

# Análise toxicológica dos canabinóides sintéticos enquanto novas drogas psicoativas

Maria Ribeiro<sup>1,2</sup>, Carina Silva<sup>1</sup>, Carla Pires<sup>1</sup>, Rui Fonseca<sup>1</sup>, André RTS Araújo<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico da Guarda (IPG)

<sup>2</sup>Instituto Politécnico de Bragança.

<sup>1,3</sup>Unidade de Investigação para o Desenvolvimento do Interior (UDI) do IPG

## 1. INTRODUÇÃO



Os canabinóides são substâncias encontradas na planta *cannabis*, cujos efeitos psicoativos devem-se sobretudo ao composto  $\Delta^9$ -tetra-hidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC)<sup>1</sup>. Desde a sua descoberta, novos compostos análogos foram sintetizados para uso farmacológico e, mais recentemente, como drogas de abuso<sup>2</sup>. Os seus efeitos fisiológicos e psicoativos são semelhantes ao  $\Delta^9$ -THC, mas com maior intensidade e toxicidade<sup>3</sup>.

## 2. OBJETIVOS

Descrever a farmacocinética dos canabinóides sintéticos (CS) e caracterizar os métodos analíticos disponíveis para a sua quantificação.

## 3. MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um levantamento bibliográfico nas bases de dados, Pubmed e SciELO. Foram utilizados, mais frequentemente, os seguintes descritores: canabinóides sintéticos, farmacocinética e métodos analíticos.

## 4. RESULTADOS

Os CS procedem de quatro grupos quimicamente distintos, designadamente, os compostos JWH, CP (ciclohexilfenóis), HU e os benzoilindoles (AM-694 e RCS-4) (Figura 1)<sup>4</sup>. O composto JWH-018 (Figura 2) é o mais comumente detetado nas drogas de abuso<sup>1</sup>

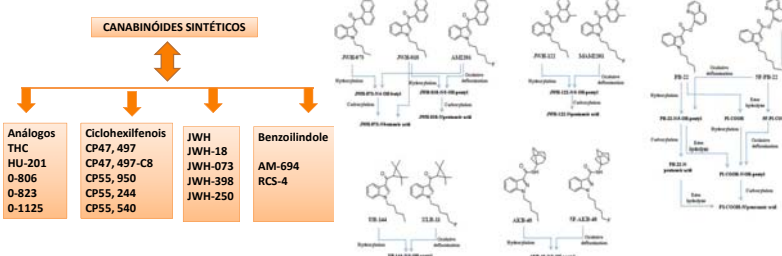


Figura 1 – Origem dos CS  
 Fonte: [4]

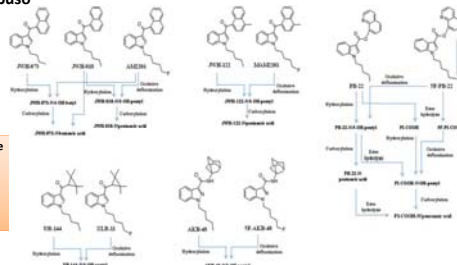


Figura 2 – Metabolismo de alguns CS  
 Fonte: [5]

### 4.1. Toxicocinética

A *cannabis* e o THC muitas vezes produzem efeitos físicos indesejados, contudo, geralmente toleráveis. Apesar dos CS apresentarem estruturas vastas e diversificadas comparativamente ao  $\Delta^9$ -THC, as principais propriedades farmacocinéticas são semelhantes. As formas de administração dos CS podem ser, inalação (fumo) e ingestão oral. A inalação é a forma de administração mais comum, manifestando-se os efeitos psicotrópicos entre segundos a minutos. Concentrações máximas de cerca de 10 mg/L são atingidas em minutos, no sangue e soro, caindo rapidamente só sendo detetáveis por horas ou dias, por exemplo, o JWH-018 é detetável até 48 horas<sup>5</sup>. Em casos forenses, reabilitação em clínicas psiquiátricas ou intoxicações graves, com tempo de consumo desconhecido, as concentrações são mais elevadas (JWH-122 até 230 mg/l), o que talvez se fique a dever ao consumo crónico de CS. A ingestão oral de CS regista concentrações séricas mais baixas, mas a sua deteção prolonga-se no tempo. Por exemplo, o AM-2201 foi encontrado 5 dias após a sua ingestão. Em utilizadores crónicos, os CS podem ser detetáveis no soro, até 30 dias após a última utilização. Muitos dos CS, como por exemplo o MAM-2201, devido à sua elevada lipofilicidade, acumulam-se nos tecidos adiposos sendo a sua libertação para a corrente sanguínea lenta. Os CS passam por um metabolismo bifásico, são extensamente metabolizados, perdendo partes substanciais da sua estrutura e, em geral, sofrem reações de hidroxilação e desalogenação (Fase I) e os metabolitos de fase II são quase exclusivamente glucuronídeos (Figura 2), fazendo com que a hidrólise seja considerada uma etapa obrigatória em amostras de urina analisadas por espectrometria de massa para detetar metabolitos na fase I<sup>6</sup>. Em casos fatais, foram detetadas concentrações de substâncias no sangue de 0.1-199 ng/ml para o JWH-018, 0.1-68.3 ng/ml para o JWH-073, 12 ng/ml para o AM-2201, 1,1-1,5 ng/ml para o 5F-PB-22, e 12.4 ng/ml para o MAM-2201<sup>6</sup>.

## 6. BIBLIOGRAFIA

- Sherrica, Tai & William E. Fantegrossi. (2014). Synthetic Cannabinoids: Pharmacology, Behavioral Effects, and Abuse Potential. *Curr Addict Rep* (2014) 1:129–136;
- Uchiyama, N.; Kikura, Hanajiri R.; Ogata, J.; Goda, Y. (2010). Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products, *Forensic Sci. Int.* 98, 31;
- Alves, A. Spaniol, B. & Linden, R. (2012). Canabinóides sintéticos: drogas de abuso emergentes. *Ver. Psiq Clin*, 39 (4): 142-148;
- Fattore L. & Fratta W. (2011). Beyond THC: The New Generation of Cannabinoid Designer Drugs. *Journal List From Behav Neurosci.*, 5:60-12.
- Castaneto, M.; Wohlfarth, A.; Desrosiers, A.; Hartman, R.; Gorelick, D. & Huestis, M. (2015). Synthetic cannabinoids pharmacokinetics and detection methods in biological matrices. *Drug Metab Rev*, Early Online: 1–51
- Carson R. Harris, Ashley Brown; Synthetic cannabinoid intoxication: a case series and review; *The Journal of Emergency Medicine*, Vol. 44, No. 2, pp. 360–366, 2013.
- Simões, S.; Silva, I.; Ajenjo, A. & Dias, M. (2014). Validation and application of an UPLC-MS/MS method for the quantification of synthetic cannabinoids in urine samples and analysis of seized materials from the Portuguese market. *Forensic Science International*, 243 (2014) 117–125.

## 4. RESULTADOS (continuação)

### 4.2. Métodos analíticos quantitativos de deteção

A deteção dos CS é realizada em duas fases. Começa-se por fazer um rastreio onde se verifica se amostra é positiva para depois se realizar um teste de confirmação fazendo uso de métodos cromatográficos. Os imunoensaios são usados como teste de despiste que necessitam de posterior confirmação mas, no caso de novos CS, a sua utilização é limitada. Os testes de confirmação mais comumente utilizados são a cromatografia líquida (CL) para analisar e separar uma grande variedade de compostos ou a cromatografia gasosa (CG) para amostras voláteis ou termicamente estáveis, acopladas à espectrometria de massa (EM) para identificar os diferentes átomos que constituem uma substância e que permite a identificação dos CS em diferentes amostras biológicas. A identificação de uma substância desconhecida num material biológico é quase sempre difícil, mesmo em situações em que é utilizada a análise LC-EM/EM. Mais recentemente, foram desenvolvidos novos métodos cromatográficos de alta resolução, nomeadamente, a EM/EM acoplada à CL de alta eficiência (CL-AE) ou à CL “tempo de voo” (CL-TV) com fonte de ionização *electrospray* (ESI). Estas, permitem a análise de CS conhecidos ou desconhecidos num curto período de tempo, embora a sua seletividade para determinar concentrações baixas pareça ser limitada. Todavia, o método CL-TV-EM/EM tem sido preferido ao método CL-AE-EM/EM, devido ao elevado investimento envolvido. Da tabela 1 constam os compostos e os metabolitos identificados por amostra e por método utilizado.

Tabela 1 – Compostos e metabolitos detetados e quantificados, por amostra e método

Amostras	Método	Compostos e metabolitos
Soro	CL-EM/EM	JWH-015; JWH-018; JWH-073; JWH-081; JWH-122; JWH-210; JWH-250; PB-22; UR-144-N-OH; UR-144-N-COOH
	CL-TV-EM/EM	PB-22 E UR-144-N-COOH, UR-144N-4-OH-pentil
Plasma e Sangue	CL-EM/EM	JWH-018; JWH-073; AB-001; AB-694; AB-2201; AB-2233; RCS 4 UR-144, AM-2201
	CL-AE-EM/EM	5F-PB-22; AM-2233; BB-22; JWH-122; PB-22
Cabelos	CL-EM/EM	JWH-018; JWH-019; JWH-073; JWH-081; JWH-122; JWH-210/250; AM2201; JWH-122-N-5-OH-pentil; JWH-018-N-5-OH-pentil
	CL-EM/EM	JWH-018; JWH-081; JWH-122; JWH-201; AM2201
Urina	CL-EM/EM	JWH-018-N-4-OH-pentil; JWH-018-N-5-OH-pentil; JWH-018-N-COOH-pentil; JWH-073-N-COOH-butilo; JWH-073-N-3-OH-butilo; JWH-073-N-4-OH-butilo; WR-144-N-OH; WR-144-N-COOH; JWH-072-N-COOH, AM2201-N-4-OH-pentil; AM1220; AM2201; THC; THCOOH.
	CL-TV-EM/EM	OH-UR-144, UR-N-COOH, DI-OH-UR-144
	CL-AE-EM/EM	JWH-018-N-ácido pentanoico, JWH-018-N-hidroxi-pentil; JWH-122-N-[5-hidroxi-pentil]; THC; THCOOH.

Fonte: [5, 7]

## 5. CONCLUSÃO

A *Cannabis* e os CS são as drogas ilícitas mais utilizadas entre os jovens adultos. Os CS produzem efeitos psicoativos similares aos da *cannabis*, contudo, de maior severidade tóxica. Por serem de fácil acesso e difíceis de detetar através dos testes de rastreio padrão do THC, têm elevada taxa de utilização. Ainda se sabe muito pouco acerca das implicações do uso destes compostos e muito menos se sabe sobre os seus efeitos a longo prazo. A rápida modificação dos CS e a falta de biomarcadores específicos para a sua determinação antevê a utilização de novos métodos dirigidos a diferentes analitos (*non-target*) para documentar a sua quantificação em amostras biológicas, em tempo útil e adaptados ao mercado das novas drogas emergentes.

