005636.

OSSATO, A., Uccelli, L., Bilel, S., Canazza, I., Di Domenico, G., Pasquali, M., Pupillo, G., De Luca, M. A., Boschi, A., Vincenzi, F., Rimondo, C., Beggiato, S., Ferraro, L., Varani, K., Borea, P. A., Serpelloni, G., De-Giorgio, F., & Marti, M. 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, art. 130, p. 1-15, 3 ago. 2017. DOI: https://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00130

OZHAN, Onural; ERMIS, Necip; CELBIS, Osman; SAMDANCI, Emine; PETEKKAYA, Semih; ORUC, Mucahit; SOYLU, Ozcan; KOPARIR, Pelin; ACET, Ahmet; PARLAKPINAR, Hakan. Acute and subacute cardiovascular effects of synthetic cannabinoid JWH-018 in rat. Forensic Toxicology, v. 43, n. 2, p. 266-279, 2025. DOI: 10.1007/s11419-025-00720-9.

PANT S, Deshmukh A, Dholaria B, Kaur V, Ramavaram S, Ukor M, Teran GA. Spicy seizure. Am J Med Sci. 2012 Jul;344(1):67-8. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31824cf5c2.

PAPANTI, D.; SCHIFANO, Fabrizio; BOTTEON, Giulia; BERTOSSI, Francesca; MANNIX, Jason; VIDONI, Daniela; IMPAGNATIELLO, Matteo; PASCOLO-FABRICI, Elisabetta; BONAVIGO, Tommaso. "Spiceophrenia": a systematic overview of "Spice"-related psychopathological issues and a case report. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, v. 28, n. 4, p. 379-389, 2013. DOI: https://doi.org/10.1002/hup.2312.

PATTON, Amy L.; SEELY, Kathryn A.; YARBROUGH, Azure L.; FANTEGROSSI, William; JAMES, Laura P.; MCCAIN, Keith R.; FUJIWARA, Ryoichi; PRATHER, Paul L. Altered metabolism of synthetic cannabinoid JWH-018 by human cytochrome P450 2C9 and variants. Biochemical and Biophysical Research Communications, v. 498, n. 3, p. 597-602, 2018. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.03.028.

PINTORI, Nicholas; SERRA, Maria Pina; CARAI, Antonio; LOBINA, Carla; ISOLA, Raffaella; NOLI, Roberta; PIRAS, Gessica; SPANO, Enrica; BAUMANN, Michael H.; QUARTU, Marina; DE LUCA, Maria Antonietta. Evidence for enduring cardiac and multiorgan toxicity after repeated exposure to the synthetic cannabinoid JWH-018 in male rats. Toxicology, v. 507, p. 153878, 2024. DOI: 10.1016/j.tox.2024.153878.

RAJASEKARAN, Maheswari; BRENTS, Lisa K.; FRANKS, Lirit N.; MORAN, Jeffery H.; PRATHER, Paul L. Human metabolites of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073 bind with high affinity and act as potent agonists at cannabinoid type-2 receptors. Toxicology and Applied Pharmacology, v. 269, n. 2, p. 100-108, 2013.
DOI: https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.03.012.

REGGIO, Patricia H. Endocannabinoid binding to the cannabinoid receptors: what is known and what remains unknown. Current medicinal chemistry, v. 17, n. 14, p. 1468-1486, 2010. https://doi.org/10.2174/092986710790980005.

ROQUE-BRAVO R, Silva RS, Malheiro RF, Carmo H, Carvalho F, da Silva DD, Silva JP. Synthetic Cannabinoids: A Pharmacological and Toxicological Overview. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2023 Jan 20;63:187-209. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-031122-113758. Epub 2022 Aug 1. PMID: 35914767.

SCHNEIR, A. B.; CULLEN, J.; LY, B. T. "Spice" Girls: Synthetic Cannabinoid Intoxication. The Journal of Emergency Medicine, v. 40, n. 3, p. 296-299, 2011.
DOI: https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2010.10.014.

SEZER, Yigit; JANNUZZI, Ayse Tarbin; HUESTIS, Marilyn A; ALPERTUNGA, Buket. In vitro assessment of the cytotoxic, genotoxic and oxidative stress effects of the synthetic cannabinoid JWH-018 in human SH-SY5Y neuronal cells. Toxicology Research, v. 9, n. 6, p. 734-740, 2021. DOI: https://doi.org/10.1093/toxres/tfaa078.

SONMEZ, I.; KOSGER, F. Synthetic cannabinoid receptor agonist-associated psychotic disorder: a case report. Turk Psikiyatri Dergisi, v. 27, n. 1, p. 63-66, 2016. DOI: https://doi.org/10.5080/u10109.

TOENNES, Stefan W.; GERATHS, Anna; POGODA, Werner; PAULKE, Alexander; WUNDER, Cora; THEUNISSEN, Eef L.; RAMAEKERS, Johannes G. Pharmacokinetic properties of the synthetic cannabinoid JWH-018 and of its metabolites in serum after inhalation. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v. 140, p. 215-222, 2017. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.03.043.

TOENNES, Stefan W.; GERATHS, Anna; POGODA, Werner; PAULKE, Alexander; WUNDER, Cora; THEUNISSEN, Eef L.; RAMAEKERS, Johannes G. Excretion of metabolites of the synthetic cannabinoid JWH-018 in urine after controlled inhalation. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v. 150, p. 162-168, 2018. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.12.016.

TOENNES, Stefan W., Ramaekers, J. G., Theunissen, E. L., Moeller, M. R., & Kauert, G. F. Comparison of cannabinoid pharmacokinetic properties in occasional and heavy users smoking a marijuana or placebo joint. Journal of Analytical Toxicology, v. 32, n. 7, p. 470–477, set. 2008. Disponível em: https://doi.org/10.1093/jat/32.7.470.

THEKEN, KN, Lee, CR, Gong, L., Caudle, KE, Formea, CM, Gaedigk, A., Klein, TE, Agúndez, JAG e Grosser, T. (2020), Diretriz do Consórcio de Implementação de Farmacogenética Clínica (CPIC) para CYP2C9 e Anti-inflamatórias Não Esteroides. Clin. Farmacol. Ter., 108: 191-200. https://doi.org/10.1002/cpt.1830.

THEUNISSEN EL, Reckweg JT, Hutten NRPW, Kuypers KPC, Toennes SW, Neukamm MA, Halter S, Ramaekers JG. Psychotomimetic symptoms after a moderate dose of a synthetic cannabinoid (JWH-018): implications for psychosis. Psychopharmacology (Berl). 2022 May;239(5):1251-1261. doi: 10.1007/s00213-021-05768-0.

TRIF C, Harpaz D, Eltzov E, Parcharoen Y, Pechyen C, Marks RS. Detection of Cannabinoids in Oral Fluid Specimens as the Preferred Biological Matrix for a Point-of-Care Biosensor Diagnostic Device. Biosensors (Basel). 2024 Feb 27;14(3):126. doi: 10.3390/bios14030126. PMID: 38534233; PMCID: PMC10968443.

WANG, Xingbo; XIE, Han; SHI, Xiaoling; WU, Kusheng; HUANG, Wenlong. Exploring Cannabinoid Effects Using Zebrafish (Danio rerio) as an In Vivo Model: A Review of the Literature. International Journal of Molecular Sciences, v. 26, n. 18, p. 9165, 2025. DOI: 10.3390/ijms26189165.

WILSON, Catheryn D.; TAI, Sherrica; EWING, Laura; CRANE, Jasmine; LOCKHART, Taylor; FUJIWARA, Ryochi; RADOMINSKA-PANDYA, Anna; FANTEGROSSI, William E. Convulsant Effects of Abused Synthetic Cannabinoids JWH-018 and 5F-AB-PINACA Are Mediated by Agonist Actions at CB1 Receptors in Mice. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, v. 368, n. 2, p. 146-156, 2019. DOI: https://doi.org/10.1124/jpet.118.251157.

WINTERMEYER, Annette; MÖLLER, Ines; THEVIS, Mario; JÜBNER, Martin; BEIKE, Justus; ROTHSCHILD, Markus A.; BENDER, Katja. In vitro phase I metabolism of the synthetic cannabimimetic JWH-018. Analytical and Bioanalytical Chemistry, v. 398, n. 5, p. 2141-2153, 2010. DOI: https://doi.org/10.1007/s00216-010-4171-0

ZHOU, Fenghua; SHI, Yan; TAN, Sujun; WANG, Xiaoli; YUAN, Weicheng; TAO, Shuqi; XIANG, Ping; CONG, Bin; MA, Chunling; WEN, Di. Unveiling the toxicity of JWH-018 and JWH-019: Insights from behavioral and molecular studies in vivo and vitro. Ecotoxicology and Environmental Safety, v. 289, p. 117500, 2025. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2024.117500.