



ANA PAULA DE MOURA LIMA

MARIANE SILVA DOS SANTOS

**ASPECTOS ANALÍTICOS, TOXICOLÓGICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DO
USO DE CANABINÓIDES SINTÉTICOS NO BRASIL E NO MUNDO**

São Paulo

2023



ANA PAULA DE MOURA LIMA

MARIANE SILVA DOS SANTOS

**ASPECTOS ANALÍTICOS, TOXICOLÓGICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DO
USO DE CANABINÓIDES SINTÉTICOS NO BRASIL E NO MUNDO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade São Judas como parte dos requisitos para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia, sob a orientação do Prof. Me. Erasmo Soares da Silva.

São Paulo

2023

Resumo

A utilização de canabinóides sintéticos como droga de abuso é provavelmente maior do que se tem registro no Brasil e no cenário global, que já registra cerca de 324 canabinóides no departamento de Drogas e Crime da Organização das Nações Unidas - UNODC e 224 monitorados na União Europeia. No Brasil foi o segundo grupo com mais identificações positivas das classes das Nova Substâncias Psicoativas (NSP) em 2021. O consumo emergente desses tipos de drogas sintéticas é um risco para saúde pública, são potencialmente mais tóxicas que a maconha com chances de intoxicação grave à morte, pois uma pequena quantidade dessas substâncias já é suficiente para provocar uma resposta biológica no organismo. Drogas pertencentes a classe das NSP, como os canabinóides, têm o intuito de potencializar drogas já existentes ou produzir novas substâncias que sofrem modificações constantes na sua estrutura para burlar leis e legislações e serem comercializadas como *legal high*: substâncias psicoativas legalmente permitidas. Os canabinóides sintéticos são utilizados consagradamente como “ervas para fumar”, porém nos últimos anos na conformação oral em papéis e selos tipo ‘LSD’ tem sido alvo de apreensões no Brasil. As análises toxicológicas forense é um instrumento para detecção e identificação dessas drogas através de métodos analíticos como cromatografia líquida e gasosa acopladas à espectrometria de massa para identificar as moléculas canabimiméticas e seus metabólitos nas matrizes biológicas: urina, sangue, fluido oral e cabelos. As amostras biológicas possuem compostos que fazem parte da composição natural da matriz como proteínas, carboidratos, sais, lipídeos, bases e podem interferir no resultado e conferir uma conclusão imprecisa e errática. Por isso a pré-preparação das amostras com suas particularidades é uma etapa importante para resultados fidedignos. Essa revisão bibliográfica, buscou artigos e livros em português, inglês e espanhol, do período de 2001 a 2023, a fim de levantar dados de prevalência dessa droga de abuso no Brasil e no mundo e descrever os métodos de detecção e identificação dos canabinóides sintéticos (inalterados e metabólitos) e métodos

de pré-tratamento, bem como seus aspectos farmacodinâmicos e farmacocinéticos.

Palavras-chave: canabinóides sintéticos; Intoxicação; Análises toxicológicas; Toxicologia Forense

1. Introdução

Os canabinóides sintéticos (CS) são moléculas que foram sintetizadas a partir do componente principal psicoativo da *Cannabis sativa*, o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC). Pertencentes da classe de drogas sintéticas chamadas de Novas Substâncias Psicoativas (NSP) que surgiram com o objetivo de substituir drogas já existentes mimetizando seus efeitos no organismo e burlar as legislações de caráter proibitivo, sendo produzidos como 'legal high': termo empregado para drogas psicoativas legalmente permitidas (UNODC, 2022; TAVARES, YONAMINE, 2018).

A forma principal de comercialização dessas substâncias é em materiais vegetais aspergidos com canabinóides sintéticos, como 'ervas para fumar' que acontece pela pulverização em pó ou solubilização com solventes orgânicos como acetona ou metanol. Novas formas de apresentação e de consumo oral foram identificadas nos últimos anos como em 'selo tipo LSD' ou em cartões de papéis nos presídios do Brasil, Europa, e Estados Unidos, nomeadas de 'K4', 'K2', 'Spice', 'K9', dentre outros (MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICA, 2021).

O departamento de drogas e crimes da Organização das Nações Unidas (UNODC), reportou cerca de 324 canabinóides sintéticos notificados até 2021. E a União Europeia de 880 NSP monitorados, 224 são CS, sendo a classe mais prevalente neste grupo. No Brasil, foi a segunda classe de drogas sintéticas do grupo das NSP com maior número de detecções positivas em 2021 (UNODC, 2022; MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E DA SEGURANÇA PÚBLICA, 2022).

Essas substâncias sintéticas têm um potencial tóxico maior que as drogas ditas como clássicas, como a maconha, que mesmo com a semelhança, pequenas doses podem levar o indivíduo à morte ou a um quadro

de intoxicação grave com toxicidade cardiovascular, perda de consciência, delírio, psicose e comportamento agressivo, dentre outros (UNODC, 2022).

Os canabinóides sintéticos sofrem frequentes alterações nas suas estruturas químicas com adição ou substituição de radicais por partes de laboratórios clandestinos para desviar das legislações e fiscalizações e poder circular livremente. Diante desse cenário de números crescentes dessas substâncias, a análise toxicológica forense é um instrumento que permite a identificação dessas moléculas e a delimitação dos efeitos adversos e tóxicos (GOMES, 2013; MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICA- PF, 2021).

A pesquisa em amostras biológicas é através de métodos como cromatografia líquida e a cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas. Essas amostras precisam passar por pré-tratamento a fim de retirar qualquer composto que possa interferir na arguição das moléculas (DUTRA, 2021).

Desta forma, essa revisão bibliográfica teve por objetivo levantar dados de prevalência e os dados epidemiológicos dos canabinóides sintéticos em nível global e no território Brasileiro, bem como apresentar suas características toxicocinéticas e toxicodinâmicas, além dos métodos para sua detecção (inalterada ou seus metabólitos) em amostras biológicas (urina, sangue, fluido oral e cabelo) e os métodos de pré-tratamento de amostras das matrizes biológicas e seus métodos de confirmação.

2. Metodologia

Nesta revisão bibliográfica, realizou-se uma pesquisa nos bancos de dados da BVS- Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde, Biblioteca/Centro de Informação e Referência em Saúde Pública-FSP/USP, Biblioteca Virtual Integrada da Universidade São Judas Tadeu e pelo site de busca “google acadêmico”, de onde foram extraídos artigos científicos, legislações, *websites* governamentais de acordo com as palavras-chave:

“canabinóides Sintéticos”; “Drogas Sintéticas”; “Intoxicação por canabinóides sintéticos”; “Novas Substâncias Psicoativas”; “Análises toxicológica canabinóides sintéticos”; “Cromatografia canabinóides”; “Metabólitos de canabinóides”; “canabinóides Moléculas de Metabólitos”.

Foram considerados livros, relatórios de drogas de abuso em *websites* governamentais e artigos em Português, Espanhol e Inglês, publicados entre 2001 a 2023. A busca dessas informações se deu no período de novembro de 2022 a abril de 2023.

3. Revisão da Literatura

3.1. Dados epidemiológicos e de prevalência a nível mundial

A dimensão de uso das drogas sintéticas classificadas como Novas Substâncias Psicoativas (NSP) é provavelmente maior do que se têm registro, pois não fazem parte do controle internacional pelas Convenção Única de Entorpecentes (1961) e pela Convenção sobre Substâncias Psicoativas (1971). Em relação, aos Canabinóides Sintéticos (CS), a fim de burlar as leis e a fiscalização são produzidas “novas” substâncias e entram no mercado como *legal high*, resulta em um grupo quimicamente heterogêneo e diversificado pela alta variação e modificação nas moléculas (BRASIL, 2022a; EMCDDA, 2022).

O monitoramento da prevalência de uso dessas drogas são por documentos e relatórios emitidos por países ou instituições internacionais como a ONU pelo departamento de Drogas e Crimes (UNODC) e *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA)*, Observatório Europeu de Droga e Toxicodependência; No Brasil recentemente pelo Ministério da Justiça e Segurança Pública através de informativos do Subsistema de Alertas Rápidos (SAR), que emite documentos sobre as NSP, substâncias emergentes no país e outras demandas relacionadas a drogas, além de relatórios anuais da Polícia Federal e dos CIATox (Centros de Informação e Assistências toxicológicas) com informações de intoxicação por drogas de abuso (BRASIL, 2022b).

São de fundamental importância esses relatórios e documentos para a fiscalização, divulgação de métodos para identificação de moléculas e dados de consumo para estabelecer políticas que atendam os usuários e intervenções na comercialização ilegal dessas drogas (BRASIL, 2022b).

Há evidências de que essas substâncias já são comercializadas desde os anos 2000 em lojas especializadas na internet como *'legal high'*. Porém, somente em 2008 foi identificado o primeiro canabinóide sintético nos produtos “ervas para fumar”, a molécula JWH-018. Esses produtos são vendidos pelo nome de *'Spice Gold'*, *'Spice Silver'*, *'Spice Diamond'*, *'K2'*, *'K4'*, *'Bliss'*, *'Black Mamba'*, *'Bombay Blue'*, *'Blaze'*, *'Genie'*, *'Zohai'*, *'Kronic'*, *'Yucatan Fire'*, *'Skunk'*, *'Moon Rocks'*, *'Mr. Risonho'*; pode conter um ou mais CS nas embalagens (Figura 1) (UNODC, 2023; TAVARES; YONAMINE, 2018).

Figura 1 — Exemplos de embalagens de produtos com canabinóides sintéticos



Fonte: (MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E DE SEGURANÇA PÚBLICA, 2021)

O consumo dessas substâncias pode ser de forma inalatória, como odorizadores de ambiente, incensos, cigarro, charutos e em bongô de água. Na conformação oral, em cartões de papéis ou selos tipo “LSD” impregnados com CS que são dissolvidos pela saliva e em pastilhas, apesar de não ser muito comum a última. Na forma líquida para ser utilizada em cigarros eletrônicos. Não há registro de uso em forma intravenosa (UNODC, 2022; MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICA, 2021).

A utilização de tabaco pulverizados com CS (MMB-FUBINACA e AB-CHMINACA) teve aumento recente e considerável na Indonésia, conhecido localmente como “Tembakau Gorila” ou “Tabaco Gorila”. Como o aumento da utilização de *Cannabis sativa* contaminada com CS na União Europeia (EMCDDA, 2022; UNODC, 2022).

Os CS representam um risco à saúde pública pois apesar da similaridade com a maconha, são potencialmente mais tóxicos com chances de intoxicação grave e mortes maiores que a droga natural. Pequenas doses são suficientes para ativar os receptores canabinóides e provocar os efeitos psicotrópicos e nocivos à saúde (BRASIL, 2022a).

Entre os anos de 2014 e 2015 houveram alguns surtos em massa por uso de canabinóides. Como ocorrido em 2014, na Rússia, pela substância MDMB-FUBINACA com 600 casos de intoxicações, destes 15 indivíduos foram a óbito, durante um período de 2 semanas. Em 2015, casos relacionados a ADB-FUBINACA nos Estados Unidos e na Polônia mais de 200 casos de urgência por um produto conhecido como ‘MOCARZS’ (EMCDDA, 2017).

No Relatório de Drogas da Europa de 2022 foram reportados 880 NSP, destes 224 canabinóides em monitoramento pela União Europeia, sendo que 15 foram encontrados pela primeira vez em 2021. O maior grupo de drogas sintéticas dessa classe. Há um aumento de relatos de *Cannabis* (Maconha) contaminada com CS, as moléculas MDMB-4en-PINACA e ADB-BUTINACA são as prevalentes nesse tipo de apresentação, sendo a última com maiores registros em 2021 (EMCDDA, 2022).

A UNODC, no último relatório de drogas de 2022, relatou 1.127 NSP identificadas entre 2009 e 2021 a nível global, destas 324 são canabinóides sintéticos (UNODC, 2022).

No Brasil, as substâncias são monitoradas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária através de resoluções que atualizam as substâncias canabimiméticas e as classes estruturais genéricas para coibir futuras entradas dessas moléculas no Brasil. Esse sistema também é adotado em outros países como Irlanda, Reino Unido e o Canadá (ANVISA, 2016). A RDC nº 784, de 31/03/2023 é a em exercício vigente (ANVISA, 2023).

A China é um dos principais países de origem das NSP. De maneira que, recentes proibições de CS de forma generalizada, resultaram na fabricação de 4 novas substâncias canabimiméticas, nomeadas de 'OXIZID', com intuito de burlar a fiscalização. Foram detectadas em 2021 na União Europeia (EMCDDA, 2022). O Relatório da Polícia Federal de 2021 sobre Drogas sintéticas, indica que essas substâncias devem aparecer no Brasil nos próximos anos (MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E DA SEGURANÇA PÚBLICA, 2022).

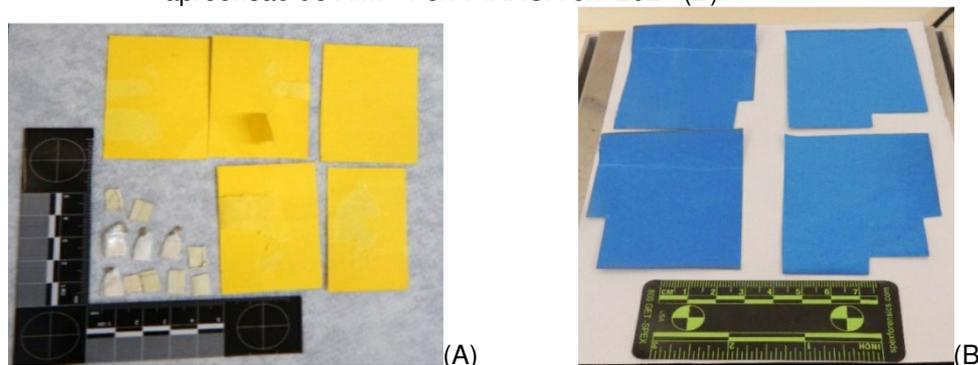
Na América Latina e Caribe, há uma acentuada queda de registros desde de 2016 de CS, apenas Brasil e Argentina registraram 5 agonistas de receptores canabinóides entre 2018 e 2019. Uma diferença do cenário mundial, é que os registros nesse período e atual continua a constituir um dos maiores grupos de NSP (UNODC, 2021).

3.2 Dados epidemiológicos e de prevalência no Brasil

No cenário brasileiro, desde de 2014 a polícia federal emite alertas da presença de canabinóides Sintéticos no Brasil junto à ANVISA- Agência de Vigilância Sanitária de CS impregnado em material vegetal. As apreensões em papéis, característica marcante do perfil brasileiro, começaram em 2016 e até o último relatório da PF de 2021, ainda há o confisco desse material nos presídios. Há descrição dessa apresentação em papel nos presídios da Europa e dos Estados Unidos (BRASIL, 2022a).

Em 2020 foi identificado o canabinóide sintético 4F-MDMB-BINACA impregnado em papéis e em selos do tipo 'LSD' nos presídios, nomeado de K4 pelos usuários (figura 2). Nos últimos meses têm sido divulgados nas mídias sociais e noticiários televisivos como 'K9' e 'Droga Zumbi' (MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICA, 2021). E em 2021, mesmo com as restrições de convivência e visitas nos presídios decorrentes da pandemia de COVID-19, novas apreensões foram informadas neste formato de cartões de papéis com AMP-4 en-PINACA (MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICA, 2022).

Figura 2— Apreensão de 4F-MDMB-BINACA aspergido em papel em 2020 (A) e apreensão de AMP-4 en-PINACA em 2021 (B).



Fonte: MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICA-PF (2021); MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICA-PF (2022)

Os canabinóides são o segundo maior grupo de novas substâncias psicoativas com identificação positiva em 2021 no Brasil, com 12 detecção, apenas atrás do grupo da fenetilaminas. Quatro CS foram reconhecidos pela primeira vez neste ano: ADB-BUTINACA; ADB-FUBIATA; AMP-4 en-PINACA; MDMB- en-PINACA (MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E DA SEGURANÇA PÚBLICA, 2022).

A molécula ADB-FUBIATA se destaca entre esse grupo, por ter sido identificada pela primeira vez em 2021 em caráter mundial, na Rússia. E, a substância ADB-BUTINACA por provocar 6 casos fatais de intoxicação nos EUA, além da retirada de circulação de 130 selos aspergidos com esse canabinóide pela Polícia Federal Brasileira (MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E DA SEGURANÇA PÚBLICA, 2022).

No Estado de São Paulo, o Núcleo de Exames e Entorpecentes- NEE do Instituto de Criminalística da Superintendência da Polícia Técnico-Científica do Estado de São Paulo, informa que das 1.274 análises envolvendo substâncias sintéticas no primeiro semestre de 2021, 42% são canabinóides sintéticos, tornando-o grupo mais prevalente das NSP no Estado de SP (BRASIL, 2022a).

O CIATox de Campinas/SP, frequentemente analisa e divulga casos de intoxicação no Brasil por NSP inéditas, com emissão de alerta em suas páginas oficiais. Desde de 2016, já foram mais de 30 casos documentados (BRASIL, 2022b).

No Relatório Anual de Atendimentos do CIATox de Campinas de 2021, sucederam 323 atendimentos por exposição à droga de abuso, cerca de 4 (0,9%) são intoxicações por canabinóides sintéticos (k2, K4), nenhum caso com óbito. (CIATox/CAMPINAS, 2021). No entanto, na União Europeia, no ano de 2020, decorreram alguns casos fatais por uso de CS: Alemanha (9); Hungria (34) e Turquia (49) (EMCDDA, 2022).

O perfil de usuários de drogas de abuso delineado pelo CIATox de Campinas, mostra predominância do gênero masculino, jovens-adultos, estudantes ou não de 19 a 49 anos. Evidencia o uso dessas substâncias químicas não só pela população em situação de rua e carcerária, mas em festas por estudantes (CIATox/CAMPINAS, 2021; MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E DA SEGURANÇA PÚBLICA, 2022).

No cenário mundial, o perfil de usuários são jovens-adultos de 15-64 anos, estudantes ou não, com a predominância do gênero masculino. Com prevalência do uso de CS acima de 1% por 5 países, o mais alto que se tem registro. O consumo de CS tende ser prevalente entre a população de rua e carcerários, assim como outros grupos marginalizados da sociedade pelos preços baixos e para evitar resultados positivos em testes de drogas, pois algumas dessas substâncias não são detectadas (UNODC, 2022).

Ainda há um outro perfil de usuários descrito pela UNODC (2022), os psiconautas, indivíduos que buscam de forma racional por NSP para experimentação.

A apresentação das drogas sintéticas e das drogas clássicas são similares. Como o uso de Selos que eram associados consagradamente ao LSD, são utilizados para apresentação de várias drogas sintéticas nos últimos anos, como os canabinóides e opióides (BRASIL, 2022b).

O relato clínico e sintomatológico do usuário não traz confiabilidade, pois o mesmo pode estar com intoxicação por uso não intencional da substância química. Situação comum, cita o CIATox de Campinas, o contato do profissional de saúde com a sintomatologia dita pelo paciente não corresponde com o tipo de droga que este acredita ter usado (BRASIL, 2022b).

Os canabinóides sintéticos apresentam efeitos tóxicos similares aos THC, como arritmias cardíacas, ataques de pânico, hipotensão, perturbações cognitivas, taquicardias, entre outros sintomas. Como as afinidades com os receptores são maiores, acredita-se que esses efeitos podem ser agravados (ZNALEZIONA, 2015).

As intoxicações são situações clínicas decorrentes da exposição a uma ou mais substâncias químicas, como as drogas de abuso, e geralmente demandam atendimento rápido, pela urgência. O compartilhamento e o contato com os Centros de Intoxicação dos Estados não é obrigatório, como também o envio de amostras biológicas dos pacientes para análises toxicológicas nem sempre é possível pela distância geográfica e por nem todos os centros terem acoplados laboratórios clínicos nas suas unidades (BRASIL, 2022b).

Uma desvantagem para detecção dessas drogas de abuso é a constante modificações em suas estruturas químicas, para fraudar procedimentos de triagens toxicológicas (PINTORI, 2017).

Em virtude desses fatores, há poucos ou nenhum registro de mortes ou intoxicação grave por canabinóides sintéticos em todos os CIATox do Brasil, que somam 32 unidades em 22 Estados Federativos (BRASIL, 2022b).

As análises toxicológicas forense e em matriz biológica é um instrumento valioso para a circulação de informações que transmitam a realidade mundial de forma fiel do consumo de canabinóides sintéticos, bem como os efeitos tóxicos no organismo humano. Métodos de detecção em fluídos corporais e em amostras de queratinas, como cabelos e pelos, são a principal forma de estudo para combater quadros de intoxicações, toxicodpendência e no controle do uso abusivo de drogas (GOMES, 2013).

3.3. Características toxicodinâmicas

Os canabinóides são substâncias que produz uma resposta biológica a partir do contato com receptores canabinóides CB1 e CB2. Antes da revelação dos receptores acreditava-se que os canabinóides eram lipofílicos e atravessam a membrana com facilidade sem precisar dessa interação. O CB1, está principalmente no Sistema Nervoso Central (SNC) e tem maior

expressividade no hipocampo, gânglios basais e cerebelo. Enquanto o CB2 é evidente no sistema imunológico: baço, amígdalas e timo. Apesar de não demonstrar resultados psicotrópicos, pode suprimir a função imunológica (GOMES, 2013).

A maioria dos CS são agonistas totais e interagem com os receptores que estão acoplados à proteína G e a enzima adenilato ciclase (AC) que vão responder ao contato dessas substâncias canabimiméticas. Quando o contato é com o receptor CB1, o processo se inicia pela inibição da via da enzima AC, que promove a diminuição da produção de adenosina monofosfato cíclica (cAMP) e modula as atividades intracelulares como a abertura dos canais de K⁺ e bloqueio dos canais de Ca²⁺. Impede a liberação de vários neurotransmissores excitatórios do neurônio para a fenda sináptica (serotonina, dopamina, noradrenalina, acetilcolina, glutamato) e inibitório o ácido gama-aminobutírico- GABA (MATOS, 2016; GOMES, 2013).

Com o receptor CB2 o contato resulta na interferência da regulação dos processos inflamatórios, na libertação de citocinas e na migração celular. Os efeitos finais dessas ações podem variar conforme o tipo de célula, do ligante e de outras moléculas que podem competir pelos locais de ligação deste receptores celulares (MATOS, 2016).

3.4 Características toxicocinéticas

Os aspectos toxicocinéticos dos canabinóides sintéticos são influenciados pela via de administração, principalmente a absorção e o metabolismo. Essas substâncias podem ser inaladas, fumadas, ingeridas oralmente e dissolvidas na cavidade bucal sendo absorvido pela via sublingual (GOMES, 2013).

Absorção

A biodisponibilidade dos compostos está intrinsecamente relacionada com a via de administração. As substâncias fumadas e inaladas são absorvidas rapidamente pelo pulmão e levadas ao cérebro, o efeito desejado pode surgir de segundos a minutos. Quando a droga é utilizada em selos tipo LSD ou

cartões de papéis é dissolvida através da saliva e devido a vascularização na cavidade bucal, principalmente na área sublingual, possivelmente chega ao cérebro e aos outros órgãos de segundos a minutos também (DUTRA, 2021; UNODC, 2011).

A absorção na administração oral, pode sofrer atrasos e interferências pelos alimentos, além do processo de metabolismo de primeira passagem hepática, que ocorre quando a molécula é transportada para o fígado pelo sistema porta e pode ser biotransformada em um metabólito inativo ou mais ativo que o original (DUTRA, 2021).

Distribuição

Os canabinóides sintéticos são lipofílicos, após o consumo desses compostos, o pico máximo do efeito na corrente sanguínea decresce rápido sendo redistribuído para os órgãos, principalmente nos rins, cérebro e pulmão e os tecidos adiposos. Podem ocorrer acumulação de substâncias e dos seus metabólitos nesses órgãos e tecidos pela sua lipofilicidade (DUTRA, 2021; SANTOS, 2018).

Metabolismo

Na etapa de metabolização dos canabinóides sintéticos ocorrem duas reações no fígado, a primeira fase de oxidação mediada por enzimas do citocromo P450 e a segunda fase de conjugação com ácido glucurônico pelas gluconiltransferases (DUTRA, 2021).

O fígado é o principal órgão envolvido no metabolismo, porém há indícios que o intestino, cérebro, rim e o pulmão participam desse processo. Quando os canabinóides sintéticos são ingeridos oralmente, a isoenzima CYP2C9, localizada no intestino, contribui para a biotransformação das moléculas. No pulmão, as substâncias que são inaladas e fumadas são metabolizadas pela isoenzima CYP1A2 (SANTOS, 2018).

A grande maioria dos metabólitos sofrem conjugação e tornam-se glicuronídeos, mas há moléculas que resultam de hidroxilação, desidratação, carboxilação, n-desalquilação e monohidroxilação. Dutra (2021), exemplifica

através do canabinóide JWH-018 que tem seu anel indol ou cadeia N-alquílica oxidados, formando compostos mono-hidroxilados, que são excretados via urinária na forma de conjugados glucuronídeos (SANTOS, 2018).

O resultado do metabolismo geralmente é a biotransformação e a excreção das moléculas, entretanto alguns compostos podem sofrer bioativação e provocar efeitos tóxicos no organismo (DUTRA, 2021).

Excreção

Normalmente, os canabinóides sintéticos são excretados por via urinária e uma pequena parte por via fecal, como metabólitos glucuronídeos. Esse metabólito é predominante na excreção devido à presença de mais grupos polares no canabinóide do que no composto de origem (UNODC, 2011). Por isso, em amostra de urina de usuários de canabinóides sintéticos há altas concentrações de metabólitos glucuronídeos, prevalecendo metabólitos hidroxilados e carboxilados (SEMPIO *et al.*, 2017). Por essa razão, os canabinóides sintéticos não são detectados na forma original na urina e na excreção somente seus metabólitos podem estar presentes. Em um estudo (HUTTER *et al.*, 2012), evidenciou que após o uso de JWH-018, estava presente na urina apenas 0,1ng/mL do ácido JWH-018-N-pentanóico, aproximadamente 48 horas após um único uso.

3.5 Efeitos tóxicos

Os principais efeitos tóxicos e adversos dos canabinóides sintéticos estão descritos no quadro 1.

Quadro 1 — Efeitos tóxicos causados pelo consumo de canabinóides sintéticos.

Cardiovasculares	Cardiotoxicidade, bradicardia, taquicardia, Hipertensão, palpitações, dor no peito e infarto agudo do miocárdio.
Pulmonares	Pneumopatias, infiltrados pulmonares difusos, lesões pulmonares não específicas e hiperventilação.
Oftálmicos	Vermelhidão, visão turva, miose, fotossensibilidade, midríase.
Digestivos	Náusea, vômito, aumento do apetite e dores abdominais.
Hepatotóxicos	Aumento das enzimas séricas e falência hepática.
Neurológicos	Sonolência, sensação de boca seca, ataxia, dor de cabeça, concentração, memória, discurso lento, crises de epilepsia, perturbações cognitivas, euforia, desordem de consciência, uma diminuição da atividade psicomotora, sedação, acidentes vasculares e hemorrágicos.
Psicoativos	Paranóia, ansiedade, pensamentos desorganizados, ataques de pânico, euforia ou disforia, agitação excessiva, despersonalização, dissociação, ideação suicida.

Fonte: (MATOS, 2016; DUTRA, 2021)

3.6 Métodos de análise para detecção

O número crescente de novos canabinóides sintetizados de consumo e potencial tóxico deixa evidente a necessidade imperativa de desenvolvimento e aperfeiçoamento de técnicas de análises quantitativas e qualitativas dessas substâncias e seus metabólitos. Matrizes biológicas como cabelo, fluido corporal, sangue total, soro e urina podem ser utilizados na análise forense dessas substâncias (SANTOS, 2018).

Essas matrizes biológicas necessitam de uma etapa prévia de tratamento, considerando que essas amostras biológicas contêm carboidratos, compostos orgânicos, sais, lipídios e proteínas que podem ser quimicamente similares aos analitos e que devem ser removidos para evitar interferência nos resultados (SEELY *et al.*, 2012; ROSADO *et al.*, 2018).

Depois do pré-tratamento da amostra, são utilizados métodos para detecção de canabinóides sintéticos e seus metabólitos secundários. Nos métodos utilizados, estão a cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas e a cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa. Esses métodos são capazes de detectar e identificar a presença dos canabinóides sintéticos em diferentes matrizes (WOHLFARTH *et al.*, 2014).

Figura 3 — Fluxograma das etapas de coleta até os métodos de confirmação dos analitos testados



Fonte: (De autoria própria)

Métodos de detecção

As substâncias sintéticas canabinóides têm o número crescente de novas moléculas. Considerando isso, é necessário que se desenvolva e se aperfeiçoe técnicas de análise quantitativa e qualitativa que permita a identificação e isolamento dos canabinóides sintéticos. Essas substâncias estão em constantes modificações químicas, o que é um contratempo para os laboratórios de toxicologia (MAZZARINO *et al.*, 2014).

Frequentemente, tais modificações químicas e sua diversidade fazem os canabinóides sintéticos sejam difíceis de se detectar. Seu consumo tem sido causa de um número elevado de intoxicações em massa. Num laudo post mortem é necessário que conste a presença ou ausência do canabinóide sintético, para a conclusão e esta foi a causa ou contribuiu para o desfecho fatal (LABAY *et al.*, 2015). Na fiscalização rodoviária, a análise toxicológica é de grande relevância já que motoristas que fazem uso desse entorpecente se mostrarão confusos, desorientados e lentos (CHASE *et al.*, 2016).

Deteccão em sangue (Amostra utilizada: 10 mL)

Uma amostra de sangue não é facilmente corrompida, e o consumo recente de canabinóides é detectado com relativa facilidade (KERRIGAN, 2011). O composto principal e os secundários podem ser identificados (BARBOSA, 2018). Nesse tipo de matriz biológica, alguns canabinóides sintéticos das subclasses dos naftoilindois, ciclohexilfenóis e benzoilindois possuem meia-vida curta, o que indica que o uso do sangue é mais adequado para análise em casos de intoxicação aguda (JAGER *et al.*, 2012; SILVA, 2017).

A análise nesse tipo de matriz biológica pode ser avaliada utilizando o sangue total, o plasma ou o soro. Se objetivo da análise é a quantificação da droga, o apropriado é o uso da amostra de sangue total, considerando que as drogas têm afinidades diferentes por proteínas e se essa afinidade for considerável o suficiente, haverá descarte se analisadas apenas em amostra de plasma ou soro (BORDIN *et al.*, 2015).

Deteccão em urina (Amostra utilizada: maior que 50 mL)

É a matriz de coleta mais fácil e de maior volume (KERRIGAN, 2011). A urina é resultado do ultrafiltrado do sangue, composto de substâncias como ácido úrico, ureia, creatinina e substâncias inorgânicas, como cloreto e sódio dissolvidos em água (BULCÃO *et al.*, 2012).

Nessa matriz, há a presença de muitos metabólitos. Os canabinóides sintéticos são biotransformados rapidamente em metabólitos secundários. Por essa razão, através da urina é possível diferenciar metabólitos quando dois ou mais compostos primários com estruturas químicas semelhantes, como no caso do JWH-073 e JWH-015. O período de deteção é após a metabolização da droga. De acordo com o método a ser utilizado, uma etapa a mais na análise, a hidrólise, pode ser enzimática e é muito cara, ou a alcalina, que apresenta maior degradação de compostos menos estáveis e pode ser necessária, é mais barata, mas pode ser um risco para deteção dos canabinóides sintéticos (MAZZARINO *et al.*, 2014; CLAUWAERT *et al.*, 2001).

Detecção em fluido oral (Amostra utilizada: de 1 a 5 mL)

Fluído oral é uma mistura de células da mucosa oral, resto de alimentos e saliva secretada pelas glândulas contidas na mucosa bucal (BORDIN *et al.*, 2015). Essa matriz biológica só evidencia resultado positivo se a substância for recentemente consumida (ELSOHLY *et al.*, 2011). Se os canabinóides sintéticos são ingeridos por via oral ou inalados por vaporizadores ou cigarros, são detectados em altas concentrações após uso recente devido ao resíduo da substância na cavidade oral. A concentração encontrada no fluido oral pode não refletir a concentração da droga no sangue (CROUCH, 2005). A composição do fluído oral pode ser afetada por muitos fatores, como restos alimentares e doenças bucais.

Detecção em cabelos (Amostra utilizada: média de 100 mg)

O cabelo tem uma janela de detecção larga, possibilitando detectar o tempo estimado de consumo da substância. Não é possível detectar o uso recente, de até uma semana, pelo processo de incorporação na matriz queratinizada que pode levar dias (BORDIN *et al.*, 2015; COSTA, 2008).

A incorporação de canabinóides sintéticos ocorre com essas substâncias adentrando os fios de cabelo por meio de difusão passiva dos capilares sanguíneos para as células da matriz e para a zona de queratinização do folículo capilar (PRAGST; BALIKOVA, 2006). Podem passar do suor e sebo da pele ao cabelo pela difusão (PRAGST; BALIKOVA, 2006; BORDIN *et al.*, 2015; COSTA, 2008).

A amostra de cabelo deve passar por descontaminação, realizada por lavagens de água e solventes orgânicos (BORDIN *et al.*, 2015). O quanto estará estável e reter drogas na matriz capilar depende do fato se foi feito uso de tratamentos cosméticos à base de despigmentação, tinturas e permanentes, que causam danos à fibra capilar (GORDO, 2013; SILVA, 2017).

Tabela 1 — Comparação das características entre as matrizes biológicas utilizadas nos testes analíticos para detecção de canabinóides sintéticos.

Tipo de amostra	Cabelo	Saliva	Sangue	Urina
Coleta	Não invasiva	Não invasiva	Invasiva	Não invasiva
Quantidade de amostra	Média 100mg	1 a 5 mL	10 mL	> 50mL
Velocidade na coleta	Minutos	Minutos	Minutos	Minutos
Possibilidade de adulteração	Baixa	Baixa	Baixa	Alta
Concentração da droga	Baixa	Baixa	Média a alta	Média a alta
Janela de detecção	Alta, em média semanas e meses antes da coleta	Baixa, semelhante ao sangue	Baixa	Moderada, mais alta que o sangue

Fonte: (COSTA, 2008; BORDIN, *et al.*, 2015)

3.7 Pré-tratamento das amostras

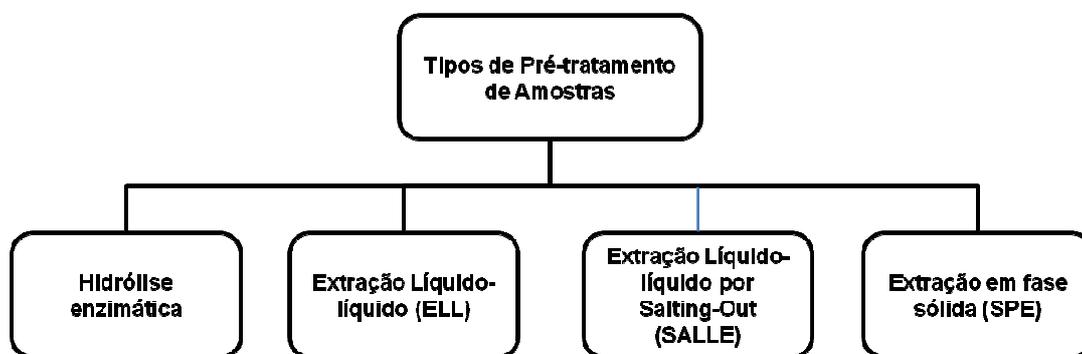
A etapa de preparo de amostra elimina a pré-concentração dos analitos e grande parte dos componentes endógenos, quase sempre em níveis de traços. A constituição das amostras biológicas são muitos componentes endógenos que podem adsorver na fase estacionária da coluna cromatográfica de forma irreversível e diminuindo a eficiência da separação, reduzindo a resposta analítica (GRECCO *et al.*, 2018).

As amostras biológicas possuem proteínas, sais, carboidratos, bases, lipídios, compostos orgânicos que são quimicamente similares aos analitos e devem ser removidos. Esses compostos fazem parte da composição natural

da matriz, mas podem interferir no resultado e conferir uma conclusão imprecisa e errática (ROSADO *et al.*, 2018). No entanto, os analitos em concentrações muito baixas na amostra faz com que a escolha de procedimentos de preparo que sejam efetivos na eliminação de interferentes majoritários e que esses procedimentos sejam capazes de pré-concentrar os analitos (KATAOKA *et al.*, 2002).

Os procedimentos mais comuns realizados nessa etapa são a hidrólise enzimática, extração líquido-líquido assistida por salting-out e extração em fase sólida e precipitação de proteínas (SANTOS, 2018)

Figura 4 — Fluxograma dos tipos de Pré-tratamento utilizados nas amostras coletadas para testes analíticos.



Fonte: (De autoria própria)

Hidrólise enzimática

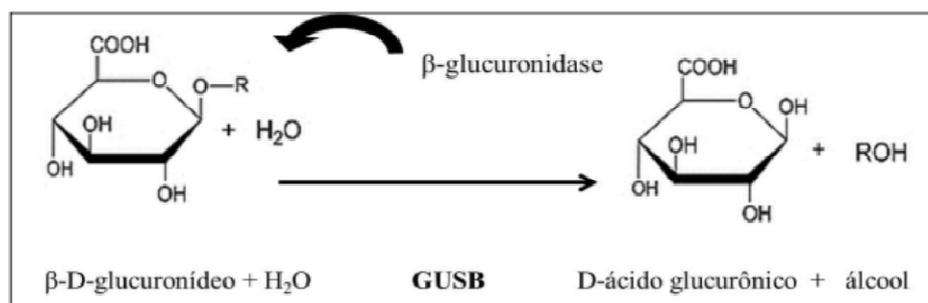
Quando se trata de análise urina por espectrometria de massas, a técnica de hidrólise enzimática é obrigatória. A finalidade é detectar metabólitos de fase I. Os canabinóides sintéticos quando são metabolizados, são em maioria, glucuronizados, principal reação de fase II em seu metabolismo (DIAO; HUESTIS, 2016). A hidrólise enzimática permite a hidrólise dos glucuronídeos presentes na urina, o que resulta na determinação de seus metabólitos (BORG *et al.*, 2016; SIMÕES *et al.*, 2014).

Além da hidrólise enzimática, pode-se usar uma hidrólise alcalina. Essa etapa tem como função a quebra das ligações éter existentes nos glucuronídeos canabinóides. Normalmente, a hidrólise alcalina é feita com hidróxido de potássio ou hidróxido de sódio. A hidrólise enzimática tem como principal enzima empregada a β -glucuronidase (SEMPIO *et al.*, 2017).

A enzima β -glucuronidase (GUSB) pertence à família das hidrolases glicosídicas 2 (GH2) onde estão inseridas a β -galactosidase e β -manosidase (HASSAN *et al.*, 2013). Esta enzima catalisa ligações glicosídicas, hidrolisando ligações O-glicosil e S-glicosil entre dois ou mais carboidratos ou entre uma porção de carboidrato e não carboidrato de glicoproteínas, oligossacarídeos de glicoconjugados (WERNER *et al.*, 2010). Também catalisa vários substratos como glicosaminoglicanos e outros conjugados de açúcar de ácido glucurônico de uma variedade de compostos para produzir ácido glucurônico e um álcool (BURCHETT *et al.*, 2015).

Esta reação ocorre quando a GUSB catalisa a reação do β - D-glucuronídeo que reage com a água, resultando em D-glucuronato + um álcool (VARDAKOU *et al.*, 2010), como mostra a figura abaixo:

Figura 5 — Reação de β - D- glucuronídeo + água, sendo catalisada pela β -glucuronidase, com resultado de D-glucuronato + um álcool



Fonte: (VARDAKOU *et al.*, 2010)

A *Escherichia coli* que a β -glucuronidase pode ser encontrada. Estas liberam os ácidos glucurônicos dos conjugados de açúcar para produzir energia (VARDAKOU *et al.*, 2010).

Extração líquido-líquido (ELL)

Os canabinóides sintéticos são altamente lipofílicos e por essa razão, a técnica mais utilizada para extração das substâncias na matriz é a extração líquido-líquido (NAMERA *et al.*, 2015).

Esta extração pode remover proteínas e ainda pode ser usada na extração de diferentes compostos (ALDLGAN *et al.*, 2016).

Nesta técnica é feita a adição de um solvente orgânico imiscível na amostra biológica, que pode ser o clorofórmio. É feita a agitação, que torna propício que o analito migre para o solvente e forme duas fases líquidas separadas (NAMERA *et al.*, 2015). Nessa técnica, pode ser feito com hexano ou hexano/etilacetato (90:10) (ZNALEZIONA *et al.*, 2015).

De acordo com a polaridade, é feita a escolha do solvente. Os solventes polares extraem analitos com maior eficiência quando comparados aos analitos apolares. A fim de fazer com que o maior número de analitos polares e apolares sejam extraídos, uma mistura combinada de solventes de várias polaridades poderá ser feita (JARDIM, 2010). Com o objetivo de minimizar problemas de solubilidade, foi introduzida a cromatografia por interações hidrofílicas (HILIC, ou *Hidrophilic Interaction Chromatography*). Na HILIC, é utilizada uma fase estacionária mais polar do que em RP-HPCL, com pouca concentração de solução tampão ou água, normalmente com concentração orgânica maior de 70%, usando acetronitrila. Assim, há a possibilidade de exploração de perfis de seletividade diferentes permitindo sua aplicação em cromatografia líquida bidimensional abrangente, fornecendo um maior poder de separação e diluição dos analitos (SILVA *et al.*, 2015).

O solvente deve ter alta pureza. O ELL é a técnica analítica mais utilizada na rotina toxicológica. O preparo das amostras é fundamental nas análises cromatográficas. Deve apresentar baixo ponto de ebulição, ser imiscível em água, ser eficientemente removido no final do processo de extração, baixa viscosidade para possibilitar a perfeita interação com a matriz da amostra (DORTA *et al.*, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2005).

Extração líquido-líquido assistida por *Salting-out* (SALLE)

Em uma solução concentrada de sal, se adiciona um solvente orgânico que tenha miscibilidade em água. Essa mistura é adicionada à matriz biológica com o analito, na análise por SALLE (RAMOS, 2014).

Caso a concentração salina tenha sido feita muito concentrada, a solubilidade das moléculas do solvente diminui, enquanto está na fase aquosa e isso acaba formando um sistema bifásico. Esta é a chamada “separação de

fases induzida por sal” (GRECCO *et al.*, 2018). Caso se forme esse sistema de duas fases, os analitos presentes na mistura migram da fase aquosa para a orgânica. Conforme o solvente usado, o extrato orgânico poderá ser injetado no sistema cromatográfico juntamente à cromatografia líquida por interação hidrofílica, ou na cromatografia líquida em fase reversa por simples diluição com solução tampão ou aquosa (GRECCO *et al.*, 2018; MATOS, 2016; CASTANETO *et al.*, 2015).

A diferença entre a SALLE e a extração líquido-líquido é a água utilizada em solventes orgânicos miscíveis com água, que induz a separação de fases pelo efeito *Salting-out*, na SALLE (RAMOS, 2014).

É adicionado um eletrólito, usualmente o carbonato de cálcio e o cloreto de sódio, a uma solução aquosa, de modo que modifique o coeficiente de distribuição do soluto, que assim altera as forças de solvatação entre soluto e água (RAMOS, 2014).

A técnica de *Salting-out* demonstrou ser capaz de extrair infinidade de compostos, tais como compostos polares de difícil extração por líquido-líquido e extração de fase sólida. Uma das vantagens é o uso reduzido de solventes se comparado com as demais técnicas, que não se utiliza de agitação vigorosa, pois o solvente é miscível em água (TANG; WENG, 2013).

Extração em fase sólida (SPE)

Técnica de preparo rotineira empregada na extração de canabinóides sintéticos em matrizes complexas como cabelo, urina, sangue e seus derivados, amostras de tecidos (cerebral, hepático, renal, disponíveis nas análises pós-mortem) (ALDLGAN *et al.*, 2016). Essa técnica é de grande importância, justificada pelo fato de que a SPE possibilita a realização simultânea dos processos de purificação (cleanup) e pré-concentração do analito, possibilitando a passagem de grande volume de amostra pela fase extratora polimérica, que reterá seletivamente os analitos alvo, possibilitando a passagem dos interferentes da matriz que serão descartados. Os analitos retidos serão eluídos, usando uma pequena quantidade de solvente de eluição (OLIVEIRA *et al.*, 2005).

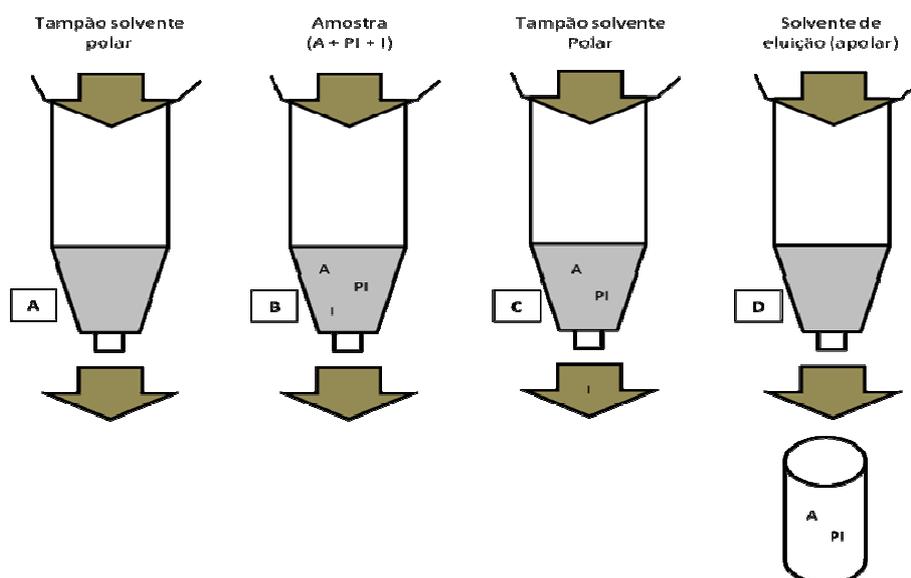
A SPE é uma técnica baseada no princípio de separação pela afinidade, consistindo na separação líquido-sólido. Em suas fases estão incluídas retenção e eluição de analitos dos fluidos biológicos, remoção de substâncias interferentes e concentração de amostra. A SPE está disponível nos modos de fase de troca iônica, normal e reversa. Um dos formatos mais usados é o de fase reversa (BORDIN *et al.*, 2015).

A fase reversa é baseada na interação dos analitos com caráter polar presentes meio aquoso, como sangue e urina e uma fase extratora apolar. A interação entre a fase polar e fase sólida ocorre por ligações Van der Waals, onde são utilizados solventes orgânicos apolares para eluir os analitos retidos. Há fases extratoras poliméricas que são preparadas a partir de monômeros de N-vinilpirrolidona e divinilbenzeno (disponíveis comercialmente) que proporcionam bons rendimentos e extratos limpos (OLIVEIRA *et al.*, 2005). Os analitos contidos numa matriz aquosa são extraídos juntamente com os compostos interferentes, depois de passarem por um cartucho que contém um sorvente sólido (BORDIN, *et al.*, 2015; DIAO, 2016; MATOS, 2016; ALDLGAN *et al.*, 2016).

Aplicada a amostra no cartucho, é feita a lavagem da coluna com solventes para remover interferentes, onde fica retido na fase extratora os analitos desejados e também alguns interferentes, que são eliminados nessa fase do processo. Para lavagem, pode-se usar água, soluções tampão, ácidos ou bases diluídas, solventes orgânicos polares (como metanol ou acetonitrila). (OLIVEIRA *et al.*, 2005)

Esta técnica é mais vantajosa, caso se compare a ELL. Se utiliza de consumo inferior de solvente orgânico, não há formação de emulsões, possui altas porcentagens para recuperar o analito, automação facilitada, reduz volume de resíduos tóxicos, probabilidade de aumento seletivo da concentração do analito, muitos equipamentos e sorventes utilizados na extração de fase sólida disponíveis comercialmente (BORG *et al.*, 2016).

Figura 6 — Esquema mostrando as etapas da extração em fase sólida. A: analito; PI: padrão interno; I: interferentes da matrizes de cabelo, urina, sangue e seus derivados, e amostras de tecidos (cerebral, hepático e renal, no *post mortem*)



Fonte: (OLIVEIRA et. al., 2005)

3.8 Métodos de confirmação

Os métodos de confirmação nos laboratórios de toxicologia precisam ser reinventados sempre, uma vez que novas drogas sintetizadas podem não ser detectadas pelos métodos analíticos já existentes (WOHLFARTH *et al.*, 2014). Nos métodos descritos na literatura para detectar canabinóides sintéticos, constam como método de confirmação a cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa e a cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas.

Figura 7 — Fluxograma dos tipos de testes analíticos utilizados nos métodos de confirmação.



Fonte: (De autoria própria)

Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa (GC/MS)

Na cromatografia gasosa, a fase móvel é um gás, geralmente denominado como gás de arraste. Nesta fase, são carreados os analitos volatilizados que foram introduzidos na coluna cromatográfica mediante um sistema de injeção. Esses gases são inertes, e as moléculas da fase móvel não apresentam afinidade pelas moléculas do analito com a fase estacionária existente dentro da coluna cromatográfica (LANÇAS, 2009).

A cromatografia pode ser ajustada a outros tipos de sistema de detecção. Esta é uma das técnicas analíticas de maiores desempenhos e mais usadas. O acoplamento de um cromatógrafo e o espectrômetro de massas combina alta seletividade e eficiência de separação às vantagens da espectrometria de massas (adquire-se aumento adicional da seletividade, massa molar e informação estrutural) (VÉKEY, 2004).

Há dois métodos de ionização que se emprega em GC-EM: ionização química (IQ) e o impacto de elétrons (IE). A IQ foi desenvolvida a fim de aumentar a produção do íon molecular, e obter a redução das fragmentações resultantes da ionização de elétrons. Em fase gasosa, as moléculas do analito são introduzidos na câmara de ionização do espectrômetro de massas com um gás reagente. Tal mistura de moléculas do analito juntamente ao gás reagente é atingida com elétrons. Haverá um excesso de gás reagente em comparação ao analito (comumente numa proporção igual ou maior que 1000:1) e será ionizado quase que exclusivamente e ocorrem reações entre os íons pseudo-moleculares do analito $[M+H]^+$ (ARDREY, 2003; SMERAGLIA *et al.*, 2002; HARRIS *et al.*, 2003; CHIARIDIA *et al.*, 2008; ALDLGAN; TORRANCE, 2016).

No IE o analito alvo está em fase gasosa e é atingido com elétrons de alta energia (geralmente 70 eV). As moléculas do analito absorverão a energia e desencadeia vários processos. O analito será ionizado pela remoção de um único elétron (M^{+-}). O processo requer normalmente 10 eV e o que resta da energia fragmentará os analitos (ARDREY, 2003; SMERAGLIA *et al.*, 2002; HARRIS *et al.*, 2003; CHIARADIA *et al.*, 2008).

Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa (LC-MS/MS)

Acoplar a cromatografia líquida de alta eficiência e a espectrometria de massas (LC-MS) combina a capacidade de separação de diferentes compostos da cromatografia líquida (LC) com a capacidade de análise de massas da espectrometria de massas (MS) (GRIGORYEV *et al.*, 2004).

Na espectrometria de massas, é convencionalizado que a massa de íons proveniente de analitos em fase gasosa e determinados como uma relação massa-carga (m/z) (PITT, 2009). Os espectrômetros de massas fornecem identificação de compostos em estudos por determinação da massa molecular, da composição elementar e da composição isotópica dos elementos, além de informação estrutural através de experimentos de fragmentação (ROSSI *et al.*, 2001; ARDREY, 2003).

A fim de atingir maior rapidez nas análises, exploram-se as capacidades analíticas do LC e do MS. É possível avaliar a capacidade de analisar compostos com retenção cromatográfica idêntica ou similar, a pureza das bandas cromatográficas, e a obtenção de alta sensibilidade, o que possibilita a detecção de compostos em baixas concentrações (ARDREY, 2003; NIELSEN, 2007).

Fontes de ionização mais usadas nos sistemas

LC-MS são fonte de fotoionização à pressão atmosférica, fotoionização à pressão atmosférica (APPI) e ionização por eletrospray (ESI), de ionização química à pressão atmosférica (APCI). Essas fontes se diferenciam no processo em que íons são formados e na sua aplicação, conforme quadro abaixo:

Quadro 2 — Características gerais das fontes de ionização à pressão atmosférica (ESI, APCI e APPI). Estas fontes diferem quanto ao processo em que os íons são formados e na sua aplicação.

Interfaces API	Desvantagens	Vantagens
APC (ionização química à pressão atmosférica)	<p>Baixa eficiência de ionização em baixas vazões.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Não aplicável a compostos termicamente instáveis. - Não forma íons multicarregados. 	<ul style="list-style-type: none"> - Análise de compostos: <ul style="list-style-type: none"> * média a baixa polaridade; * massa molecular <1.000 Da. - Altas vazões (até 2 mL/min). - Maior tolerância à concentração de aditivos e solução tampão. - Permite o uso de solventes não polares.
APPI (fotoionização à pressão atmosférica)	<ul style="list-style-type: none"> - Baixa eficiência de ionização a altas vazões. - Não aplicável a compostos termicamente instáveis. 	<ul style="list-style-type: none"> - Análise de compostos: <ul style="list-style-type: none"> * apolares e de média polaridade; * massa molecular < 1.000 Da. - Alta sensibilidade para compostos com alta afinidade por prótons. - Menor susceptibilidade à supressão iônica. - Alta eficiência em baixas vazões (100 - 200µL/min). - Permite o uso de solventes não polares.
ESI (fonte de ionização por <i>electrospray</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Não é aplicado a compostos apolares; - Processo de ionização influenciado pela presença de aditivos e solução tampão; - Ideal para cromatografia no modo reverso de eluição 	<ul style="list-style-type: none"> Análise de compostos: <ul style="list-style-type: none"> * média e alta polaridade; * de baixa e elevada massa molecular; - Formação de íons mono e multicarregados. - Vazões mL/min até 1 mL/min

Fonte: (GRIGORYEV *et. al.*, 2004)

O *Office of the Chief Medical Examiner de Oklahoma* e o Instituto de Ciências Forenses da Universidade Central realizou outro estudo e pesquisou a estabilidade dos canabinóides sintéticos em diferentes espécimes biológicos. Quatro compostos foram utilizados: AB-Pinaca, AB-Fubinaca, UR-144 e XLR-11. A cromatografia líquida com espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS) foi a técnica de análise escolhida pelos pesquisadores. O armazenamento das amostras de canabinóides sintéticos foram feitos nas seguintes temperaturas: -20°C, 22°C e 4°C. Concluíram que a melhor método para armazenar as amostras biológicas enviadas para analisar deve ser de -20°C, uma vez que todas as quatro amostras evitaram a degradação e apresentaram a melhor estabilidade (FORT *et al.*, 2017).

O *Forensic Chemistry Center do US Food and Drug Administration* em Ohio fez um estudo para analisar um método para quantificar canabinóides sintéticos em diferentes tipos de materiais vegetais. Um método amplo o bastante para quantificar um número elevado de canabinóides sintéticos disponíveis foi desenvolvido. Esse método desenvolvido foi validado especificamente para várias classes, o que incluiu benzoilindóis, ciclohexilfenóis, fenilacetilindóis e naftoilindóis. Foram selecionados trinta e quatro canabinóides sintéticos para analisar usando folhas de Damiana, folhas de *marshmallow* e folhas de verbasco, que são as mais utilizadas para serem pulverizadas por canabinóides sintéticos (FATTORE, 2011).

Foi utilizada a cromatografia líquida de alta eficiência com detecção de ultravioleta (HPLC-UV), que segue os mesmos princípios da cromatografia líquida, iniciada com a separação cromatográfica da amostra líquida, a isolar todos os componentes da mistura. É utilizado um detector de luz UV-Vis para identificação dos analitos presentes. Cada analito absorve luz em um comprimento de onda diferente, a ser registrado e comparado com padrões já conhecidos em banco de dados (ZHANG; ROCK, 2016). O método desenvolvido tem alta sensibilidade e o uso de padrão interno não é necessário (FATTORE, 2011).

Entre os anos de 2009 e 2013 tem sido esta a técnica utilizada na investigação de canabinóides sintéticos, é uma das técnicas mais recentes para detecção desse tipo de substância. O uso de HPLC-UV tem sucesso comprovado para quantificar a concentração de canabinóides sintéticos coletados como evidência e auxilia os profissionais forenses com a análise e ainda os profissionais de saúde quando houver casos de intoxicação aguda com essas substâncias (BULCÃO, 2012).

4, Considerações finais

Os canabinóides sintéticos são compostos químicos que mimetizam a ação do tetrahydrocannabinol, seu uso é provavelmente maior do se tem registro nos canais oficiais no mundo, como na UNODC que já conta com 324 canabinóides reportados e na União Europeia com 224, sendo o grupo mais prevalente das NSP. No Brasil, em 2021, é o segundo grupo sintético com maior teor de detecção.

Por conta do seu mecanismo de ação como agonista total dos seus agonistas canabinóides CB₁ e CB₂, seus efeitos psicoativos e fisiológicos são similares aos do THC mas contam com maior intensidade e toxicidade. Conhecer dados referentes a absorção, metabolização e excreção dessas substâncias é necessário para o desenvolvimento de novas técnicas e/ou aprimoramento delas, a fim de detectá-las em testes analíticos.

Os canabinóides sintéticos sofrem mudanças constantes na sua estrutura molecular a fim de burlar legislações e ser comercializado livremente. Isso torna a detecção dessas substâncias particularmente difícil, considerando também que poucos dados referentes ao metabolismo de canabinóides sintéticos foram catalogados.

Usualmente, cabelos, fluído oral, sangue total, soro e urina são as matrizes biológicas mais utilizadas na análise e detecção de canabinóides sintéticos. Para quantificação do uso recente da droga, o sangue é o mais utilizado; o cabelo é utilizado quando se avalia o uso crônico da droga.

O uso da alta tecnologia dos métodos cromatográficos altamente sensíveis, tais como LC/MS e CG/MS na análise das matrizes biológicas, auxilia em uma avaliação qualitativa e quantitativa dessas substâncias nos diferentes tipos de matrizes biológicas.

5. Referências Bibliográficas

ALDLGAN, A. A; TORRANCE, H. J. **Bioanalytical methods for the determination of synthetic cannabinoids and metabolites in biological specimens.** Trends in Analytical Chemistry, 2016.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada- **RDC nº 784, de 31 de março de 2023.** Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/controlados/RDC784.2023.pdf>> Acesso em: 22 de abr. 2023.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Orientação sobre a nova forma de classificação de substâncias proscritas por classes estruturais do grupo canabinóides sintéticos.** Brasília, 2016. Disponível em:<<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/controlados/lista/arquivos-controlados/6557json-file-1>> . Acesso em: 22 abr. 2023.

ARDREY, R. E.; **Liquid chromatography-mass spectrometry: an introduction.** West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd.; p. 277, 2003.

BARBOSA, I. L. **Desenvolvimento de métodos de análise de drogas de abuso em dried urine spots (DUS) por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas sequencial (LC-MS/MS).** Instituto De Química. Universidade Estadual De Campinas. Campinas (SP) – 2018.

BOESL, U. **Time-of-flight mass spectrometry: Introduction to the basics.** Mass spectrometry reviews, 36(1):86-109, 2017.

BOISSELIER, R. L.; ALEXANDRE, J.; BOULOUARD, V. L.; DEBRUYNE, D. **Focus on Cannabinoids and Synthetic Cannabinoids.** Vol.101, 2, 2017.

BORDIN, D. C. M.; MONEDEIRO, F. F. S. S.; CAMPOS, E. G.; ALVES, M. N. R.; BUENO, L. H. P.; MARTINIS, B. S. **Técnicas de preparo de amostras biológicas com interesse forense.** Instituto Internacional de Cromatografia, Scientia Chromatographica; 7(2):125-143, 2015.

BORG, D.; TVERDOVSKY, A.; STRIPP, R. **A Fast and Comprehensive Analysis of 32 Synthetic Cannabinoids Using Agilent Triple Quadrupole LC-MS-MS.** Journal of Analytical Toxicology Advance, 1–11, 2016.

BRASIL. Ministério da Justiça e Segurança Pública. **Primeiro Informe do Subsistema de Alerta Rápido sobre Drogas (SAR).** Conselho Nacional de Políticas sobre Drogas (CONAD). Brasília, 2022. Disponível em:<<https://www.gov.br/mj/pt-br/assuntos/sua-protecao/politicas-sobre-drogas/subsistema-de-alerta-rapido-sobre-drogas-sar/subsistema-de-alerta-rapido-sobre-drogas>>. Acesso em: 19 de abr. 2023a.

BRASIL. Ministério da Justiça e Segurança Pública. **Terceiro Informe do Subsistema de Alerta Rápido sobre Drogas (SAR)**. Conselho Nacional de Políticas sobre Drogas (CONAD). Brasília, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/mj/pt-br/assuntos/sua-protecao/politicas-sobre-drogas/subsistema-de-alerta-rapido-sobre-drogas-sar/subsistema-de-alerta-rapido-sobre-drogas>>. Acesso em: 19 de abr. 2023b.

BULCÃO, R.; *et al.* **Designer Drugs: Aspectos Analíticos E Biológicos**. Quim. Nova, Vol. 35, No. 1, 149-158, 2012.

CASTANETO, M. S.; WOHLFARTH, A. GORELICK, D. A.; DESROSIERS, N. A.; HARTMAN, R. L.; PIRARD, S.; HUESTIS, M. A. **Synthetic Cannabinoids Pharmacokinetics And Detection Methods In Biological Matrices**. Drug Metab Rev, Early Online: 1–51, 2015.

CENTRO DE INFORMAÇÃO E ASSISTÊNCIA TOXICOLÓGICA DE CAMPINAS- CIATox/CAMPINAS-FCM-UNICAMP. **Relatório Anual dos Atendimentos do Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Campinas 2021**. São Paulo, 2021. Disponível em: <<https://www.fcm.unicamp.br/centros/centro-de-informacao-e-assistencia-toxicologica-ciatox-de-campinas/relatorios-de-atendimento>>. Acesso em: 24 abr. 2023.

CHASE, P. B.; HAWKINS, J.; MOSIER, J.; JIMENEZ, E.; BOESEN, K.; LOGAN, B. K.; WALTER, F. G. **Differential physiological and behavioral cues observed in individuals smoking botanical marijuana versus synthetic cannabinoid Drugs**. Clinical Toxicology, 54:1, 14-19, 2016.

CHIARADIA, Mariza & Collins, Carol & Jardim, Isabel. (2008). **O estado da arte da cromatografia associada à espectrometria de massas acoplada à espectrometria de massas na análise de compostos tóxicos em alimentos**. Química Nova - QUIM NOVA. 31. 10.1590/S0100-40422008000300030.

CLAUWAERT, K. M.; BOCXLAER, J. F. V.; LEENHEER, A. P. **Stability study of the designer drug “MDA, MDMA, and MDEA” in water, serum, whole blood, and urine under various storage temperature**. Forensic Science International 124, 32-42, 2001.

COSTA, J. L. G. P.; MAIA, L. O.; MATTOS, P. O.; VILLARES, J. C.; ESTEVES, M. A. F. **Neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis**. Jornal Brasileiro de Psiquiatria, 2011.

CROUCH, D. J. **Oral fluid collection: The neglected variable in oral fluid testing**. Forensic Science International 150, 165–173, 2005.

DIAO, X.; HUESTIS, M. A. **Approaches, Challenges and Advances in Metabolism of New Synthetic Cannabinoids and Identification of Optimal Urinary Marker Metabolites**. 2016.

DUTRA, Marina de Carvalho. **canabinóides sintéticos : velhos conhecidos de cara nova**. 2021. 66 f. Monografia (Graduação em Farmácia) - Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2021. Disponível em: <[https://www.monografias.ufop.br/bitstream/35400000/3572/6/MONOGRRAFIA_canabinóidesSint%
c3%a9ticosVelhos.pdf](https://www.monografias.ufop.br/bitstream/35400000/3572/6/MONOGRRAFIA_canabinóidesSint%c3%a9ticosVelhos.pdf)>. Acesso em: 19 mai. 2023.

ELSOHLY, M. A.; GUL, W.; ELSOHLY, K. M.; MURPHY, T. P.; MADGULA, V. L. M.; KHAN, S. I. **Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Analysis of Urine Specimens for K2 (JWH-018) Metabolites**. Journal of Analytical Toxicology, Vol. 35, 2011.

ERNST, L.; KRUGER, K.; LINDIGKEIT, R.; SCHIEBEL, H.; M. BEUERLE, T. **Synthetic cannabinoids in “spice-like” herbal blends: first appearance of JWH-307 and recurrence of JWH-018 on the German market**. Forensic Sci. Int. 222:216–222, 2012.

EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION – EMCDDA. **Perspectivas sobre Drogas: Os canabinóides Sintéticos na Europa**. 2017. Disponível em: <https://www.google.com/url?q=https://www.emcdda.europa.eu/system/files/media/publications/documents/2753/Synthetic%2520cannabinoids_2017_PT.pdf&sa=D&source=docs&ust=1682447145510231&usg=AOvVaw2Do5jmFx9NNOP-N_RSG7o0>. Acesso em: 04 abr. 2023.

EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION – EMCDDA. **Relatório Europeu sobre Drogas 2022: Tendências e Desenvolvimentos**. Lisboa, 2022. Disponível em: <https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2022_en>. Acesso em: 18 abr. 2023.

FATTORE, L.; FRATTA, W. **Beyond THC: The New Generation of Cannabinoid Designer Drugs**. Frontiers in Behavioral Neuroscience 5, 2011.

FAVRETTO, D. **New challenges and innovation in forensic toxicology: Focus on the “New Psychoactive Substances”**. J. Chromatogr. A , 2013.

FREUND, S. A.; BANNING, A. S. **Synthetic cannabinoids: A review of the clinical implications of a new drug of choice**. JAAPA Journal of the American Academy of Physician Assistants. 2017.

GOMES , Miriam Silva. **Contributo da Química Forense na Detecção de Drogas de Abuso**. Universidade de Lisboa. Portugal, 2013. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/10074/1/ulfc105875_tm_Miriam_Gomes.pdf. Acesso em: 03 maio 2023.

GOMES, M. S. **Contributo da Química Forense na Detecção de Drogas de Abuso**. Departamento De Química E Bioquímica. Faculdade De Ciências. Universidade De Lisboa, Portugal, 2013.

GORDO, J. M. O. **O cabelo como amostra biológica em toxicologia forense: colheita, análise e áreas de aplicação.** Universidade Fernando Pessoa. Porto, Portugal, 2013.

GRECCO, C. F.; MIRANDA, L. F. C.; CRUZ, J. C.; QUEIROZ, M. E. C. **Extração líquido-líquido assistida pelo efeito salting out para análise de amostras biológicas.** Instituto Internacional de Cromatografia, Scientia Chromatographica; 10(2):99-110, 2018.

GRIGORYEV, A.; KAVANAGH, P.; MELNIK, A.; SAVCHUK, S.; SIMONOV, A. **Gas and liquid chromatography–mass spectrometry detection of the urinary metabolites of UR-144 and its major pyrolysis product.** J Anal Toxicol. 37:265–276, 2013.

HARRIS, C. R.; BROWN, A. **Synthetic Cannabinoid Intoxication: A Case Series and Review.** The Journal of Emergency Medicine, 44(2), 360–366, 2012.

HENRIQUES, C. M. C. **Drogas sintéticas e seus precursores: revisão sistemática de canabinóides sintéticos, catinonas sintéticas, efedrina e dimetilamina.** Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2018.

HUTTER, M.; BROECKER, S.; KNEISEL, S.; AUWÄRTER, V. **Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in ‘herbal mixtures’ using LC-MS/MS techniques.** J. Mass. Spectrom, 47, 54–65, 2012.

IBAÑEZ, M.; BIJLSMA, L.; ALN, V. N.; SANCHO, J. V.; HARO, G.; COVACI, A.; HERNANDEZ, F.; (2013) **Quadrupole-time-of-flight mass spectrometry screening for synthetic cannabinoids in herbal blends.** J Mass Spectrom. 48:685–694, 2013.

JAGER, A. D.; WARNER, J. V.; HENMAN, M.; FERGUSON, W.; HALL, A. **LC–MS/MS method for the quantitation of metabolites of eight commonly-used synthetic cannabinoids in human urine – An Australian perspective.** J. Chromatogr. B 897, 22–31, 2012.

JARDIM, I. C. S. F. **Extração em Fase Sólida: Fundamentos Teóricos e Novas Estratégias para Preparação de Fases Sólidas.** Instituto de Química. Universidade Estadual de Campinas. Scientia Chromatographica Vol.2, N°1, 13-25, Campinas (SP), 2010.

KATAOKA. H.; LORD, H. L. **Sampling and sample preparation for clinical and pharmaceutical analysis.** In: pawliszyn, j. (ed.). **Sampling and sample preparation for field and laboratory.** Amsterdam: Elsevier, P. 779-836, 2002.

KERRIGAN, S. **Sampling, storage and stability.** Sample chapter from Clarke’s Analytical Forensic Toxicology, second edition. 2011.

LABAY, L. M.; CARUSO, J. L.; GILSON, T. P.; PHIPPS, R. J.; KNIGHT, L. D.; LEMOS, N.P.; MCINTYRE, I. M.; STOPPACHER, R.; TORMOS, L. M.; WEINS, A. L.; WILLIAMS, E.; LOGAN, B. K.; **Synthetic Cannabinoid Drug Use as a Cause or Contributory Cause of Death**. Forensic Science International, 2015.

LANÇAS, F. M. **A Cromatografia Líquida Moderna e a Espectrometria de Massas: finalmente “compatíveis”?** Instituto de Química de São Carlos. Universidade de São Paulo – São Carlos (SP), 2009.

MATOS, Rosa Maria Miranda Correia. **Detecção e identificação de compostos químicos resultantes da queima de produtos contendo canabinóides sintéticos**. 2016. Dissertação (Mestrado em Controle de Qualidade) - Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Portugal, 2016. Disponível em:<<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/86827/2/166822.pdf>>. Acesso em: 19 mai. 2023.

MAZZARINO, M. X.; BOTRE, F. **A liquid chromatographydashmass spectrometry method based on ` class characteristic fragmentation pathways to detect the class of indolederivative synthetic cannabinoids in biological samples**. Analytica Chimica Acta, 2014.

MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E DA SEGURANÇA PÚBLICA. Relatório 2020: Drogas Sintéticas. **Ministério da Justiça e Segurança Pública**. Polícia Federal. Brasília, 2021. Disponível em:<https://www.gov.br/pf/pt-br/aceso-a-informacao/acoes-e-programas/relatorio-de-drogas-sinteticas-2020/relatorio_drogas_sinteticas_2020.pdf> . Acesso em: 21 abr. 2023.

MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E DA SEGURANÇA PÚBLICA. Relatório 2021: Drogas Sintéticas. **Ministério da Justiça e Segurança Pública**. Polícia Federal. Brasília, 2022. Disponível em:< https://www.gov.br/pf/pt-br/aceso-a-informacao/acoes-e-programas/relatorio-de-drogas-sinteticas-2021/relatorio_drogas_sinteticas_2021__versao_final__revisado_ljm__edb__assinado__assinado.pdf> . Acesso em: 20 abr. 2023.

NAMERA, A.; KAWAMURA, M.; NAKAMOTO, A.; SAITO, T.; NAGAO, M. **Comprehensive review of the detection methods for synthetic cannabinoids and cathinones**. Forensic Toxicol 33:175–194, 2015.

NIAZ, K.; KHAN, F.; MAQBOOL, F.; MOMTAZ, S.; HASSAN, F. I.; HAGUIGUI, N. N.; RAHIMIFARD, M.; ABDOLLAHI, M. **Endocannabinoids system and the toxicity of cannabinoids with a Biothechnological Aproach**. EXCLI Journal, 688-711, 2017.

NIELSEN, W. M. A. **Liquid chromatography-mass spectrometry**. Boca Raton: Taylor & Francis Group; p. 608, 2007.

NOVÁKOVÁ, L.; VLČKOVÁ, H. **A review of current trends and advances in modern bioanalytical methods: Chromatography and sample preparation**. Analytica Chimica Acta, 656(1-2), 8–35, 2009.

OLIVEIRA, A. C., Valentim, I. B., Goulart, M. O. F., Silva, C. A., Bechara, E. J. H., Trevisan, M. T. S. (2009) **Fontes vegetais naturais**. Química Nova 32(3): 689-702.

PINTORI, N.; LOI, B. E.; MEREU, M. **Synthetic cannabinoids: the hidden size of Spice Drugs**. Behavioural Pharmacology, nº 2, 409-419, 2017.

PITT, J. J. **Principles and applications of liquid chromatography-mass spectrometry in clinical biochemistry**. Clin. Biochem. Rev.; 30:19-34. 2009.

PRAGST, F.; BALIKOVA, M. A. **State of the art in hair analysis for detection of drug and alcohol abuse**. Clinica Chimica Acta, 370(1-2), 17–49, 2006.

RAMOS, R. M., Valente I. M., Rodrigues J. A., **Analysis of biogenic amines in wines by salting-out assisted liquid–liquid extraction and high-performance liquid chromatography with fluorimetric detection**, Talanta, Volume 124, 2014, Pages 146-151, ISSN 0039-9140, <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039914014001246>>. Acessado em 31 de março de 2023.

ROSADO, T.; GONÇALVES, J.; LUIS, A. MALACA, S.; SOARES, S.; VIEIRA, D. N.; BARROSO, M.; GALLARDO, E. **Synthetic cannabinoids in biological specimens: a review of current analytical methods and sample preparation techniques**. Bioanalysis 10(19), 1609–1623, 2018.

ROSSI, D. T.; SINZ, M. W.; **Mass spectrometry in drug discovery**. New York: Marcel Dekker Inc.; p. 432, 2001.

SANTOS, A. M. N. **Análise toxicológica de canabinóides sintéticos em contexto forense**. 2018. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2018. Disponível em: <<https://bdigital.ufp.pt/browse?type=author&value=Santos%2C+Ana+Micaela+Neves>>. Acesso em: 03 abr. 2023.

SEELY, K. A.; LAPOINT, J.; MORAN, J. H.; FATTORE, L. **Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids**. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 39(2): 234–243, 2012.

SEMPIO, C.; SCHEIDWEILER, K. B.; BARNES, A. J.; HUESTIS, M. A. **Optimization of recombinant β -glucuronidase hydrolysis and quantification of eight urinary cannabinoids and metabolites by liquid chromatography tandem mass spectrometry**. Intramural Research Program (IRP) of the National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health. 2017.

SILVA, E. F. Q. **Revisão de métodos para determinação de canabinóides em matrizes biológicas por cromatografia líquida de alta eficiência**

acoplada ao detector de espectrometria de massas. Faculdade De Farmácia, Universidade Federal Do Rio De Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

SIMÕES, S. S.; SILVA, I.; AJENJO, A. C.; DIAS, M. J. **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; 117– 125, 2014.

SMERAGLIA, J.; BALDREY, S. F.; WATSON, D. **Matrix effects and selectivity issues in LC-MS-MS.** *Chromatographia*, v. 55, p. 595-599, 2002.

STRELAU, J.M. **Estudo comparativo de métodos de extração para determinação de compostos orgânicos em lixiviados de aterros sanitários por cromatografia gasosa 47 acoplada a espectrometria de massas (GC/MS).** 2006. 124 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Ambiental)-Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.

TAI, S.; FANTEGROSSI, W. E. **Pharmacological and Toxicological Effects of Synthetic Cannabinoids and Their Metabolites.** Springer International Publishing AG 2016.

TAI, S.; FANTEGROSSI, W. E. **Synthetic Cannabinoids: Pharmacology, Behavioral Effects, and Abuse Potential.** *Curr Addict Rep.* June 1; 1(2): 129–136, 2014.

TANG, Y. Q.; & WENG, N. **Salting-out assisted liquid–liquid extraction for bioanalysis.** *Bioanalysis*, 5(12), 1583–1598, 2013.

TAVARES, S. I.; YONAMINE, M. **Novas Substâncias Psicoativas: canabinóides Sintéticos, derivados da fenetilamina e derivados da triptamina.** In: MARTINIS, Bruno Spinosa de; DORTA, Daniel J.; COSTA, José Luiz da. **Toxicologia forense:** Editora Blucher, 2018. *E-book.* ISBN 9788521213680. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788521213680/>. Acesso em: 16 abr. 2023.

TSUJIKAWA, K.; YAMAMURO, T.; KUWAYAMA, K.; KANAMORI, T.; IWATA, Y. T.; INOUE, H. **Thermal degradation of a new synthetic cannabinoid QUPIC during analysis by gas chromatography– mass spectrometry.** *Forensic Toxicol.* 32:201–207, 2014.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME - UNODC. **Detalhes para canabinóides Sintéticos.** Laboratório do UNODC e Portais de Serviços Científicos. Viena, 2023. Disponível em:<<https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/ae45ce06-6d33-4f5f-916a-e873f07bde02>>. Acesso em: 18 abr. 2023.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME - UNODC. **Drogas sintéticas y nuevas sustancias psicoactivas en América latina y el caribe 2021.** Viena, 2021. Disponível

em:<https://www.unodc.org/documents/scientific/21-02921_LAC_drug_assessment_S_ebook.pdf> . Acesso em: 18 abr. 2023.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME - UNODC. **Synthetic Cannabinoids in Herbal Products**. Viena, 2011. Disponível em:<https://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf>. Acesso em: 19 mai. 2023.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME - UNODC. **World Drug Report 2022**. Booklet 4. Viena, 2022. Disponível em:<https://www.unodc.org/res/wdr2022/MS/WDR22_Booklet_4.pdf>. Acesso em: 26 abr. 2023.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME- UNODC. **Synthetic cannabinoids in herbal products**. 2011. United Nations Office On Drugs And Crime. Disponível em: https://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf.

VARDAKOU, I.; PISTOS, C.; SPILIOPOULOU, C. **Spice drugs as a new trend: Mode of action, identification and legislation**. Toxicology Letters, 197(3), 157–162, 2010.

VEKEY, K.; VAS, G. **Solid-phase microextraction: a powerful sample preparation tool prior to mass spectrometric analysis**. J. Mass Spectrom., Chichester, v.39, p.233-254, 2004.

WERNER, T. , Nehnevajova, E. , Köllmer, I. , Novák, O. , Strnad , M. , Krämer, U. e Schmülling, T. (2010) **A redução específica da raiz da citocinina causa aumento do crescimento da raiz, tolerância à seca , e enriquecimento mineral foliar em *Arabidopsis* e tabaco** . *Célula Vegetal* , 22 , 3905 – 3920 .

WOHLFARTH, A.; SCHEIDWEILER, K. B. CHEN, X.; LIU, H.; HUESTIS, M. A. **Qualitative Confirmation of 9 Synthetic Cannabinoids and 20 Metabolites in Human Urine Using LC–MS/MS and Library Search**. 2014.

ZAITSU, K.; KATAGI, M.; NAKANISHI, K.; SHIMA, N.; KAMATA, H.; KAMATA, T.; NISHIOKA, H.; MIKI, A.; TATSUNO, M.; IWAMURA, T.; SATO, T.; TSUCHIHASHI, H.; SUZUKI, K. **Comprehensive analytical methods of the synthetic cannabinoids appearing in the illicit drug market (in Japanese with English abstract)**. Jpn. J Forensic Sci Tech 16:73–90, 2011.

ZNALEZIONA, J.; GINTEROVÁ, P.; PETR, J.; ONDRA, P.; VÁLKA, I.; SEVECÍK, J.; CHRASTINA, J.; MAIER, M. **Determination and identification of synthetic cannabinoids and their metabolites in different matrices by modern analytical techniques - a review**. Elsevier, 2015.