

Canabinoides sintéticos: uma revisão narrativa sobre a interação biológica e as técnicas analíticas utilizadas em exames periciais

A.S.R Grope^a, G.L.F Coutinho^{a*}, I.M.B. Pereira^b, J.R.B.V. Bandeira^a, L.A. Costa^a, L.S. Carvalho^a, M.G.G. Couto^a, M.V.C. Tolentino^b.

^aDiscentes Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, departamento de Ciências Biológicas, Belo Horizonte (MG), Brasil

^bDocentes Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, departamento de Ciências Biológicas, Belo Horizonte (MG), Brasil

*Endereço de e-mail para correspondência: giovana.coutim@gmail.com Tel.: +55 (31) 99926-1765

Recebido em 15/08/2025; Revisado em 18/11/2025; Aceito em 01/03/2026

Resumo

Este trabalho apresenta uma análise de literatura dos principais métodos utilizados na detecção de Canabinoides Sintéticos (CS) em matrizes biológicas e materiais apreendidos, levando em consideração o crescimento do comércio e utilização dessas substâncias por uma parte considerável da população, sua ligação ao Sistema Endocanabinoide e seus efeitos toxicodinâmicos. Foram abordadas técnicas instrumentais, como a Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM) e Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas (CL-EM), consideradas padrão-ouro na identificação e quantificação desses compostos. Discutem-se ainda métodos alternativos, como a Espectrometria de Massa em Tempo Real (DART-MS) ou a Fotoionização de Pressão Atmosférica de Dessorção (APPI-DS), bem como técnicas de triagem, a exemplo de ensaios colorimétricos e imunoenaios, apesar de suas limitações quanto à especificidade. O preparo das amostras biológicas - fluido oral, sangue, urina, cabelo e amostras autopsiadas - é destacado como etapa crucial no processo analítico, juntamente ao conhecimento dos metabólitos dos CS. Dentre as dificuldades enfrentadas, destacam-se as constantes alterações estruturais dessas substâncias, a necessidade de atualização de bancos de dados e a carência de padrões analíticos. Conclui-se que a combinação de métodos e o contínuo desenvolvimento de abordagens analíticas são fundamentais para a detecção eficaz dos CS no âmbito das análises periciais e da toxicologia forense, o que justifica a relevância deste trabalho.

Palavras-Chave: Novas Substâncias Psicoativas; Toxicologia Forense; Cromatografia; Espectrometria de Massas; Materiais Apreendidos e Biológicos.

Abstract

This study presents a comprehensive literature analysis of the primary methodologies employed for Synthetic Cannabinoids (SCs) detection in biological matrices and seized materials, considering the increasing prevalence of their trade and use, their interaction with the endocannabinoid system, and their toxicodynamic effects. Instrumental techniques such as Gas Chromatography–Mass Spectrometry (GC-MS) and Liquid Chromatography–Mass Spectrometry (LC-MS), widely recognized as the gold standard for identification and quantification of these compounds, are examined. Alternative analytical approaches, including Direct Analysis in Real Time Mass Spectrometry (DART-MS) and Atmospheric Pressure Photoionization Desorption (APPI-DS), as well as screening techniques, for example colorimetric assays and immunoassays, are also discussed, despite their limited specificity. Sample preparation for biological matrices, including oral fluid, blood, urine, hair, and postmortem specimens, is highlighted as a critical step in analytical workflow, alongside the characterization of SC metabolites. Key challenges identified include continuous structural evolution of these substances, need for constantly updated spectral databases, and scarcity of analytical reference standards. This study concludes that the integration of multiple analytical strategies and ongoing development of detection methodologies are essential for a reliable identification of SCs in forensic and toxicological contexts, underscoring the relevance of this review.

Keywords: New Psychoactive Substances; Forensic Toxicology; Chromatography; Mass Spectrometry; Seized and Biological Materials.

1. INTRODUÇÃO

Os canabinoides sintéticos (CS) surgiram por volta da década de 70, eram produzidos em laboratório e possuíam como finalidade estudos científicos e terapêuticos [1]. Os canabinoides sintéticos também são chamados Agonistas dos Receptores Canabinoides Sintéticos (ARCSs), ou do inglês *Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists* (SCRAs), devido a suas interações com o Sistema Endocanabinoide (SE) [1]. Após a década de 70, cerca de 500 compostos foram sintetizados, porém apenas no início do século XXI ocorreu a popularização e comercialização dessas substâncias para fins recreativos [2].

As formas de comercialização dos CS ainda não são bem definidas, visto sua clandestinidade e existência de brechas na fiscalização. Segundo o autor Diego Deniz Silva, os ARCSs são comercializados via internet de forma ilegal, descritos como misturas de ervas, incensos, sais de banho e purificadores de ambiente [3]. No estado líquido, segundo o *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA) em 2015, os CS são diluídos em solventes orgânicos e pulverizados em papéis de fumo para tabacos e cigarros eletrônicos [4]. Tetley descreve as vendas na Europa e no Brasil por meio de cigarros eletrônicos, papéis ou lenços, sendo contrabandeados em prisões e vendidos em lojas especializadas [5].

Os nomes utilizados nas propagandas e vendas são variados. A exemplo, segundo a *World Drug Report*, os CS são denominados como “Spice”, “K2”, “falsas ervas”, entre outros [6]. Segundo Tetley, em 2008, diversos compostos foram detectados e vendidos sob marcas como “Spice Silver”, “Spice Gold”, “Spice Diamond”, “Yucatan Fire” e “Smoke” [5].

Com a popularização e rápida comercialização dos CS, as populações mais afetadas foram os adolescentes e jovens adultos. Segundo relato do Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime, do inglês *United Nations Office on Drugs And Crime* (UNODC), publicado em 2021, em 2018, 0,5% dos jovens adultos da Grã Bretanha já haviam usado CS e, em 2019, 2,5% dos adolescentes de mais de 60% da Europa relataram usar CS naquele ano. A maior incidência aparece nos países da Europa Oriental com índices de 4 a 5% [6]. No continente americano, o foco se encontra nos Estados Unidos, com os adolescentes de 13 a 19 anos de idade representando quase a maioria dos casos de intoxicação por CS. A porcentagem de uso dos CS nessa faixa etária chega a 11% [7].

O primeiro CS a ser detectado no mundo foi o JWH-018, em 2008 na Alemanha [4]. Em 2009, foram detectadas as substâncias CP-47.497 e JWH-073 em amostras de plantas apreendidas em um mercado japonês.

Nos anos seguintes, mais apreensões em toda Europa apresentaram esses mesmos compostos [1]. Expandindo suas fronteiras, entre 2011 e 2012, na Austrália, o composto QMPSB foi identificado em grande volume de ervas apreendidas [8]. No mesmo ano, o composto 2F-QMPSB/SGT-13 foi criado para ampliar os efeitos do QMPSB e, em 2018, relatado por policiais na Itália [9, 10].

Esses relatos comprovam os dados apresentados pela UNODC de 2015, nos quais 39% das Novas Substâncias Psicoativas (NSP) encontradas eram referentes aos CS [11], enquanto no ano de 2020 esse índice passou para 30% [1]. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aumentou sua fiscalização, a partir das apreensões realizadas de 2010 a 2017, sendo incluídos nas proibições de substâncias psicoativas os CS: JWH-018, JWH-071 e JWH-072 [12]. No mesmo período, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 79 aumentou a fiscalização ao adicionar a lista F2 (substâncias psicotrópicas prescritas) anexo I os CS na sua composição molecular, a fim de englobar o máximo de tipos de CS na fiscalização [4]. Junto a essas mudanças, em 2015 e 2019, o controle internacional das substâncias psicotrópicas também aumentou o rastreo e controle com a entrada de 14 CS na lista II da fiscalização, como o JWH-018, e, em 2020, mais 4 novos compostos foram adicionados à lista [5]. Novas resoluções foram desenvolvidas, como a RDC nº 861, de maio de 2024, que trouxe a proscrição de novos CS no âmbito da fiscalização, junto a RDC nº 835, de dezembro de 2023.

O 5º Informe do Subsistema de Alerta Rápido sobre Drogas (SAR), de 2023, trouxe informações aprofundadas a respeito dos CS no Brasil. Segundo dados de apreensão, em São Paulo, 42% das NSP identificadas no 1º semestre do ano de 2021 eram ARCSs. Além disso, foram quantificadas as “Drogas K” apreendidas no ano 2023 pela Polícia Civil de São Paulo, reportando 15kg de apreensão até abril do mesmo ano. Os demais estados não possuem a mesma escala de dados, muitas vezes por subnotificação, tendo as regiões Sudeste, Centro-Oeste e parte do Nordeste apresentado ao menos uma apreensão de CS de 2020 a 2023. Em relação às notificações de fiscalização, os estados do Paraná e Rio de Janeiro tiveram 52 e 39 notificações periciais de ARCSs, respectivamente, no período de 2020 a 2023 [13].

Os CS são compostos que se assemelham à *Cannabis sativa* nos efeitos psicoativos, apesar de serem diferentes quimicamente. Sua ação no organismo apresenta maior afinidade com os receptores endocanabinoides, o que intensifica e perpetua seus sintomas, em alguns casos apresentando de 4 a 5 vezes mais efeitos. A maior meia vida dos CS no corpo humano quando comparado à *Cannabis sativa*, se dá, de forma geral, pelos CS serem

apolares, voláteis e lipofílicos, além de possuírem maior afinidade química com os receptores endocanabinoides [14, 3].

Visando aprofundamento nos aspectos fisiológicos relacionados aos CS, estudos foram realizados com foco no Sistema Endocanabinoide (SE), nos quais foram descobertos os dois receptores canabinoides, CB1 e CB2, e descritas suas funções a partir de suas localizações no organismo humano. A partir disso, passaram a ser discutidos os efeitos típicos quando se tem a ativação do sistema, pontuando ações psicotrópicas, efeitos imunomoduladores e atuação nas respostas humorais. Também foi evidenciado o quão prejudicial esse ativo pode ser para o funcionamento fisiológico normal e o seu alto grau de toxicidade.

Diante de toda contextualização e conhecimento descrito sobre a cronologia dos canabinoides sintéticos e seu impacto na sociedade é necessário a ampliação da fiscalização desses compostos. Assim, esse presente artigo traz uma abordagem sobre os meios de detecção e quantificação dos canabinoides sintéticos em diferentes matrizes biológicas e materiais apreendidos, com o intuito de aumentar os estudos sobre esses canabinoides e levar conhecimento às autoridades responsáveis, a fim de garantir melhores intervenções periciais.

2. OBJETIVOS

O objetivo desta revisão é reunir e discutir os principais conhecimentos fisiológicos, toxicológicos e farmacodinâmicos relacionados aos canabinoides sintéticos (CS), bem como apresentar os métodos empregados para sua detecção em diferentes matrizes biológicas humanas — como fluido oral, sangue, urina, cabelo e amostras autopsiadas — e em materiais apreendidos. Diante do crescimento expressivo da circulação e do uso desses compostos nos últimos anos, aliado ao seu elevado potencial tóxico, esta revisão busca avaliar e comparar as técnicas analíticas mais utilizadas em pesquisas e laboratórios, de modo a contribuir para o enfrentamento dessa ameaça à saúde pública, oferecendo subsídios para a avaliação de riscos e para o desenvolvimento de estratégias regulatórias.

3. METODOLOGIA

As bases de dados eletrônicas consultadas para a coleta dos dados foram: *PubMed* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), *Lilacs* (<https://lilacs.bvsalud.org>), *SciELO* (<https://www.scielo.br>) e *Scopus* (www.scopus.com), utilizando os seguintes descritores com os operadores booleanos (AND/OR) em múltiplas combinações. Em cada base de dados, foram utilizadas as seguintes palavras-chaves: “*Synthetic cannabinoids; nps; Brazil; herbal blends; cb1; cb2*”.

Para a seleção dos estudos, foram definidos os seguintes critérios de inclusão: publicações escritas em inglês e português publicadas entre os anos de 1986 e 2025, condizentes com o tema proposto pela pesquisa e que apresentassem uma das palavras chaves definidas. Os critérios para a exclusão de estudos foram: artigos duplicados e artigos com foco único em *Cannabis sativa* ou medicinal.

Os estudos selecionados passaram inicialmente por uma triagem com base nos títulos, sendo as duplicatas eliminadas. Em seguida, os resumos foram analisados conforme os critérios de elegibilidade, e os dados foram extraídos dos estudos que atenderam aos critérios de inclusão. As informações coletadas abrangeram aspectos como definição, tipos, preparo e comercialização dos CS, interação com o Sistema Endocanabinoide, métodos de detecção utilizados, tipos de amostra, preparação e os parâmetros de validação e a aplicação em amostras reais. A avaliação da qualidade dos estudos considerou as limitações apontadas nos próprios artigos, bem como a comprovação da aplicação em casos reais e a descrição detalhada dos parâmetros de validação.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Sistema Endocanabinoide

O SE influencia diversos processos biológicos do organismo, atuando na modulação do Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Nervoso Periférico (SNP) [16, 17]. O SE foi aprofundado nos estudos de Howlett e seus colaboradores na década de 80, sendo descobertos e descritos os dois receptores canabinoides, denominados CB1 e CB2. Nessas pesquisas foi comprovada a ação retrógrada do SE, a importância do acoplamento da proteína G e a não liberação da enzima adenilato ciclase no funcionamento do sistema. Essa interação indica um processo importante de sinalização no Sistema Nervoso (SN) e que permite que os canabinoides se liguem a esses receptores [18].

A localização desses receptores no SN é extensa e se divide de acordo com a função exercida por cada um deles. O CB1 está presente, principalmente, nas células do SNC, com foco no córtex cerebral, medula espinhal, gânglios basais, hipocampo e cerebelo [19]. Sua função inclui os principais efeitos fisiológicos típicos da ativação do SE, que se baseia na ação psicotrópica, como hipocinesia, catalepsia e analgesia. Enquanto os receptores CB2 estão localizados no SNC e SNP, com foco no baço e células imunológicas, as microglias, e elementos vasculares [20, 21]. Apresentam efeitos imunomoduladores e atuam nas respostas humorais de ativação do sistema, pela liberação de citocinas e sinalização às demais células [5, 22].

Após a descoberta dos receptores CB1 e CB2, os pesquisadores buscaram entender quais compostos interagem com essas estruturas. Assim, em 1992, Devane e companheiros estudaram compostos lipossolúveis localizados no cérebro de animais e perceberam sua ligação ao SE, pelo uso de marcadores bioquímicos. Após purificação dessa porção cerebral, descobriram a substância nomeada anandamida, sendo classificada como um dos principais endocanabinoides [23]. Um outro endocanabinoide muito importante no funcionamento do SE é o glicerol 2-araquidonoil (2-AG).

No ano seguinte, Howlett e Munro, constataram a presença dos receptores CB1 e CB2 de maneira acoplada à proteína G, responsável pelo reconhecimento de sinalização extra e intracelular, relacionados diretamente com os canais iônicos de potássio [3]. Em seguida, diversos pesquisadores ampliaram o desenvolvimento de compostos sintéticos, similares aos endocanabinoides descobertos, para ampliar e aprofundar os estudos no funcionamento do SE, sendo as principais substâncias desenvolvidas CP 55940, HU-210, HU-243, dentre outras [24].

No ano de 2010, Saito e colaboradores trouxeram de forma detalhada a interferência do SE no funcionamento do SN. No processo clássico do SNC de sinapse nervosa, os neurotransmissores são liberados na fenda sináptica, após a despolarização das membranas dos neurônios pré-sinápticos, e são recapturados para a sua degradação. Entretanto, no SE esse processo ocorre de maneira retrógrada, pela comunicação do neurônio pós-sináptico com o pré-sináptico pelos endocanabinoides e não o contrário. Os endocanabinoides, como a anandamida e o 2-AG, são sintetizados sob demanda na ativação das fosfolipases, após a despolarização do neurônio pós-sináptico. Em seguida, são liberados na fenda e se ligam aos receptores canabinoides dos neurônios pré-sinápticos (CB1, principalmente) e alteram o funcionamento neural. Por fim, são captados pelos neurônios pré-sináptico (degrada 2-AG) e pós-sináptico (degrada anandamida) e degradados pelas enzimas lipase monoacilglicerol (MGL) e a amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH), respectivamente (Figura 1) [25].

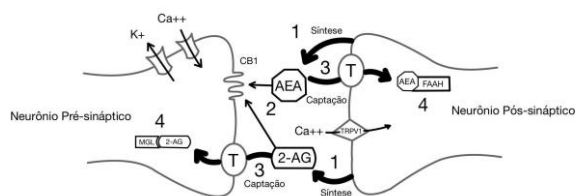


Figura 1 - Ação dos endocanabinoides no SE. Adaptado de Saito, et al. (2010) [25].

Legenda: 1) Síntese dos endocanabinoides sob demanda. 2) Acoplamento aos CB1. 3) Captação dos endocanabinoides. 4) Degradação de AEA e 2-AG pelas enzimas FAAH e MGL. Siglas: AEA - anandamida; 2-AG - glicerol 2-araquidonoil; MGL - lipase monoacilglicerol; FAAH - amida hidrolase de ácidos graxos; TRPV1 - Receptor de potencial transitório vaniloide 1;

Segundo os autores Zawilska e Andrzejczak, a ligação dos canabinoides aos receptores canabinoides acarreta sérios danos às células e comprometimento do funcionamento do organismo humano, de forma sistêmica [26]. Em paralelo, altas concentrações dos canabinoides no corpo, levam a uma sobrecarga do SE, gerando hiperativação, que se estende aos canais catiônicos e receptores transitórios, como o Receptor de Potencial Transitório Vaniloide 1 (TRPV1), do inglês *Transient Receptor Potential Vanilloid 1*, capsaicina ou vaniloides, dentre outras estruturas [27]. Essa sobrecarga pode ocorrer em doses altíssimas de canabinoides naturais, entretanto o uso dos CS leva a efeitos similares em pequenas doses.

Em comparação aos canabinoides naturais, os CS têm ação agonista total dos receptores canabinoides. Além disso, a variedade de estruturas químicas e moleculares dos CS contribui para uma maior afinidade aos receptores canabinoides, levando a efeitos psicoativos intensificados e maior risco de toxicidade, devido ao aumento no tempo de ligação [5]. A literatura traz que uma maior meia-vida desses compostos, os CS, prolongam os efeitos e geram danos celulares escalonados a importantes sistemas do corpo [4].

Relatos descritos na literatura mostram que os efeitos fisiológicos causados pelo uso de CS são extensos e podem ser divididos em duas partes. Primeiro, na fase aguda tem-se relatos de agitação, irritabilidade, ansiedade, psicose, alucinações, agressividade e tentativas de suicídio. Clinicamente, o exame físico descreve midríase (dilatação das pupilas), hiperemia ocular (vermelhidão), náuseas e vômitos, taquicardia, hipertensão e aumento da frequência cardíaca, espasmos e intoxicação. Enquanto na fase subaguda, os sintomas se intensificam podendo levar a casos de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico, convulsões, lesões renais agudas, falência dos órgãos, coma e morte [28, 3].

A toxicocinética dos CS inclui as vias de administração/entrada, vias metabólicas e vias de excreção. A principal via de administração é a inalação por fumo ou vaporização, a partir da queima das ervas ou dos materiais pulverizados com os CS. Apresenta uma rápida absorção e ação imediata, devido a sua alta lipofilicidade, que permite fácil passagem pela barreira hematoencefálica, atingindo rapidamente o SNC [5]. Outras vias, pouco utilizadas, incluem consumo oral ou injetável, dependendo da forma de comercialização da substância [1].

Em relação às vias metabólicas, seu processo ainda é pouco descrito na literatura. Tetley e colaboradores afirmam que seu processamento ocorre no sistema hepático, pela ação de enzimas CYP, gerando metabólitos ativos e inativos, os ativos apresentam potencial maior que o composto original, prolongam os efeitos psicoativos e aumentam o risco de toxicidade [5]. Outros pesquisadores aprofundaram seus estudos nas enzimas CYP, que estão localizadas nas células hepáticas

(CYP 2C9) e no sistema pulmonar (CYP 1A2), sendo importante na administração por inalação do composto. Essas isoenzimas não são dependentes, o que explica a ação exacerbada dos CS, dificultando sua inibição e gerando uma sobrecarga e ação aguda no organismo [29]. É válido ressaltar que essas enzimas não são as únicas presentes no sistema hepático e pulmonar, tão pouco são maioria nos sistemas, entretanto essas enzimas são as principais no metabolismo dos canabinoides e, por isso, são essenciais nesse processo.

Por fim, as vias de excreção desses metabólitos são, predominantemente, pela urina e fezes, com meia-vida variável dependendo do composto específico. A excreção lenta pode levar ao acúmulo no organismo, aumentando o risco de intoxicação crônica [5].

Dessa maneira, os CS apresentam um perfil tóxico preocupante, caracterizado por alta potência, afinidade intensa pelos receptores CB1 e efeitos adversos graves. Sua rápida absorção e metabolismo complexo dificultam o controle dos efeitos, tornando-as substâncias de alto risco para usuários recreativos. Ademais, o uso constante pode levar ao desenvolvimento de tolerância rápida e dependência, devido à forte estimulação do sistema de recompensa cerebral [5].

4.2 Métodos de triagem para amostras apreendidas e material biológico

No campo forense, a fim de facilitar e agilizar as análises de materiais apreendidos, foram desenvolvidos testes colorimétricos capazes de detectar a presença ou ausência de drogas, dentre elas os CS. Porém, esses testes, chamados de testes de triagem uma vez que são realizados de maneira prévia a análise laboratorial e confirmatória, sofrem da ação de interferentes, estejam esses presentes na matriz em que a amostra foi retirada ou inerentes à composição do próprio CS [30].

Os testes colorimétricos de Durmus e de Isaacs são exemplos de testes que podem ser utilizados para realizar a triagem, indicando presença ou não de alguns tipos de CS. O teste colorimétrico de Durmus necessita que os analitos sejam previamente solubilizados em mistura de etanol ou metanol, para então serem adicionados à outra mistura, mas agora uma de dióxido de silício e ácido sulfúrico concentrado. Essa mistura será submetida a um aquecimento à 180°C por 5 minutos e então terá adicionado 0,33 mol/L de p-dimetilaminobenzaldeído (p-DMAB) que, quando positivo para a presença de CS, gera mudança de cor amarela para o roxo ou azul [31].

Já no teste colorimétrico de Isaacs, uma solução metanólica de 2,4-dinitrofenilhidrazina (2,4-DNPH) acidificada com ácido sulfúrico concentrado age como seu agente colorimétrico. Entretanto, originalmente, esse teste colorimétrico é utilizado para detectar aldeídos e

cetonas, sendo assim, é preciso que ao menos uma dessas funções orgânicas esteja presente na estrutura química do CS para que a análise apresente resultado positivo [32].

Além dos testes colorimétricos, há também a possibilidade de utilização do teste de Raman portátil, que utiliza uma versão em miniatura do equipamento da Espectroscopia de Raman, capaz de detectar a luz espalhada de maneira inelástica e requer um treinamento mínimo do usuário, fornecendo assim um resultado de maneira rápida e relativamente simples [33].

Bem como, testes imunológicos podem ser utilizados com método de triagem para identificar alguns CS em amostras de sangue, dentre eles JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-200, JWH-019, JWH-122, JWH-081, JWH-250, JWH-203, CP-47,497, CP-47,497C8, HU-210, HU-211, AM-2201, AM-694, RCS-4 e RCS-8 e seus metabólitos na urina. Empresas como o Laboratório Nacional de Serviços Médicos, do inglês *National Medical Services Laboratories (NMS Labs)*, e *Cayman Chemical* comercializam kits de imunoensaio enzimático para esse fim [34].

Em estudo realizado por A. Arntson *et al.*, os kits de imunoensaio foram desenvolvidos pela imunização de coelhos com os canabinoides parentais. Os kits de ELISA, do inglês *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*, se baseiam na ligação competitiva dos analitos na amostra teste que contém JWH-018 ou JWH-250 com o anticorpo conjugado com peroxidase presente nos 96 poços da microplaca, podendo ser utilizadas amostras de sangue total, soro e urina [34].

Os dois testes de ELISA em questão foram validados para concentração de corte de 5 ng/ml, esse “cut-off” foi definido a partir de resultados de Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas, do inglês *Liquid Chromatography - Mass Spectrometry (LC-MS)*, de amostras de urina positivas obtidas de indivíduos que sabidamente ingeriram CS, além das concentrações dos metabólitos de JWH-018 e JWH-250 determinadas em amostras autênticas de populações de triagem em larga escala. As precisões dos testes foram consideradas aceitáveis, com coeficiente de variação menor que 15%. Drogas de abuso comuns foram avaliadas para determinar possíveis interferências e, na concentração de 20,000 ng/ml, drogas como cocaína, codeína, metanfetamina, morfina e metadona produziram resultados negativos em ambos os testes. Entretanto, diversos *naphthoylindoles* e seus metabólitos geraram reação cruzada acima de 1%. Ao comparar os resultados obtidos pelos kits com resultados obtidos por LC-MS, ambos os kits demonstraram alto grau de sensibilidade, especificidade e precisão, 96, 100 e 98%, respectivamente [34].

Durante o período de seis meses, o ensaio foi utilizado para monitorar o uso de CS em diversas populações de risco. Um total de 23.875 moléculas foram

triadas utilizando ambos os kits, dentre elas, 2.887 apresentaram resultado positivo. Todas as amostras foram posteriormente analisadas usando LC-MS e a taxa de confirmação foi de 75,7%. Entretanto, é importante ressaltar que, devido a rápida mudança do mercado de ARCSs, é provável que muitas dessas amostras positivas por ELISA contivessem CS fora do escopo do LC-MS [34].

4.3 Preparo de amostras e amostras biológicas utilizadas

Para que sejam realizadas análises otimizadas de drogas ilícitas, incluindo ARCSs, é necessário pré-tratamento dos materiais apreendidos e das amostras biológicas [35]. Os procedimentos de extração e purificação das amostras são necessários na medida que as matrizes podem interferir nos resultados. Ademais, as diferentes técnicas de coleta biológica utilizadas pela polícia científica e o tempo e condição de armazenamento podem alterar as propriedades fisiológicas das matrizes, dificultando posteriores investigações [36, 37].

O método de extração Líquido-Líquido é uma preparação simples que consiste em misturar um solvente orgânico imiscível à amostra de interesse para extrair o analito para a fase orgânica. Este analito então é concentrado a partir da evaporação do solvente orgânico e ressuspensionado em um menor volume de solvente antes da injeção nos equipamentos de espectrometria de massas [38].

A Extração em Fase Sólida consiste em um cartucho ou coluna de sorbente que retém os analitos de uma amostra líquida. Esta técnica permite uma grande variedade de condições de extração que podem ser utilizadas para atingir a separação desejada, o que permite eliminar interferentes com maior efetividade, além de possuir como vantagem um menor consumo de solvente e menor geração de resíduo, em relação à extração Líquido-Líquido [39, 40].

A precipitação proteica consiste na desnaturação de proteínas presentes na matriz de análise pela utilização de agentes precipitantes, como ácidos e bases fortes, temperatura ou solventes orgânicos, como o metanol. Essa mistura é então submetida a agitação e centrifugação, gerando separação do precipitado proteico e do sobrenadante, que será utilizado na análise toxicológica [41].

Em casos nos quais não é possível realizar o preparo da amostra, algumas metodologias, como a Espectrometria de Massa em Tempo Real, do inglês *Direct Analysis in Real Time Mass Spectrometry* (DART-MS), e a Fotoionização de Pressão Atmosférica de Dessorção, do inglês *Atmospheric Pressure Photoionization Desorption* (APPI-DS), são recomendadas [42,43].

Os compostos originais, ou compostos “parentais”, dos CS podem ser encontrados em amostras de

cabelo, sangue e fluido oral, e seus metabólitos são detectados na urina [44].

O cabelo é uma amostra importante na detecção de uso crônico de drogas de abuso, com janela de detecção de meses a anos, além de poder complementar os testes de outras matrizes biológicas, como sangue e urina [45]. Dentre suas vantagens, temos a coleta de forma não invasiva e seu fácil armazenamento. Entretanto, contaminações externas, a quantidade de cabelo disponível para amostragem e tintas de cabelo são alguns dos fatores que podem interferir na análise [46, 47]. Franz *et al.* detectaram em seu estudo amostras de cabelo que continham ARCSs que ainda não estavam disponíveis no mercado de drogas e esse fato foi atribuído a contaminação externa, como exposição a fumo passivo e manipulação de produtos destinados à produção de drogas [48]. Portanto, as amostras de cabelo são úteis para casos de consumo crônico, mas são necessárias análises de outras matrizes biológicas para descartar a contaminação passiva [15]. O método de preparo para amostras de cabelo consiste em um procedimento de lavagem seguido de extração Líquido-Líquido [40].

As amostras de sangue permitem identificar, principalmente, compostos parentais. Porém, diferentemente das amostras de cabelo, a coleta de sangue é um procedimento invasivo e os métodos de detecção empregados devem ser sensíveis pois a janela de detecção de drogas de abuso no sangue é menor, além dos compostos apresentarem meia-vida menor e baixa concentração nessa matriz [15, 49]. Seu preparo inclui a extração Líquido-Líquido alcalina [50].

A urina é preferida nas análises toxicológicas por sua coleta não invasiva, fácil e que provê grandes volumes [15, 51]. Entretanto, os CS são rapidamente metabolizados nessa matriz, o que leva a necessidade de conhecimento dos metabólitos dos novos compostos que surgem para o desenvolvimento de métodos de detecção mais específicos [15]. Ademais, outra dificuldade encontrada se deve a possibilidade de adulteração da amostra por diluição, realizada pelo usuário periciado. Sua preparação requer um processo de hidrólise seguido de extração Líquido-Líquido [40].

O fluido oral é uma matriz capaz de informar sobre o uso recente de ARCSs, primordialmente aqueles consumidos através do fumo, e possui algumas vantagens sobre as outras matrizes, dentre elas temos a forma de coleta não invasiva, reduzida capacidade de adulteração, principalmente em comparação a urina, e correlação com o tempo de curso da droga no plasma. Ademais, essa matriz tem papel importante no controle de trabalhadores e motoristas [40, 52]. Entretanto, suas desvantagens incluem a impossibilidade de se obter amostras “*post mortem*”, a falta de estudos e conhecimento a respeito da farmacocinética dos CSs nessa matriz e a possibilidade de resultados errôneos, devido a alta concentração dos

analitos na saliva, fato que, por outro lado, aumenta a probabilidade de detecção [53].

A respeito de periciados já falecidos, diversas matrizes biológicas podem ser utilizadas. Estudo realizado por Hess *et al.* utilizou de sangue advindo da veia femoral e do coração, urina, humor vítreo e fluido cérebro espinhal para realizar as análises toxicológicas. Foram detectados por LC-MS AB-CHMINACA, AB-FUBINACA, dentre outros, no sangue venoso femoral e metabólitos do XLR-11 ou UR-144 na urina [54]. Outro estudo, realizado por Hasegawa *et al.*, utilizou de sangue dos átrios e da veia femoral, urina, conteúdo estomacal e tecidos sólidos para detecção de 5-fluoro-ADB. Os autores não detectaram o composto em nenhuma amostra de sangue ou urina, entretanto a maior concentração de CS foi encontrada no tecido adiposo, seguido do conteúdo estomacal e de amostra cerebral. Esse fato se dá pela grande lipofilicidade do composto e pelos baixos níveis de enzimas metabólicas nos adipócitos [55].

4.4 Métodos de detecção e confirmação para CS

De acordo com o Grupo de Trabalho Científico para Análise de Drogas Apreendidas, do inglês *Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs* (SWGDRUG), as técnicas de detecção podem ser separadas em três categorias, sendo elas A, B e C. A categoria A abrange as técnicas que realizam a seletividade através das informações estruturais dos compostos analisados, a categoria B abrange as técnicas que realizam a seletividade através de características físicas e químicas, enquanto a categoria C abrange técnicas que realizam a seletividade através das informações gerais ou de classe, sendo que os níveis de seletividade das técnicas diminuem seguindo a ordem A, B e C [56].

De acordo com a literatura, as melhores técnicas para se detectar CS em matrizes biológicas e amostras apreendidas são as técnicas listadas na categoria A da SWGDRUG, sendo elas: Espectrometria de Massas, Espectroscopia Raman, Difractometria de Raio-X (DRX) e a Espectroscopia na Região do Infravermelho, sendo de suma importância ressaltar que não há diferença quanto à seletividade da informação estrutural química que estas técnicas são capazes de fornecer e que a DRX fornece uma informação estrutural cristalográfica e não uma informação estrutural molecular [56].

A Espectrometria de Massas é uma técnica que visa detectar a razão massa/carga (m/z) dos íons da amostra trabalhada. Suas etapas, de maneira simplificada, consistem na ionização da amostra, separação dos íons através da razão m/z e detecção da razão m/z . Após completar as etapas, o espectro de massas é gerado, que consiste em um gráfico onde é apresentada a abundância de um íon em relação à sua razão m/z [57]. A Espectrometria de Massas é uma técnica muito utilizada no ramo pericial

como uma metodologia para detectar substâncias capazes de sugerir a causa da morte de um indivíduo [58, 59].

A Espectroscopia Raman, de uma maneira simplificada, possui as seguintes etapas: incidência do laser sobre a amostra, espalhamento do laser de maneira elástica e detecção do efeito Raman, que é o espalhamento do laser, porém agora de maneira inelástica após interação com a amostra, que gera mudança de direção do laser e a formação de espectro. Dessa forma, a Espectroscopia de Raman é capaz de fornecer uma identificação da amostra analisada ao medir o comprimento das ondas que sofreram mudança de trajetória [60].

A Difractometria de Raio-X consiste na difração que ocorre quando um feixe de raios-x interage com as moléculas da amostra, quando arrançadas periodicamente em uma rede cristalina. Suas etapas, resumidamente, são a interação dos raios-x com a amostra, a difração, aplicação da Lei de Bragg e a formação do difratograma, que é um gráfico contendo a intensidade dos raios-x em função do ângulo de difração, onde cada ponto no gráfico condiz com um componente da amostra [61].

A técnica de Espectroscopia na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier, do inglês *Fourier-Transform Infrared Spectroscopy* (FT-IR), consiste na interação entre a radiação da faixa de infravermelho do espectro eletromagnético e a amostra desejada para análise [62]. Porém, apesar de ser uma técnica usada para identificação e estudo estrutural de drogas, a FT-IR não é indicada para identificação de substâncias em misturas complexas, como matrizes biológicas. Este fato se deve a necessidade de separação e isolamento dos analitos ao máximo, para que a interação com a radiação gere resultados acurados [40].

Métodos como a Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM) e Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas (CL-EM) são os mais utilizados, sendo a junção de uma metodologia classificadas na categoria B com uma A, segundo a SWGDRUG [63, 64].

As dificuldades encontradas na detecção dos CS são comuns entre peritos e pesquisadores, sendo a principal manter as bibliotecas atualizadas, uma vez que esses compostos são alterados a todo momento para burlar a fiscalização [3]. Segundo Teske *et al.* (2010) [65] e Sobolevsky *et al.* (2010) [66], a dificuldade de se identificar as novas tendências de mercado se dá pela constante mudança das estruturas das drogas após a proibição daquelas já identificadas e catalogadas pelos órgãos responsáveis. Outra dificuldade encontrada é a falta de amostras que possam ser utilizadas como padrões, para que assim sejam feitas as validações dos métodos de detecção e a delimitação dos limiares de cada técnica [40].

Cabe frisar a importância de se ter conhecimento dos possíveis metabólitos gerados a partir do composto original que se procura identificar, isso porque os ARCSs

são rapidamente metabolizados e o conhecimento prévio de seus produtos facilita sua identificação [67, 68]. Para isso, inúmeros estudos sobre estes metabólitos vem se desenvolvendo. A **Tabela 1** apresenta mecanismos de metabolização e os metabólitos reportados de alguns CS [40].

Tabela 1 Metabólitos conhecidos dos Canabinoides Sintéticos. Adaptado de J. Znaleziona, *et al.* (2015) [40].

CS	Nº metabólitos detectados	Principais vias de metabolismo
JWH-018		Hidroxilação, desidratação, formação de dihidrodiol, carboxilação, N-desalquilação, hidroxilação da cadeia lateral do alquilo ou desidratação
WIN55212-2	8	Formação de óxido de arena
JWH-073	7	Monohidroxilação
JWH-122	11	Hidroxilação(ões) na fração de naftaleno e/ou na fração indol da molécula ou em combinação com desidrogenação ou clivagem da cadeia lateral N-pentil
JWH-200	20	Clivagem do anel de morfolina
HU-210	24	Hidroxilação, oxigenação
CP 47,497	8	Oxigenação
AM-630	17	O-desmetilação do grupo metoxifenil, abertura do anel de morfolinil, hidroxilação no anel de metoxi/hidroxila fenila, hidroxilação no anel de indol, hidroxilação no anel de morfolina, perda do anel de morfolina
RCS-4	16	O-Desmetilação
AM-2201		Monohidroxilação
PB-22	20	Hidroxilação na cadeia lateral pentil, a fração indólica ou na estrutura de quinolina
XLR-11	25	Hidroxilação, carboxilação, formação de hemiacetal e hemiacetal, desidratação interna e glucuronidação adicional de alguns metabólitos oxidativos
JWH-203	31	Mono e dihidroxilação, monohidroxilação combinada com a formação de carbonila na cadeia N-pentil, carboxilação da cadeia N-pentil e N-desalquilação combinada com monohidroxilação
JWH-250	22	Mono e dihidroxilação de resíduos aromáticos e alifáticos do composto pai, trihidroxilação e desidratação da cadeia N-alquila, N-dealquilação e N-desalquilação e monohidroxilação.
JWH-200	22	Hidroxilação e desidrogenação, abertura do anel de morfolina, clivagem de morfolina

De maneira a elucidar quais são as possíveis metodologias a serem utilizadas na detecção dos CS e simplificar os resultados obtidos através da análise da literatura, a **Tabela 2** apresenta informações sobre o tipo de

amostra, vantagens e desvantagens da utilização de cada uma das técnicas, há depender de cada caso, sem que haja um ranking ou comparativo das metodologias citadas.

Tabela 2 Comparativo entre as técnicas apresentadas e suas vantagens e desvantagens. Criada pelos autores do presente artigo.

Técnicas	Tipo de amostra	Vantagens	Desvantagens
Espectrometria de Massa em Tempo Real (DART-MS)	Matrizes biológicas e amostras apreendidas.	Não exige preparação da amostra.	Pouco específico e sensível, com muitos interferentes.
Fotoionização de Pressão Atmosférica de Dessorção (APPI-DS)	Matrizes biológicas e amostras apreendidas.	Não exige preparação da amostra.	Pouco específico e sensível, com muitos interferentes.
Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria Massa (GC-MS)	Matrizes biológicas e amostras apreendidas.	Sensibilidade e Especificidade em amostras de baixa concentração.	Dificuldade de análise de enantiômeros.
Espectroscopia na Região do Infravermelho Transformada de Fourier (FT-IR)	Amostras apreendidas.	Utiliza bancos de dados para comparativo do espectro gerado.	Dificuldade de detecção em misturas e complexas.
Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas (LC-MS)	Matrizes biológicas e amostras apreendidas.	Análise quantitativa e separação em baixas concentrações.	Dificuldade de atualização das bibliotecas para comparativo de massa.
Teste Colorimétrico de Durmus	Amostras apreendidas.	Utilizado como triagem.	Exige solubilização e preparo da amostra.
Teste Colorimétrico de Isaacs	Amostras apreendidas.	Utilizado como triagem.	Exige presença de aldeídos e cetonas no analito.
Imunoensaios	Matrizes biológicas.	Triagem com sensibilidade e especificidade.	Interferência de outros tipos de CS.
Espectroscopia de Raman	Matrizes biológicas e amostras apreendidas.	Flexibilidade (análise de amostras sólidas, líquidas, gasosas).	Amostras altamente fluorescentes não apresentam resultado viável.
Difratometria de Raio-X (DRX)	Amostras apreendidas.	Identificação da composição e estrutura, não destrutiva (recuperação da amostra), monitora mudanças em tempo real	Amostras líquidas, gasosas e sólidos amorfos.

Ao decorrer da presente revisão, foi possível correlacionar dados de toxicocinética e toxicodinâmica dos CS com as amostras que podem ser utilizadas para detecção dessas novas drogas. Devido a alta lipofilicidade dos ARCSs e consequente facilidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica, gerando efeitos psicoativos intensificados e maior risco de toxicidade, amostras de tecido adiposo de indivíduos autopsiados se torna uma opção interessante, além do fato de os adipócitos possuírem baixos níveis de enzimas metabólicas, tornando maior a concentração desses compostos nessa matriz biológica em específico.

Além disso, sua rápida absorção e metabolismo complexo leva a necessidade de conhecimento a respeito de seus metabólitos e a preferência pela escolha de urina como amostra para periciados vivos. Ademais, a grande variedade de tipos de CS e a diferença de meia-vida levam a exigência de se utilizar amostras diversificadas em conjunto para melhor detecção e quantificação corporal fidedigna.

Com relação aos métodos de detecção, dados de apreensões e características químicas são importantes. Tendo em vista que os CS são drogas emergentes e com mercado em crescente mudança, métodos de detecção para essas drogas devem ser extremamente sensíveis e precisos. A partir das informações apresentadas e de acordo com a literatura, as técnicas mais recomendadas para a detecção dos CS são as que estão presentes na categoria B acopladas àquelas técnicas da categoria A da lista fornecida pela SWGDRUG, como a Cromatografia Líquida acoplada a Espectrometria de Massas (CL-EM) e a Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM), trazendo à luz que ambas as técnicas dependem de bibliotecas de espectros de razão m/z atualizados, de insumos químicos para o funcionamento dos equipamentos e de treinamento específicos dos analistas que irão conduzir as análises.

Em associação aos métodos de detecção e determinação da matriz biológica de preferência, a escolha do preparo de amostras também é importante, possuindo cada um seus pontos positivos e negativos, que devem ser levados em consideração. A Extração em Fase Sólida, demonstra grandes benefícios, visto que gera uma melhor recuperação dos analitos e uma eficiente eliminação de possíveis interferências.

6. CONCLUSÃO

A análise metodológica realizada evidenciou que a identificação de canabinoides sintéticos em matrizes biológicas (fluido oral, sangue, urina, cabelo e amostras post-mortem) e em materiais apreendidos ainda depende majoritariamente de técnicas instrumentais de alta precisão, como GC-MS e LC-MS. Esses métodos

continuam sendo o padrão-ouro devido à elevada sensibilidade, especificidade e capacidade de detectar um grande número de análogos emergentes. Contudo, apresentam custos elevados, necessidade de infraestrutura especializada, múltiplas etapas de preparo e consequente geração de resíduos químicos, o que limita sua aplicação em cenários de rotina e em análises de grande demanda.

Os resultados da revisão destacam a relevância de integrar informações toxicológicas, farmacodinâmicas e analíticas para compreender melhor o comportamento dos CS no organismo e aprimorar a interpretação forense, tanto em amostras humanas quanto em materiais ilícitos. Além disso, evidencia-se a carência de métodos alternativos que sejam rápidos, menos dispendiosos, sustentáveis e operem com menos etapas de processamento, reduzindo impactos ambientais e facilitando a triagem em larga escala.

Assim, a literatura aponta para a necessidade de novos estudos focados no desenvolvimento e validação de metodologias inovadoras, capazes de acompanhar a rápida evolução estrutural dos CS e ampliar a capacidade de resposta dos laboratórios forenses e clínicos.

AGRADECIMENTOS

Os autores do presente artigo agradecem à Ikare Marielle Braga Pereira pela orientação durante a execução desse projeto e a Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais e seus discentes pelo suporte.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] A.Y. Simão; M. Antunes; E. Cabral; P. Oliveira; L. M. Rosendo; A. T. Brinca; E. Alves; H. Marques; T. Rosado; L. A. Passarinha; M. Andraus; M. Barroso; E. Gallardo. An Update on the Implications of New Psychoactive Substances in Public Health. *International journal of environmental research and public* **19(8)**: 4869 (2022).
- [2] B. I. Tamba, *et al.* Challenges and opportunities in preclinical research of synthetic cannabinoids for pain therapy. *Medicina (Kaunas)* **56(1)**: 24 (2020).
- [3] D. Silva; C. Moura. Farmacologia e toxicologia dos canabinoides sintéticos, “drogas emergentes”, e os seus impactos na saúde pública. *Enciclopédia biosfera* **19(40)**: n/a (2022).
- [4] EMCDDA n/a. Perspectives on Drugs. Synthetic cannabinoids in Europe. European Union Drugs Agency **n/a**: 1-9 (2015, atualizado em 2017). Retirado em 01/04/2025, de <http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cannabinooids>.
- [5] J.N.A. Tettey; C. Crean; J. Rodrigues; T.W.A. Yap; *et al.* United Nations office on drugs and crime: recommended methods for the identification and analysis

of synthetic cannabinoid receptor agonists in seized materials. *Forensic Sci* **3**: 100129 (2021).

- [6] World Drug Report n/a. Global Overview of Drug demand and Drug supply. United Nations Office on Drugs and Crime, UNODC Research **E.21(XI.8)**: 1-108 (2021). Retirado em 01/04/2025, de https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Book1_et_2.pdf.
- [7] M. Spaderna; P. H. Addy; D. C. D. Souza. Apimentando as coisas: canabinoides sintéticos. *Psicofarmacologia (Berl)* **228**: 525–540 (2013).
- [8] P. Jankovics, *et al.* Detection and identification of the new potential synthetic cannabinoids 1-pentyl-3-(2-iodobenzoyl) indole and 1-pentyl-3-(1-adamantoyl) indole in seized bulk powders in Hungary. *Forensic Sci. Int.* **214**: 27–32 (2012).
- [9] S. D. Brandt, *et al.* Agonistas de receptores canabinoides sintéticos: perfis analíticos e desenvolvimento de QMPSB, QMMSB, QMPCB, 2F-QMPSB, QMiPSB e SGT-233. *Drug Testing and Analysis* **13**: 175–196 (2021).
- [10] E. D. Tsochatzis, *et al.* Identificação e caracterização analítica de uma nova substância sintética do tipo canabinoide em material herbáceo na Europa. *Moléculas* **26**: 793 (2021).
- [11] United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) n/a. World drug report 2015. Vienna: United Nations, UNODC Research **E.15(XI.6)**: 1-118 (2015). Retirado em 01/04/2025, de <https://www.unodc.org/wdr2015>.
- [12] J. C. Honório, *et al.* Legal highs: um problema de saúde pública. *Cadernos de Saúde Pública* **30**: 228-230 (2014).
- [13] Brasil n/a. 5º Informe SAR - Canabinoides Sintéticos. Ministério da Justiça e Segurança Pública **n/a**: 1-9 (2023). Retirado em 16/05/25, de <https://www.gov.br/mj/pt-br/assuntos/sua-protecao/politica-as-sobre-drogas/subsistema-de-alerta-rapido-sobre-drogas-sar/5o-informe-sar-canabinoides-sinteticos-07-07-2023.pdf>.
- [14] J. V. Pinto, *et al.* Cannabidiol as a treatment for mood disorders: a systematic review. *The Canadian Journal of Psychiatry* **65**: 213-227 (2020).
- [15] E. Navarro-Tapia, *et al.* Detection of the synthetic cannabinoids AB-CHMINACA, ADB-CHMINACA, MDMB-CHMICA, and 5F-MDMB-PINACA in biological matrices: a systematic review. *Biology* **11**: 796 (2022).
- [16] L.H. Parsons; Y.L. Hurd. Endocannabinoid signalling in reward and addiction. *Nat Rev Neurosci* **16**: 579-594 (2015).
- [17] G. Donvito; S.R. Nass; J.L. Wilkerson; *et al.* The endogenous cannabinoid system: a budding source of targets for treating inflammatory and neuropathic pain. *Neuropsychopharmacology* **43**: 52-79 (2018).
- [18] A.C. Howlett; J.M. Qualy; L.L. Khachatrian. Envolvimento de Gi na inibição da adenilato ciclase por drogas canabimiméticas. *Farmacologia Molecular* **29**: 307–313 (1986).
- [19] K. Mackie. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *Handb Exp Pharmacol* **168**: 299-325 (2005).
- [20] S.H. Ramirez; J. Hasko; A. Skuba; *et al.* Activation of cannabinoid receptor 2 attenuates leukocyte-endothelial cell interactions and blood-brain barrier dysfunction under inflammatory conditions. *J Neurosci* **32**: 4004-4016 (2012).
- [21] L. Walter; A. Franklin; A. Witting; *et al.* Nonpsychotropic cannabinoid receptors regulate microglial cell migration. *J Neurosci* **23**: 1398-1405 (2003).
- [22] A.C. Howlett. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacological Reviews, American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET)* **54**: 161-202, (2002).
- [23] W. Devane; L. Hanus; A. Breuer; R. Pertwee; L. Stevenson; G. Griffin; D. Gibson; A. Mandelbaum; A. Etinger; R. Mechoulam. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the receptor cannabinoid. *Science, American Association for the Advancement of Science (AAAS)* **258**: 1946-1949 (1992).
- [24] L. Hanus; R. Mechoulam. Cannabinoid chemistry: an overview. *Cannabinoids as Therapeutics. Basileia: Birkhäuser Verlag* **2**: 23-46 (2005).
- [25] V. M. Saito; C. T. Wotjak; F. A. Moreira. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? *Revista Brasileira de Psiquiatria* **32**: 57-514 (2010).
- [26] J.B. Zawilska; D. Andrzejczak. Next generation of novel psychoactive substances on the horizon - A complex problem to face. *Drug and Alcohol Dependence* **157**: 1-17 (2015).
- [27] P. Pacher; N. M. Kogan; R. Mechoulam. Beyond THC and Endocannabinoids. *Annual Review Of Pharmacology And Toxicology* **60**: 1-23, (2020).
- [28] X. Hu; B.A. Primack; T.E. Barnett; R.L. Cook. Estudantes universitários e uso de K2: uma droga emergente de abuso em jovens. *Tratamento, prevenção e política de abuso de substâncias* **6**: 16 (2011).
- [29] M.J. Richter, *et al.* In vitro metabolic fate of the synthetic cannabinoid receptor agonists 2F-QMPSB and SGT-233 including isozyme mapping and carboxylesterases activity testing. *Journal of Analytical Toxicology* **46**: 198-206 (2022).
- [30] L.C.L. Paixão; S.G. Pereira; H.C.S. Melo. Técnicas de preparo de amostras biológicas para a

- identificação de drogas facilitadoras de crime. *Altus Ciênc.* **17**: 143–165 (2023).
- [31] H. Durmus; E. Unal; E. Sener; H. Yildiz; Y. Onur. Colorimetric determination of (aminoalkyl) indole-containing synthetic cannabimimetics. *Anal. Sci.* **34**: 1419–1425 (2018).
- [32] R.C.A. Isaacs. A structure–reactivity relationship driven approach to the identification of a color test protocol for the presumptive indication of synthetic cannabimimetic drugs of abuse. *Forensic Sci. Int.* **242**: 135–141 (2014).
- [33] J. Lee; H. Jiang. Analysis of indole and indazole amides synthetic cannabinoids by differential Raman spectroscopy based on ANN. *J Forensic Sci.* **67**(6): 2242–2252 (2022).
- [34] A. Arntson; B. Ofsa; D. Lancaster; J.R. Simon; M. McMullin; B. Logan. Validation of a novel immunoassay for the detection of synthetic cannabinoids and metabolites in urine specimens, *J. Anal. Toxicol.* **37**: 284–290 (2013).
- [35] K. Kuwayama, *et al.* Rapid chemical examinations of cannabis and its related herbal products. *Japanese Journal of Science and Technology* **18**: 143–153 (2013).
- [36] J. Schürenkamp, *et al.* Difficulties arising from new blood collecting tubes for ethanol determination. *Toxichem Krimtech* **82**: 268–272 (2015).
- [37] S. W. Toennes; G. F. Kauert. Importance of vacutainer selection in forensic toxicological analysis of drugs of abuse. *Journal of Analytical Toxicology* **25**: 339–343 (2001).
- [38] N.Y. Ashri; M. Abdel-Rehim. Sample treatment based on extraction techniques in biological matrices. *Bioanalysis* **3**: 2003–2018 (2011).
- [39] N. Simpson; E. M. Thurman; M. S. Mills. Solid-phase extraction: principles and practice. New York: Wiley **16**: n/a (1998).
- [40] J. Znalezona, *et al.* Determination and identification of synthetic cannabinoids and their metabolites in different matrices by modern analytical techniques – a review. *Analytica Chimica Acta* **874**: 11–25 (2015).
- [41] D.C.M. Bordin; F.F.S.S. Monedeiro; E.D. Campos; M. Alves; L. Bueno; B. Martinis. Técnicas de preparo de amostras biológicas com interesse forense. *Sci Chromatogr* **7**(2): 125–43 (2015).
- [42] T.J. Kaupila; M. Flink; T. Haapala; T. Aalto; M. Aalberg; I. Ketola; T. Kotiaho; R. Kostiainen. Desorption atmospheric pressure photoionization-mass spectrometry in routine analysis of confiscated drugs. *Forensic Sci. Int.* **210**: 206–212 (2011).
- [43] M. Grabenauer; W. Moore; B. E. Levine; M. F. Dobrowolski; M. R. Casale. Analysis of synthetic cannabinoids using high-resolution mass spectrometry and mass defect filtering: implications for non targeted screening of designer drugs. *Anal. Chem.* **84**: 5574–5581 (2012).
- [44] United Nations Office on Drugs and Crime n/a. Synthetic cannabinoids in herbal products. n/a **n/a**: 1–24 (2011). Retirado em 01/04/25, de https://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf.
- [45] L. Mercolini; M. Protti. Biosampling strategies for emerging drugs of abuse: towards the future of toxicological and forensic analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **130**: 202–219 (2016).
- [46] J. Thorspecken; G. Skopp; L. Pötsch. In vitro contamination of hair by marijuana smoke. *Clinical Chemistry* **50**: 596–602 (2004).
- [47] I. Shah, *et al.* A review of bioanalytical techniques for evaluation of cannabis (marijuana, weed, hashish) in human hair. *BMC Chemistry* **13**: 1–20 (2019).
- [48] F. Franz, *et al.* Synthetic cannabinoids in hair—Pragmatic approach for method updates, compound prevalences and concentration ranges in authentic hair samples. *Analytica Chimica Acta* **1006**: 61–73 (2018).
- [49] G. Verstraete. Detection times of drugs of abuse in blood, urine, and oral fluid. *Therapeutic Drug Monitoring* **26**: 200–205 (2004).
- [50] S. Kneisel; V. Auwärter. Analysis of 30 synthetic cannabinoids in serum by liquid chromatography–electrospray ionization tandem mass spectrometry after liquid-liquid extraction. *Journal of Mass Spectrometry* **47**: 825–835 (2012).
- [51] K. E. Moeller; K. C. Lee; J. C. Kissack. Urine drug screening: practical guide for clinicians. *Mayo Clinic Proceedings* **83**: 66–76 (2008).
- [52] K. F. da Cunha, *et al.* Screening of 104 new psychoactive substances (NPS) and other drugs of abuse in oral fluid by LC–MS–MS. *Journal of Analytical Toxicology* **44**: 697–707 (2020).
- [53] D.J.Crouch ; M.A. Huestis; D. Holden; R. de la Torre; S.J. Salamone. Evaluation of saliva/oral fluid as an alternate drug testing specimen. Washington, DC: Office of Justice Programs, National Criminal Justice Reference Service **n/a**: 1–70 (2004). Retirado em 01/04/25, de <https://www.ojp.gov/ncjrs/virtual-library/abstracts/evaluation-salivaoral-fluid-alternate-drug-testing-specimen>.
- [54] C. Hess, *et al.* Death due to diabetic ketoacidosis: induction by the consumption of synthetic cannabinoids? *Forensic Science International* **257**: e6–e11 (2015).
- [55] K. Hasegawa; A. Wurita; K. Minakata; K. Gonmori; I. Yamagishi; H. Nozawa; *et al.* Identification and quantification of 5-fluoro-ADB, one of the most dangerous synthetic cannabinoids, in the stomach contents and solid tissues of a human cadaver and in some herbal products. *Forensic Toxicology* **33**: 112–121 (2015).

- [56] SWGDRUG Recommendations Version 8.2. Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs (2024). Retirado em 26/11/2025, de <https://www.swgdrug.org/Documents/SWGDRUG%20Recommendations%20Version%208.2%20Final%20for%20posting.pdf>.
- [57] H.S. Bombana. Substâncias psicoativas no sangue: métodos de análises toxicológicas e prevalência do uso em pacientes com lesões traumáticas. Tese de Doutorado, Departamento de Medicina Legal, Ética Médica e Medicina Social e do Trabalho, Universidade de São Paulo (2021).
- [58] S. A. Borden, *et al.* Mass spectrometry analysis of drugs of abuse: challenges and emerging strategies. *Mass Spectrometry Reviews* **39**: 703–744 (2020).
- [59] J.N. Andres; H. Siddiqui; M. Fong. The chemists' gold: an analysis of gas chromatography-mass spectrometry and future directions. *Voices of forensic science* **1(1)**: 231-249 (2021).
- [60] B.N. Dias; C.R. Oliveira; B.M. Rodrigues. Raman spectroscopy and its peculiarities. *Journal of Experimental Techniques and Instrumentation* **4**: 15-25 (2020)
- [61] H. B. Napolitano; A. J. Camargo; Y. P. Mascarenhas; I. Vencato; C. Lariucci. Análise da difração dos Raios X. *Revista Processos Químicos* **1(1)**: 35-45 (2007).
- [62] J.C. Ponce; A. C. Martins; R. L. Oliveira; M. J. Silva. Detecção de canabinoide sintético na ausência de padrão utilizando técnicas espectroscópicas e espectrométricas: um relato de caso. *Rev. Sist. Único Segur. Pública* **1**: 39–50 (2021).
- [63] S. Dresen; F. Ferreiros; M. Pütz; H. Westphal; H. A. Zimmermann; V. Auwärter. Development and validation of a LC–MS/MS method for the determination of synthetic cannabinoids in human serum. *J. Mass Spectrom.* **46**: 163–171 (2011).
- [64] R.A. Musah; J. D. Domin; S. L. Fenner; L. A. V. Kinyua; C. E. Sisco. Rapid identification of synthetic cannabinoids in herbal samples via direct analysis in real time mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **26**: 1109–1114 (2012).
- [65] J. Teske, *et al.* Quantificação sensível e rápida do agonista do receptor canabinoide naftalen-1-il-(1-pentilindol-3-il) metanona (JWH-018) em soro humano por cromatografia líquida-espectrometria de massa em tandem. *Journal of Chromatography B* **878**: 2659–2663 (2010).
- [66] T. Sobolevsky; I. Prasolov; G. Rodchenkov. Detecção de metabólitos de JWH-018 na urina pós-administração de mistura para fumar. *Forensic Science International* **200**: 141–147 (2010).
- [67] A. Wohlfarth, *et al.* Metabolism of synthetic cannabinoids PB-22 and its 5-fluoro analog, 5F-PB-22, by human hepatocyte incubation and high-resolution mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **406**: 1763–1780 (2014).
- [68] M. Hutter, *et al.* Characteristics of the designer drug and synthetic cannabinoid receptor agonist AM-2201 regarding its chemistry and metabolism. *Journal of Mass Spectrometry* **48**: 885–894 (2013).