FACULDADE REBOUÇAS
BACHARELADO EM FARMÁCIA

Identificação de novos canabinoides sintéticos a partir de técnicas analíticas: Uma revisão

Amanda Luísa Pereira Ribeiro

Campina Grande
2023

Amanda Luísa Pereira Ribeiro

Identificação de novos canabinoides sintéticos a partir de técnicas analíticas: Uma revisão

Trabalho de conclusão de curso na modalidade *artigo científico*, apresentado como requisito para obtenção do título de bacharel em Farmácia Generalista pela Faculdade Rebouças.

Orientador: Prof. Dra. JÉSSICA CABRAL DE ANDRADE

Campina Grande

2023

AMANDA LUÍSA PEREIRA RIBEIRO

IDENTIFICAÇÃO DE NOVOS CANABINOIDES SINTÉTICOS A PARTIR DE TÉCNICAS ANALÍTICAS: UMA REVISÃO

Trabalho de conclusão de curso na modalidade *Artigo Científico*, apresentado como requisito para obtenção do título de bacharel em Farmácia pela Faculdade Rebouças.

DATA DA AVALIAÇÃO: 06 de junho de 2023.

BANCA EXAMINADORA:

Jéssica Cabral de Andrade

Profª. Drª. Jéssica Cabral de Andrade

(Orientadora - Faculdade Rebouças)

Helimarcos Nunes Pereira

Prof. Me. Helimarcos Nunes Pereira

(Examinador Interno - Faculdade Rebouças)

Pablo Rayff da Silva

Prof. Me. Pablo Rayff da Silva

(Examinador Interno - Faculdade Rebouças)

AGRADECIMENTOS

Minha imensurável gratidão a Deus por essa conquista. Trouxe-me até aqui com um propósito, me guiou, cuidou e sustentou. Me dando saúde e forças para chegar até o final, essa realização é Dele, por Ele e para Ele!

Gostaria de agradecer a minha mãe, Lindaci, a qual devo todo meu amor e admiração, onde não mediu esforços para que eu chegasse até aqui, sendo sempre meu alicerce. Toda essa etapa e caminhada acadêmica foi por você, por nós!

Ao meu pai, Antônio Carlos, por todo cuidado, preocupação e pelas longas viagens para concretização do meu sonho.

Ao meu namorado, Elias, por ter me encorajado, acreditado em mim e no meu potencial. Obrigada por ter ficado ao meu lado todos os dias proporcionando cuidado nos momentos que mais precisei, você faz parte desta vitória!

À minha família por todo carinho e apoio emocional, estando comigo em todos os momentos da minha vida, vocês são essenciais!

À todos os meus amigos de graduação e de vida, principalmente as minhas amigas Tamara e Erivânia que tornaram minha caminhada mais leve e fortalecedora, aguentaram minhas queixas e compartilharam minhas alegrias, o sucesso de vocês é o meu e vice-versa.

Também gostaria de agradecer a minha professora orientadora, Jéssica, pela paciência e compreensão, pelas suas valiosas contribuições acadêmicas que deram norte e sentido ao trabalho. Minha total admiração!

Finalizo com a sensação de dever cumprido, todas as noites em claro e renúncias valeram a pena. Desde já, meu muito obrigada a todos que contribuíram direta ou indiretamente no percurso para a conclusão deste trabalho. Se cheguei até aqui com certeza é por ter me apoiado no ombro de gigantes.

RESUMO

Canabinoides sintéticos são substâncias análogas a maconha, altamente potentes e de fácil acesso. São exemplos o JWH-250, JWH-210, JWH-122, JWH-081, JWH-073 e JWH-018. Apresentam uma infinidade de estruturas moleculares possíveis o que torna difícil a detecção laboratorial. A existência de métodos analíticos torna-se fundamental na identificação e separação das substâncias de forma rápida e precisa. É objetivo desta pesquisa realizar levantamento bibliográfico acerca da técnica cromatográfica mais adequada para identificação e separação dessas substâncias. Este estudo trata-se de uma revisão de literatura realizada na base de dados MEDLINE com a plataforma de busca PubMed, onde foram utilizados os descritores "*chromatography*" e *"synthetic cannabinoids"*. Os critérios de inclusão foram estudos originais realizados em humanos com texto completo disponível e publicados nos últimos 05 anos, escrito em língua inglesa ou portuguesa. Foram excluídos artigos repetidos, artigos em outros idiomas que não o Inglês e artigos com texto completo indisponível. Dez artigos compõem o escopo teórico desta revisão. Quanto às técnicas analíticas, a cromatografia líquida demonstrou maior rapidez para detecção e elevadas chances de ser aplicada em casos em que padrões puros dessas substâncias não estão padronizados, bem com é vantajosa quando se trata de amostras termicamente instáveis ou termolábeis, que poderiam ser afetadas pela cromatografia gasosa. Os estudos revelaram que a cromatografia gasosa ainda é a técnica mais tradicional e amplamente utilizada para a análise de compostos voláteis e semivoláteis. A escolha da técnica dependerá das características específicas da amostra, dos objetivos da análise e dos recursos disponíveis no laboratório. A identificação dos canabinoides sintéticos foi realizada com sucesso por ambas as técnicas. Em algumas situações, os pesquisadores encontraram dificuldade na identificação devido às limitações técnicas inerentes de cada técnica cromatográfica, bem como a inexistência de vasta biblioteca para comparação de dados por se tratarem de substâncias novas e com geometria molecular altamente variável. Nesse aspecto, a cromatografia gasosa apresenta uma vantagem devido sua capacidade de acoplar a técnica a diferentes detectores seletivos, como espectrômetros de massas, que fornecem informações estruturais dos compostos separados. Adicionalmente, uma combinação de técnicas avançadas com espectrometria de massas de alta resolução, infravermelho por transformada de Fourier e até mesmo espectroscopia por ressonância nuclear magnética devser necessárias na identificação. Tais combinações têm sido utilizadas com o intuito de contornar as dificuldades encontradas na identificação dos novos canabinoides sintéticos que, aliadas ao desenvolvimento de bancos de dados robustos, têm o potencial de superar os desafios enfrentados na detecção de compostos químicos com estruturas semelhantes.

Palavras-chave: Canabinoides sintéticos; técnicas analíticas; cromatografia líquida; cromatografia gasosa.

ABSTRACT

Synthetic cannabinoids are marijuana-like substances that are highly potent and readily available. Examples are JWH-250, JWH-210, JWH-122, JWH-081, JWH-073 and JWH-018. They present an infinite number of possible molecular structures, which makes laboratory detection difficult. The existence of analytical methods becomes fundamental in the identification and separation of substances quickly and accurately. The objective of this research is to carry out a bibliographic survey about the most appropriate chromatographic technique for identifying and separating these substances. This study is a literature review carried out in the MEDLINE database with the PubMed search platform, where the descriptors "chromatography" and "synthetic cannabinoids" were used. Inclusion criteria were original studies carried out in humans with full text available and published in the last 05 years, written in English or Portuguese. Repeated articles, articles in languages other than English and articles with unavailable full text were excluded. Ten articles make up the theoretical scope of this review. As for analytical techniques, liquid chromatography demonstrated faster detection and high chances of being applied in cases where pure standards of these substances are not standardized, as well as being advantageous when dealing with thermally unstable or thermolabile samples, which could be affected by temperature. gas chromatography. The studies revealed that gas chromatography is still the most traditional and widely used technique for the analysis of volatile and semi-volatile compounds. The choice of technique will depend on the specific characteristics of the sample, the objectives of the analysis and the resources available in the laboratory. The identification of synthetic cannabinoids was successfully performed by both techniques. In some situations, the researchers found it difficult to identify due to the inherent technical limitations of each chromatographic technique, as well as the lack of a vast library for data comparison, as they are new substances and with highly variable molecular geometry. In this regard, gas chromatography has an advantage due to its ability to couple the technique to different selective detectors, such as mass spectrometers, which provide structural information on the separated compounds. Additionally, a combination of advanced techniques with high-resolution mass spectrometry, Fourier transform infrared and even nuclear magnetic resonance spectroscopy should be required in the identification. Such combinations have been used in order to overcome the difficulties encountered in the identification of new synthetic cannabinoids which, together with the development of robust databases, have the potential to overcome the challenges faced in the detection of chemical compounds with similar structures.

Keywords: Synthetic cannabinoids; Analytical techniques; Liquid chromatography; Gas chromatography.

SUMÁRIO

1. **INTRODUÇÃO** 7

2. **FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA** 9

2.1 Sistema endocanabinoide 9

2.2 Aplicações terapêuticas da *Cannabis sativa* 12

2.3 Utilização da maconha como droga de abuso 15

2.4 Novas drogas sintéticas 17

2.4.1. Canabinoides sintéticos 18

2.5 **TÉCNICAS ANALÍTICAS** 21

2.5.1. CROMATOGRAFIA LÍQUIDA 22

2.5.2 CROMATOGRAFIA GASOSA 25

3. **METODOLOGIA** 29

4. **RESULTADOS** 31

5. **DISCUSSÃO** 34

6. **CONSIDERAÇÕES FINAIS** 42

7. **REFERÊNCIAS** 44

1. INTRODUÇÃO

Com folhas de estrutura longa, bem definidas, caule fino e ereto, *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha, é uma planta herbácea que apresenta grande número de fitoquímicos, como os canabinoides, terpenoides, flavonoides e alcaloides. Seus principais canabinoides são o Δ-9-tetrahidrocanabinol (Δ9-THC), encontrado nas folhas da planta e responsável por suas ações psicoativas no sistema nervoso central, e o canabidiol (CBD), encontrado em suas sementes, sendo este último de maior interesse medicinal por suas ações terapêuticas (BONINI et al, 2018; Khalid et al,2021).

A primeira identificação da Cannabis foi na China e seu uso era voltado para a fabricação de papel e produtos têxteis (SCIENCE ADVANCE, 2021). Era utilizada também com fins terapêuticos, por exemplo, no tratamento de transtornos psiquiátricos, reumatismo e malária, mas com controvérsias envolvidas em seu uso na época. Todavia, a fama e os benefícios da planta foram espalhados pela Ásia, Oriente Médio e por algumas localidades da África, onde foi utilizada de forma mística por religiões e seitas, elencada entre as 5 plantas responsáveis pela conexão da felicidade e alívio do estresse (YILIU et al, 2022).

De encontro ao uso medicinal dos canabinoides, a *Cannabis* também é utilizada como droga de abuso, sendo uma das mais utilizadas no mundo. A procura da planta para uso recreativo em festas e “raves” por jovens aumentou exponencialmente devido à sua atuação no sistema de recompensa, ocasionando o aumento das sensações de relaxamento e prazer, o que faz o indivíduo desenvolver dependência ao longo da vida. Entretanto, o uso da *Cannabis* com fins recreativos, em longo prazo, ocasiona grande impacto na vida dos usuários, tais como déficits cognitivos e até mesmo redução do volume do hipocampo (URITIS et al 2021).

Por outro lado, estudos recentes revelam eficácia do CBD no controle da dor crônica, crises convulsivas, estimulação do apetite, neuropatia, tratamento para náuseas e vômitos, cefaleia, entre outras doenças (A LEGARE et al, 2022). A planta ainda possui características promissoras no controle da espasticidade associada a lesão medular, distúrbios do movimento, Síndrome de Gilles la Tourette e cefaleia crônica (ROMERO-SANDOVAL, et al 2018). Logo, o potencial medicinal dos canabinoides se dá especialmente devido ao canabidiol, pois é o principal

componente não psicoativo da *Cannabis sativa*, presente em até 40% dos extratos da planta.

A ação dos canabinoides sobre o corpo humano ocorre devido à sua atuação no sistema endocanabinoide, o qual é essencial para a homeostase do organismo. Os endocanabinoides são produzidos nos terminais pós-sinápticos, ou seja, são neurotransmissores: a anandamida (N-araquidoniletanolamida) e o 2-araquidonilglicerol, ambos realizam as suas funções ativando os receptores CB1 (agonista parcial) e CB2 (agonista total com afinidade moderada) acoplados à proteína G inibitória, com ação direta na enzima adenil ciclase, consequentemente estimulando os canais de potássio (MACKIE et al 2020).

Os canabinoides sintéticos são substâncias produzidas em laboratório com a mesma atuação cerebral da maconha, como o JWH-250, JWH-210, JWH-122, JWH-081, JWH-073 e JWH-018, encontrados em produtos como Spice (K2), Skank e Afghan Incense sendo vendidos como uma mistura de ervas para inalação. São substâncias bem mais potentes que *Cannabis* natural, atuando completamente nos receptores canabinoides. São metabolizadas de forma extensiva no organismo gerando uma maior dificuldade no processo de identificação. Ainda assim, novas substâncias continuam a ser desenvolvidas e consumidas (ALVES et al 2020).

Alguns métodos analíticos podem ser utilizados para identificação e separação destas drogas de abuso, como a cromatografia gasosa (GC) quando acoplada ao espectrômetro de massas (EM) essa combinação é denominada como: CG-EM. Também pode ser citado a cromatografia de alta eficiência (LC), cromatografia em camada fina (TLC), cromatografia líquida de alta performance (CLAE), entre outros (MICALIZZI, et al 2020).

Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo investigar a importância e a melhor opção cromatográfica para a identificação de novos canabinoides sintéticos, a partir de uma revisão de literatura.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Sistema endocanabinoide

O sistema endocanabinoide é o mais amplo em distribuição no cérebro e tecidos periféricos que coordenam várias funções essenciais. Possuem ação totalmente específica, com ligantes endógenos que atuam na modulação da dor, termorregulação, desenvolvimento neuronal, padronização axônica, função imunológica, homeostase energética, excitação, estado emocional e processamento do sistema de recompensa (ALEXANDRE et al, 2020; ZOU et al 2018). Também desempenha papel importante nas funções cerebrais superiores, ligando-se a parte emocional do indivíduo, ocasionando transtornos de ansiedade e medo devido ao aumento do glutamato e diminuição do GABA (BOSSONG et al 2013;JAMES et al 2013).

Esse sistema é constituído pelos receptores canabinoides 1 e 2 (CB1 e CB2), os seus ligantes endógenos (anandamida e 2-araquidonoil-glicerol), e as enzimas responsáveis pela sua metabolização (síntese e degradação). Sua atuação baseia-se na liberação de glutamato, dopamina e GABA, além de um ácido graxo como neurotransmissor, o qual é liberado sob demanda dos neurônios pós sinápticos (ALEXANDRE et al, 2020; ZOU et al 2018). Funciona *“on demand”* em resposta a estímulos, sendo rapidamente acionado, mas com um efeito fugaz pela imediata metabolização dos endocanabinoides após a sua ação.

Quanto aos receptores canabinoides, os principais são o receptor canabinoide 1 (CB1) e receptor canabinoide 2 (CB2), responsáveis pelo mecanismo de ação da neurotransmissão nos terminais pós-sinápticos e pertencem a família de receptores de membrana acoplados a Proteína G inibitórias, pois inibem a adenilil ciclase e os canais de potássio (CROCQ, 2020; MACKIE et al 2020).

Os receptores CB1 estão localizados a nível central e periférico. São codificados no cromossomo 6q-14-q15 pelo gene CNR1, com uma diferenciada capacidade de ligação e poder de expressão de menor densidade. No cérebro, predominam no córtex cerebral, hipocampo, gânglios da base, hipotálamo, cerebelo, medula espinhal, gânglios da medula dorsal. Perifericamente encontram-se distribuídos no sistema nervoso entérico, adipócitos, hepatócitos, músculos e células

endoteliais. A nível central estão relacionados com a libertação da dopamina no *“nucleus accumbens”*, levando a comportamentos aditivos, de recompensa e procura de prazer. Este mesmo neurotransmissor está também implicado na coordenação motora, inibição da memória a curto prazo, aumento do apetite e ainda em efeitos mediados pelo eixo hipotálamo-hipofisário. São responsáveis por grande parte dos efeitos psicotrópicos dos canabinoides, com o receptor acoplado à proteína G mais abundante do sistema nervoso central humano, regulando a neuroplasticidade e excitabilidade sináptica (COSTA et al 2011; SILVA et al 2009).

Já os receptores canabinoides 2 prevalecem no sistema imunológico, associados à modulação do sistema imune e à hematopoiese, encontrando-se expressos nas células T e B, baço, amígdalas e células microgliais ativadas. São codificados no cromossomo 1p36 pelo gene CNR2, em do eixo ATV-NAc e por ação indireta dos inputs modulatórios (COSTA et al 2011).

Após a descoberta dos receptores CB1 e CB2, foram identificados dois canabinoides endógenos, ambos derivados do ácido araquidônico, sendo eles: 1) anandamida (AEA), catalisado a partir da enzima NAPE-9 (deN-acil-fosfatidiletanolamina) através de uma fosfolipase e 2) 2-araquidonoilglicerol (2-AG), oriundo da lipase do diacilglicerol. Os endocanabinoides são lipídios derivados dos ácidos graxos polinsaturados de cadeia longa, principalmente ácido araquidônico conjugados com etanolamida ou glicerol. São hidrolizados pelas enzimas fosfolipase N-acilfosfatidiletalonamina-selectiva (Fatty Acid Amide Hydrolase-FAAH) e lipase sn-1-diacilglicerol-selectiva (Monoacyl Glicerol-MAG) (BOSSONG et al 2013).

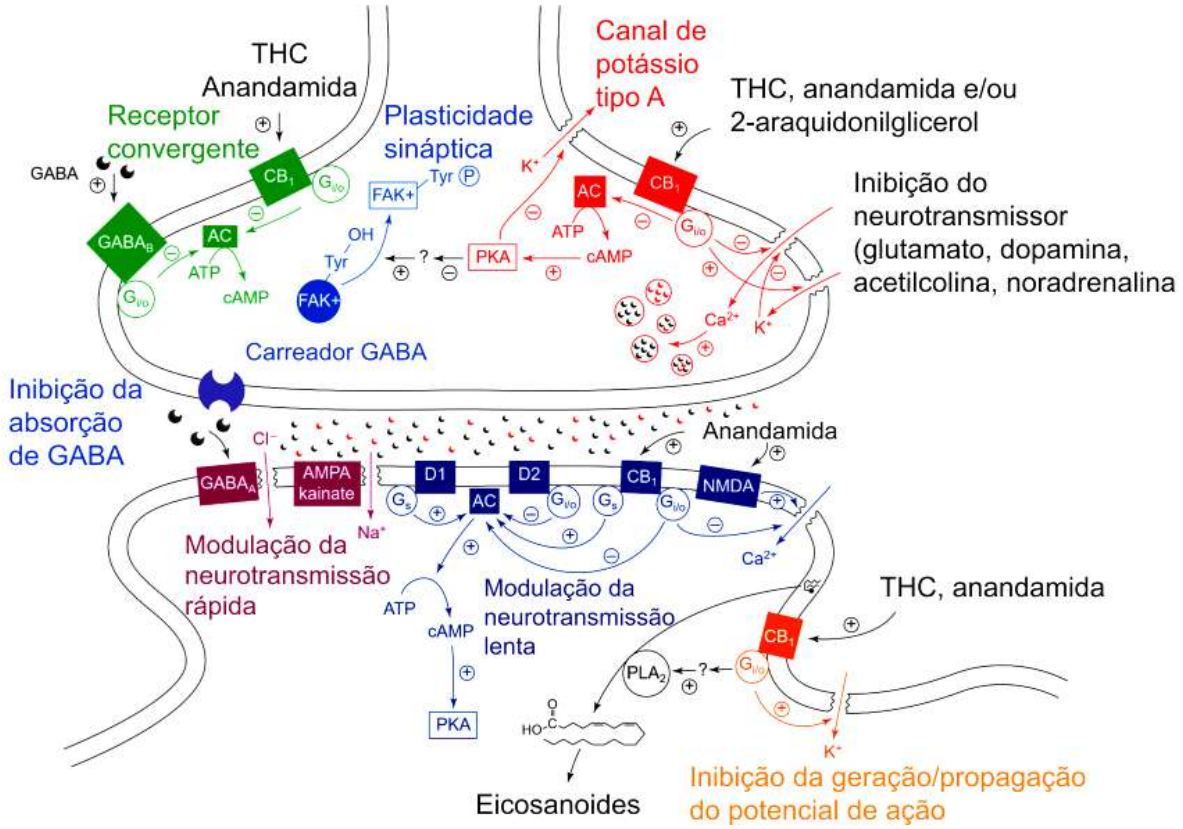
A base molecular da neuromodulação do sistema endocanabinoide está no terminal nervoso pré-sináptico, onde a anandamida e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) ativam os receptores CB1 acoplados à proteína G, modulando a permeabilidade da membrana neuronal aos íons Ca^{2+} e K^{+} e a atividade da adenilato ciclase (AC), afetando assim a liberação ou a ação do neurotransmissor, ou ambas. Dependendo do ensaio utilizado, o 1(3)-araquidonoil glicerol é equipotente ou ligeiramente menos potente que o isômero 2. Uma vez liberados pela despolarização dos neurônios, os dois compostos, devido à sua lipofilicidade, podem se comportar como outros

derivados do ácido araquidônico (AA), agindo sobre os mesmos neurônios ou vizinhos, como sinais autócrinos ou parácrinos (DI MARZO et al, 1998).

No hipocampo, a inibição de adenilato ciclase (AC) e subsequentemente, a proteína quinase (PKA) dependente de adenosina monofosfato cíclica (cAMP), também pode levar à modulação da plasticidade sináptica, por exemplo, através do aumento da fosforilação da tirosina e ativação subsequente da quinase de adesão focal + (FAK+). (DI MARZO et al, 1998).

Uma potencialização direta dos receptores NMDA pela anandamida também foi observado. Ao atuar nos canais K^+ pode hiperpolarizar diretamente as células musculares lisas e assim afetar as concentrações intracelulares de AA e Ca21 em astrócitos por meio de mecanismos sensíveis à toxina pertussis (DI MARZO et al, 1998). Este mecanismo está representado na Figura 1 abaixo.

Figura 1: Bases moleculares da ação neuromoduladora dos endocanabinoides.



Fonte: Adaptado de Di Marzo et al, 1998. Abreviaturas: AA, ácido araquidônico; FAK+, quinase de adesão focal+; PLA_2, fosfolipase A_2; THC, tetrahidrocanabinol; AC, adenilato ciclase; 2-AG, 2-araquinodoilglicerol; AA, ácido araquidônico.

Estes endocanabinoides são neuro mensageiros com ação retrógrada. Ao contrário do habitual, o estímulo é liberado no neurônio pós-sináptico conduzindo à despolarização, liberação de íons cálcio que estimulam várias fosfolipases promovendo a síntese de endocanabinoides. São liberados na fenda sináptica, difundindo-se e estimulando os receptores CB1 localizados nos terminais pré-sinápticos (SILVA et al 2009).

A sinalização ocorre pelos neurotransmissores acetilcolina, os aminoácidos e as monoaminas, que são sintetizadas nos terminais pré-sinápticos e armazenados em vesículas sinápticas, sendo assim, liberados na fenda após o mecanismo de influxo de cálcio, ocorrendo a captação e degradação enzimática. Devido a isso são nomeados como mensageiros atípicos retrógrados. Os agonistas canabinoides possuem a mesma afinidade com os receptores CB1 e CB2, como por exemplo o D9-THC, nabilona, WIN-55,212-2, CP-55940 ou HU-210. No entanto, o mau funcionamento desse sistema pode gerar o desenvolvimento de transtornos de pânico, depressão, fobias e problemas psiquiátricos (SAITO et al 2010).

Desse modo, evidencia-se que são múltiplas as funções do sistema endocanabinoide, com envolvimento na redução da sensibilidade aos estímulos da dor (anti nociceptividade), controle e inibição da memória de curto prazo, redução da secreção de prolactina e hormônio do crescimento, assim também como efeitos ansiolíticos devido ação sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, modulação da resposta imune, aumento da vasodilatação, inibição da testosterona e relaxamento uterino, possui ação antitumoral e neuroproteção diante situações de trauma (FRANCISCHETTI et al 2006).

Por fim, existe a utilização de agonistas e antagonistas sintéticos que possuem ação seletiva para os receptores do sistema endocanabinoide, gerando aumento e liberação da dopamina no sistema dopaminérgico mesolímbico, estando relacionado ao surgimento de transtornos psicológicos devido ao vício de substâncias abusivas , perturbando essas funções (COSTA et al 2011).

2.2 Aplicações terapêuticas da *Cannabis sativa*

Por volta do século XIX, a *Cannabis* foi primordialmente utilizada com a finalidade medicina,l sendo difundida por toda Europa e prescrita por médicos para

quase todas as patologias da época. Era constante o uso de pomadas, óleos e tinturas canábicas, com indícios que a aplicação amenizava até mesmo o vício em opióides. Posteriormente, o interesse clínico na cannabis aumentou devido sua ação analgésica, redução da pressão intraocular, estimulação do apetite, controle da ansiedade, efeitos antieméticos e outros (CAMPOS et al 2012).

Séculos depois, a cannabis é conhecida por conter mais de 400 compostos, dos quais 70 são identificados como fitocanabinoides. Um desses é o Δ9-tetrahidrocanabinol (THC) com propriedades psicoativas potentes, ainda em avaliação para utilização na dor crônica (devido à alta distribuição dos receptores), redução da ansiedade e estresse. Também tem o canabidiol (CBD), que possui menor afinidade pelos receptores CB1 e CB2, ação neutralizante dos efeitos negativos do THC na memória e cognição. Todavia, seus efeitos psicotrópicos acarretam grandes chances de dependência e efeitos adversos, como: sedação, disfunção cognitiva, taquicardia, hipotensão postural, ataxia, infertilidade, imunossupressão e xerostomia. Seus análogos na clínica foram implementados na década de 80, nos Estados Unidos e no Canadá. (GALIZA et al 2018).

Por outro lado, o canabidiol possui afinidade cerca de 100 vezes menor com o receptor CB1 comparado ao THC e pode atuar em mais de 65 alvos, incluindo o receptor de serotonina. Diferentemente do THC, o CBD não apresenta atividade psicoativa e não demonstra, por exemplo, risco de causar dependência química por vício e atuação no sistema de recompensa, o que possibilita ser utilizado para o tratamento clínico de diversas patologias com maior segurança (GALIZA et al 2018).

Dentre as patologias que possuem eficiência e eficácia terapêutica claramente demonstradas por ensaios clínicos randomizados (ECR), pode-se destacar o controle das crises convulsivas refratárias em pacientes portadores da Síndrome de Dravet. Nesta síndrome, que pode ser etio-fisiopatologicamente caracterizada por uma mutação genética que altera o sistema de condução do núcleo estriado, o paciente apresenta crises convulsivas de difícil controle clínico, a despeito da terapia anticonvulsivante combinada tripla e em dose plena, além de não apresentar possibilidade terapêutica cirúrgica eficaz no controle das crises. Na literatura, há ECR bem conduzidos metodologicamente que evidenciam bom controle clínico com óleo de canabidiol, o que melhora significamente a qualidade de

vida e impacta diretamente no aumento da sobrevida desses pacientes (GARCÍA-GUTIÉRREZ et al 2020).

O uso terapêutico do canabidiol já está cientificamente comprovado para algumas patologias e já apresenta, em alguns países, aprovação de agências de saúde para ser utilizado. Um exemplo disso está na *"Food and Drug Administration"* (FDA), dos EUA, que aprovou seu uso em 2018, após ter sido demonstrada eficácia para o tratamento de convulsões devido à síndrome de Dravet. (GARCÍA-GUTIÉRREZ et al 2020)

Estuda-se, ainda, outros efeitos terapêuticos do CBD, conforme demonstrou SPINELLA et al 2021, através de estudo cruzado randomizado, que a utilização da substância juntamente com um óleo de cânhamo apresentou efeitos positivos em pacientes com transtornos de estresse agudo, ansiedade e respostas de humor em comparação com o placebo e tais efeitos podem ser explicados pelos efeitos sedativos e de regulação do estresse antecipatório (GARCÍA-GUTIÉRREZ et al 2020).

Não obstante, vale ressaltar que o mecanismo de ação do CBD, a depender da resposta comportamental que está sendo analisada, ainda não está 100% elucidado. Como exemplo, pode-se citar que suas ações ansiolíticas e antidepressivas aparentam depender da facilidade da neurotransmissão da serotonina (5-HT1A) em partes específicas do cérebro relacionadas a respostas defensivas. No caso da síndrome de dravet, acredita-se que sua ação esteja baseada na redução dos disparos elétricos anômalos no sistema de condução do núcleo estriado. Alguns estudos em modelo animal demonstram que o canabidiol previne sintomas indesejados produzidos pelo THC (CAMPOS et al 2012).

Conclui-se que o CBD, apesar de possuir efeitos benéficos bem estabelecidos, ainda carece de mais estudos para confirmar seu mecanismo de ação, bem como avaliar eventuais efeitos colaterais em longo prazo. Tal necessidade não invalida sua indicação já bem estabelecida. Em contrapartida, vale ressaltar que o THC, por possuir efeito psicoativo e efeitos colaterais bem caracterizados, não se mostra tão promissor quando comparado ao CBD (CAMPOS et al 2012).

2.3. Utilização da maconha como droga de abuso

A maconha é uma das drogas de abuso mais utilizada no mundo e é definida como altamente perigosa por apresentar efeitos prejudiciais em seus usuários, tais como relaxamento e euforia, alteração da percepção de tempo e espaço, redução do estado de alerta, ansiedade, sedação, fome, pânico, psicoses, ações maníacas e diversos problemas cognitivos, como comprometimento da capacidade mental. Seu uso pode ocasionar ainda depressão, comportamento suicida e dependência química, cuja fase de abstinência da droga é caracterizada pela exacerbação dos sintomas. Além disso, pode ocorrer intoxicação pela droga, que leva a um quadro clínico agudo manifestado por taquicardia e aumento significativo da pressão arterial que podem cursar com infarto agudo do miocárdio (BAHORIK et al, 2018; ESCELSIOR et al, 2020).

Quanto ao mecanismo de dependência, sabe-se que a maconha é responsável pela ativação do circuito do prazer e recompensa devido a ação direta dos neurônios dopaminérgicos de segunda ordem do eixo área tegmentar ventral (ATV) - núcleo Accumbens (NAc) e por ação indireta dos inputs modulatórios (COSTA et al 2011).

Por sua vez, o sistema mesocorticolímbico da ATV é responsável pelos efeitos de toxicodependência da planta, como compulsão e necessidade de consumo. Com a exposição diária à droga, há inibição dos receptores CB1 no GABA e glutamato, potencializando as respostas hedônicas. O resultado são alterações funcionais e morfológicas do córtex pré-frontal, o que ocasiona disfunção do sistema de recompensa e resulta em recaídas e obsessão pela maconha, caracterizando a dependência química da substância (MANZANARES et al 2018).

Dentre as substâncias presentes na cannabis, o Δ9-THC, um agonista parcial do receptor CB1, foi o primeiro componente psicoativo a ser isolado e estudado. Sabe-se que o THC é o grande responsável pelos efeitos psicoativos que geram ansiedade, alterações perceptivas, paranóias, déficits cognitivos e alucinações, atuando também no sistema cardiovascular, levando a uma aceleração dos

batimentos cardíacos do indivíduo e efeitos deletérios a longo prazo (MICALIZZI, et al 2020).

Bossong et al (2013), por exemplo, concluíram com o uso de ressonância magnética nuclear funcional que a utilização do THC tem impacto negativo no cérebro. Em seu estudo, foi observado que os receptores canabinoides, após administração do THC, ficam altamente envolvidos nas emoções perceptivas, na amígdala e córtex frontal orbital, com aumento da atividade no córtex primário e redução no giro frontal, além de efeitos sistêmicos, como elevação da frequência cardíaca. Dentre os usuários, observou-se que aproximadamente 40% possuem alto risco de desenvolverem psicose, além do seu uso estar associado a gradativa perda de memória e alterações no volume do hipocampo (Escelsior et al 2020; JAMES et al 2013).

Além desses efeitos imediatos da maconha, estudos apontam que esta droga fumada possui uma quantidade de monóxido de carbono quatro vezes maior que a quantidade presente em um cigarro comum, sendo isso um alto fator de risco para doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e inflamatória, além de aumentar as chances de desenvolver neoplasia de pulmão, quando comparada ao cigarro comum de nicotina. Foi identificado também efeitos transgeracionais e mecanismos epigenéticos nos efeitos perturbadores. Além de tudo isso, demonstrou tolerância contínua a opióides e anfetaminas (WILKINSON et al, 2013; FARRELY et al. 2021).

Uma vez que os efeitos deletérios da maconha enquanto droga de abuso estão bem estabelecidos, fica claro, portanto, seu potencial em causar grande impacto na saúde pública e na economia de um país, quer seja pela oneração dos sistemas públicos de saúde, quer seja pelo enorme dano social causado em famílias com dependentes, principalmente se levar em consideração que o uso ilícito da erva é muito mais comum que seu potencial uso terapêutico (WILKINSON et al 2013).

Por estes motivos, é importante ressaltar que a Organização das Nações Unidas (ONU), em 1961, determinou que as drogas de abuso eram maléficas para a saúde e bem-estar da sociedade e isso resultou na supressão e repressão dessa substância, que atualmente possui a venda e o consumo considerados ilegais em muitos países devido seus efeitos perturbadores e distorção das atividades cerebrais. No Brasil, inclusive, até mesmo a posse da maconha para fins recreativos

é tipificada como crime, conforme consta na Lei Federal n° 11.343/06 (WILKINSON et al 2013).

2. 4. Novas drogas sintéticas

As drogas consideradas naturais são aquelas extraídas de alguma fonte natural, geralmente de origem vegetal. Apesar da origem natural, algumas delas passam por processos químicos com o objetivo de serem “melhoradas”, com a finalidade de extrair e concentrar a principal substância existente naquela planta para, posteriormente, fazer uso da mesma com fins recreativos (ALVES et al, 2012).

No entanto, diferentemente das drogas consideradas naturais, há substâncias que são produzidas total e exclusivamente em laboratórios, a partir de processos químicos, as chamadas drogas sintéticas. Dessa forma, todos os componentes dessas drogas são pensados e estruturados de forma que, quando misturados entre si, possam oferecer ao usuário um alto efeito psicoativo e alucinógeno. Diferente dos outros tipos de droga citados aqui, as drogas totalmente sintéticas não possuem nenhum componente cuja fonte tenha sido natural, já que toda a sua composição é artificial. Como exemplos de drogas sintéticas, pode-se citar: LSD, ecstasy, anfetaminas, poppers, efedrina, entre outros. (SCHEIDWEILWR et al, 2014).

Não obstante, há uma nova vertente na produção de drogas sintéticas, cujo foco é a produção de canabinoides sintéticos, projetados com a finalidade de simular os efeitos do Δ9-tetrahidrocanabinol, ligando-se aos mesmos receptores CB1 e CB2 acoplados à proteína G inibitória, porém mais potentes que a maconha, com percentual de afinidade 100 a 800 vezes maior. Surgiram primordialmente no mercado Europeu por volta de 2008 e ficaram conhecidas por “maconha sintética”. São exemplos desse grupo produtos como: Spice, K2, Krypton, Aroma e Bonzain) (OZSEKER et al, 2021).

Grande parte dessas drogas são, atualmente, fabricadas na China e dissolvidas em acetona, etanol e metanol; pulverizadas com erva-cidreira, orégano ou até mesmo hortelã. Possuem estruturas químicas definitivamente diferentes, como os naftoilindoles (JWH-018), naftoilindazóis (THJ), indazol carboxamidas (AKB-48) e recentemente o indol carboxamidas (MDB CHIMICA). Tais drogas tornaram-se altamente rentáveis, substituindo as drogas clássicas devido seu efeito

mais intenso. Essa rápida capacidade de transformar um farmacóforo faz com que essas novas substâncias sejam bastante difíceis de identificar devido à sua grande variedade de modificações moleculares (SCHEIDWEILWR et al, 2014). Produtos como K2 ou Spice, por exemplo, são drogas que contém mistura de vários canabinoides sintéticos e seus metabólitos ativos, toxicologicamente possuindo propriedades agonistas parciais, efeitos mais fortes e estruturas de difícil identificação (ALVES et al, 2012).

2.4.1. Canabinoides sintéticos

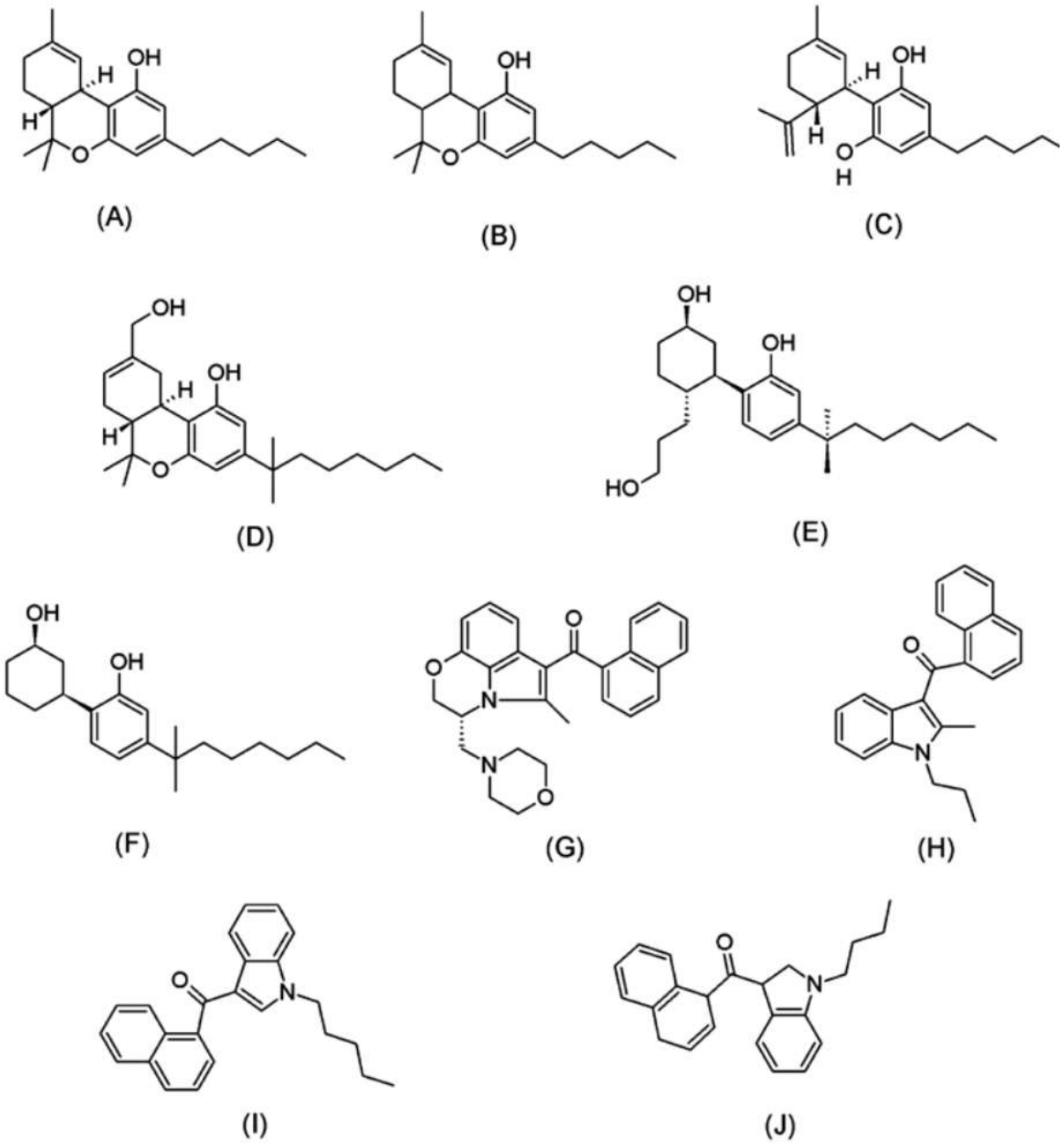
Os canabinoides sintéticos são substâncias análogas a maconha, com ação agonista do receptor tetrahidrocanabinol (THC) no sistema endocanabinoide, altamente potentes, de fácil acesso e com difícil nível de detecção laboratorial. A Agência Antidrogas dos Estados Unidos (DEA) notificou, desde 2011, a estrutura de cinco homólogos canabinoides mais comuns, nomeados como: JWH-018, JWH-073, JWH-200, Cp-47.497 e CP-47.497 C8. No entanto, sabe-se que existem mais de 70 substâncias não especificamente listadas e que podem ser facilmente modificadas (Deng, et al 2018).

Tais substâncias são conhecidas popularmente como misturas de ervas, caracterizadas como um pó branco (que pode ser dissolvido em etanol ou acetona para ser pulverizado) e embalados em pacotes atraentes (contendo aproximadamente 0,4 a 3,0 g da substância). Podem ser fumadas ou inaladas e afetam de forma ampla o estado psicológico e fisiológico do usuário, ocasionando desde pensamentos suicidas até euforia, alucinações, diaforese, eventos cardiovasculares, gastrointestinais e outros. Atualmente, sessenta canabinoides sintéticos foram relatados pela Organização das Nações Unidas (ONU) (STEFFENS, et al 2018; AL-MATROUK et al 2019).

Do ponto de vista estrutural, grande parte dos canabinoides sintéticos são compostos por: núcleo, vinculador, grupo vinculado e a cauda. Possuindo um núcleo indol ou indazol, com ligantes cetona, amida ou éster, possuindo um átomo halogênio na cauda, que resulta em estruturas moleculares complexas. As substâncias THJ-2201 e JWH-018, por exemplo, possuem um ligante metadona sendo mais estável que os demais, sofrendo dissociação induzida por heteroátomo. Já os compostos 5F-AMB, MMB-2201 são moderadamente lábeis, com porções

estáveis e instáveis (ALVES; et al 2012; SMOLIANITSKI, et al 2018). A figura 2 abaixo ilustra a estrutura molecular de alguns canabinoides sintéticos e compara-os aos canabinoides naturais.

Figura 2: Estruturas químicas dos principais canabinoides naturais e sintéticos.



Fonte: ALVES ET AL, 2012. Legenda: Δ9-THC (A), canabinol (B), canabidiol (C), HU-210 (D), CP-55,940 (E), CP 47,497 (F), WIN-55,212-2 (G), JWH-015 (H), JWH-018 (I), JWH-073 (J).

Os compostos da classe JWH, cujo nome é derivado das iniciais do médico responsável por sintetizar a última geração dos agonistas canabinoides, John W. Hoffman, possuem estrutura caracterizada por uma ponte que conecta o núcleo cíclico a uma estrutura secundária. Quando novos canabinoides são desenvolvidos, ocorre a substituição da cadeia alquila, muitas vezes incorporando o flúor para uma melhor modelação lipofílica, o que resulta no aumento dos efeitos. Essas substâncias chegaram, inclusive, a ser estudadas para fins medicinais pelo laboratório Pfizer que, em 1980, com o intuito de desenvolver novos analgésicos, acabou criando o ciclo-hexilfenol a partir de um canabinoide sintético (o hexahidrocannabinol - HHC). No entanto, posteriormente foi concluído que os efeitos tóxicos e adversos do grupo JWH eram superiores a qualquer potencial terapêutico, representando grandes perigos à saúde (ALVES et al 2012)

Quanto aos efeitos dos canabinoides sintéticos, estudos clínicos randomizados e controlados evidenciaram que um exemplar da classe, chamado de Spice, possui maior nível de afinidade aos receptores CB1 e age como agonista total no receptor CB1. Quando comparado ao THC, a Spice possui alta afinidade de atividades intrínsecas em CB1 e CB2, com efeitos físicos, psicológicos e risco de overdose bem maiores. Atualmente, é repassada na mídia como droga do efeito ‘zumbi’, pois os indivíduos aparecem cambaleando sem percepção de tempo e lugar após o uso. O JWH-018 ganha destaque por ter sido mais estudado e encontrado na substância Spice (CASA BRANCA, 2018).

Os estudos desenvolvidos até agora demonstram nitidamente que são drogas que ativam efetivamente de forma maléfica o sistema de recompensa cerebral, causando forte dependência, além da possibilidade de quadros de intoxicação aguda e crônica. Após uso de Spice, por exemplo, é observado um aumento significativo da frequência cardíaca em uma hora de administração, bem como delírios, alucinações, psicose, lesão renal aguda, convulsões, ataxia, efeitos cardiotóxicos (inclusive IAM), coma e até mesmo indução ao suicídio (LIU et al 2021; THEUNISSEN et al 2021; AKRAM et al 2019; ALVES et al 2012).

Desse modo, a despeito das possíveis aplicações terapêuticas iniciais dos canabinoides sintéticos, estas substâncias atualmente são uma preocupação para a saúde pública devido aos vários relatos de dependência e até de intoxicações

agudas e crônicas, enquanto o mercado do tráfico busca alternativas para continuar lucrando com a venda dessas substâncias. Por este motivo, atualmente, na tentativa de driblar as forças policiais e com intuito de superar as restrições legais, muitos fabricantes clandestinos realizam pequenas alterações na estrutura química durante a síntese de novas substâncias perturbadoras, tornando-as misturas complexas, tanto do ponto de vista estrutural quanto do mecanismo de ação, resultando em substâncias difíceis de identificar, monitorar, quantificar e prevenir (ALVES; et al 2012; SMOLIANITSKI, et al 2018).

Portanto, faz-se necessário escolher os métodos mais efetivos e seguros para a análise e identificação dessas drogas, dentre os quais se destaca o método cromatográfico acoplado a espectrometria de massas. (ZANDA et al 2018).

2.5. TÉCNICAS ANALÍTICAS

Os métodos analíticos têm como finalidade promover a identificação e separação de substâncias, com uma fase estacionária e uma móvel. A cromatografia gasosa, por exemplo, vem sendo aplicada com uma ótima resolução para identificação de drogas de abuso, tendo alta especificidade para os canabinoides sintéticos, acoplada a espectrometria de massa (GC-MS) (CITTI et al 2018).

Devido ao grande crescimento e as modificações feitas nessas drogas tem sido preocupante o tempo que é levado para realizar a identificação completa da estrutura da molécula química, mesmo o GC-MS demonstrando ser um poderoso método para detecção, outras ferramentas como a ressonância magnética nuclear (RMN) e a cromatografia líquida de alta resolução (HR-LC-MS/MS) também estão sendo implementadas (CITTI et al 2018).

Essas técnicas vêm sendo cada vez mais utilizadas devido a demanda por resultados rápidos e precisos. Os métodos mais viáveis são o HPLC e GC/MS, detalhando de forma segura os compostos presentes nas drogas de abuso, tendo alto poder de resolução, com uma escala de nano a picogramas, sendo necessário que a amostra seja volátil e termicamente estável para que ocorra a interação entre as fases móvel, imiscíveis e estacionárias, gerando uma detecção inequívoca (BARBOSA, 2018).

A sensibilidade e a precisão são parâmetros indispensáveis para identificação do perfil de drogas analisadas, qualquer erro ou variação irá interferir diretamente nos cromatogramas, assim gerando falha na interpretação (EITAN, et al 2020).

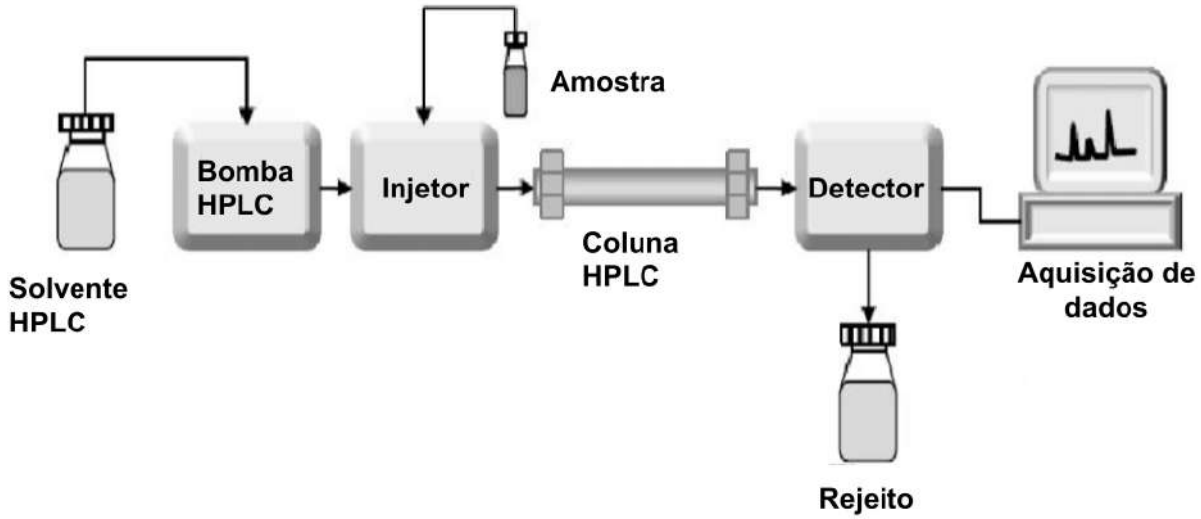
2.5.1. CROMATOGRAFIA LÍQUIDA

Definida como um método físico-químico de separação, a cromatografia é fundamentada na migração diferencial dos componentes de uma mistura. Esta migração diferencial se deve a diferentes interações entre a fase móvel e a fase estacionária. Os componentes de uma mistura se distribuem entre a fase móvel e a fase estacionária de tal forma que cada um dos componentes é retido seletivamente na fase estacionária, resultando em migrações diferenciadas (AMORIM, 2019).

Dentre os diversos métodos cromatográficos existentes, a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) é um tipo de cromatografia em coluna que foi desenvolvida utilizando-se de suportes com partículas diminutas responsáveis pela alta eficiência, as quais tornam necessário o uso de bombas de alta pressão para a eluição da fase móvel. A CLAE tem a capacidade de realizar separações e análises quantitativas de uma grande quantidade de compostos presentes em vários tipos de amostras, em escala de tempo de poucos minutos, com alta resolução, eficiência e sensibilidade (AMORIM, 2019).

A versatilidade desta técnica reside no grande número de fases estacionárias existentes, as quais possibilitam análises e separações de uma ampla gama de compostos com alta eficácia. A cromatografia líquida possui alto poder de sensibilidade e especificidade para canabinoides sintéticos, separando-os efetivamente (COMO et al 2020; LANÇAS, et al 2009). O sistema da cromatografia, conforme mostrado esquematicamente na figura 3 abaixo, inclui um reservatório de solvente, bomba, injetor, coluna, detector e integrador ou sistema de aquisição e exibição. O coração do sistema é a coluna onde ocorre a separação (HUSSEN, 2022).

Figura 3: Representação esquemática do sistema de cromatografia líquida.



Fonte: Adaptado de HUSSEN, 2022.

Através de um estudo realizado por SCHEIDWEILWR, et al 2014 foi validado o método de cromatografia líquida acoplado a espectrometria de massa em tandem (HPLC-MS-MS) onde foram quantificados simultaneamente 20 canabinoides sintéticos fabricados em laboratórios clandestinos (JWH-018, JWH-019, JWH-073, JWH-081, JWH-122, JWH-200, JWH-210, JWH-250, JWH-398, RCS-4, AM-2201, MAM-2201, UR-144, CP 47.497-C7, CP 47.497-C8 e seus metabólitos) sendo submetidos para análise dos parâmetros de especificidade, sensibilidade, linearidade, precisão, eficiência de extração, efeito de matriz, estabilidade e integridade da diluição. Chegando à conclusão que é um método com alta sensibilidade e rapidez, com ampla caracterização para separação, polaridade e massa molecular, utilizando metabólitos na urina observados em laboratórios clínicos e forenses.

A técnica de cromatografia líquida acoplada a um espectrômetro de massa em tandem (LC-MS/MS) e o detector de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (NMR) são utilizadas em grande parte como formas independentes para quantificação, a última possui alto preço e custo, porém não está disponível nos laboratórios forenses. Em relação ao custo benefício, a GC-EI-MS ainda continua sendo a melhor opção. (SMOLIANITSKI, et al 2018)

A LC-ESIMS quase nunca é utilizada devido ao alto custo. Nos últimos anos ocorreu um avanço considerável desse meio nos recursos, porém ainda é limitado por aplicativos e sistemas de dados. (SMOLIANITSKI, et al 2018)

No estudo feito por MARGINEAN et al 2015 é apresentado a utilidade da cromatografia líquida de ultra alta performance (UHPLC) e espectrometria de massas (MS) com tempo de voo (TOF) e ionização eletrônica (EI) para a identificação de 23 substâncias controladas e nove isômeros de JWH-018 para comparação com a técnica de CG-MS. Foi demonstrado que ambas as técnicas foram ortogonais e precisas, conseguindo a identificação exclusiva pelo tempo de retenção. A GC-MS foi mais discriminatória na colisão da fonte, demonstrando que LC-MS pode ser utilizada como método para triagem dos produtos desconhecidos, devido ao rápido tempo de análise e informações moleculares, podendo ser confirmadas pela GC-MS de forma mais longa e discriminatória. Portanto, é possível a combinação complementar de ambas.

Os nove isômeros foram significativamente mais correlacionados do que o das substâncias controladas (que não é possível dissociar entre os isômeros geométricos). As substâncias JWH-019 e JWH-012 apresentaram o mesmo peso molecular (MW= 355,1936). A cromatografia líquida de ultra eficiência (UHPLC) comparada com a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) tem um maior poder de velocidade de pico, porém não tão específico como o GC para análise de canabinoides sintéticos. A detecção com o sensor de TOF complementa informações concisas de massa para os íons moleculares, comparando a ortogonalidade com a técnica capilar de CG. A principal preocupação é a sobreposição de íons por espectrometria, devido ao uso de vários sistemas cromatográficos. Para identificação dos canabinoides sintéticos controlados é necessário a obtenção da precisão do tempo necessário para retenção da substância. (MARGINEAN et al 2015)

A cromatografia líquida de ultra eficiência (CLUE) é a técnica mais recente que já vem sendo utilizada na rotina forense, robusta para separação de substâncias através de partículas menores que 2 µm, proporcionando maior resolução de visualização e menor tempo de detecção das amostras. Estudos mostram que as análises são mais rápidas, o consumo de solvente é menor e que a detecção é até três vezes maior que a CLAE, o ponto negativo são os elevados custos para manutenção, pois o aparelho possui uma série de particularidades (MALDANER et al 2009).

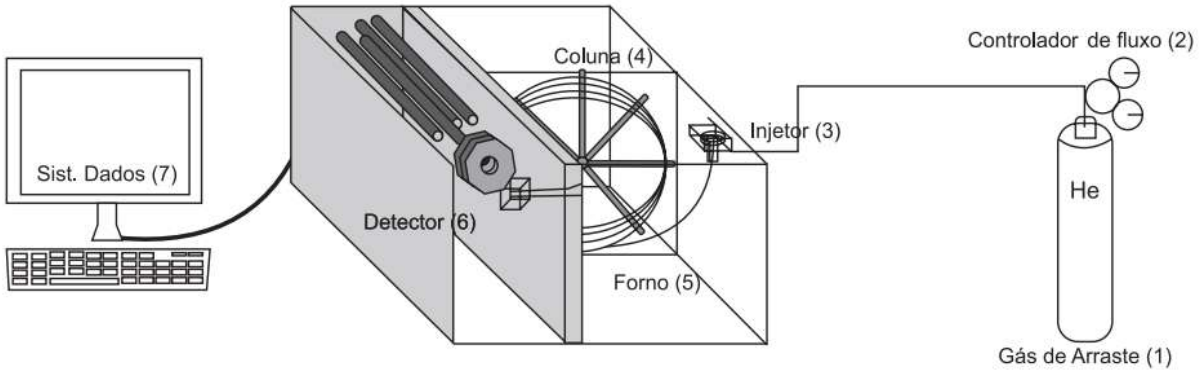
2.5.2 CROMATOGRAFIA GASOSA

A cromatografia gasosa (CG) é uma das técnicas analíticas mais utilizadas para separação e identificação de substâncias. Além de possuir um alto poder de resolução, é muito atrativa devido à possibilidade de detecção em escala de nano a picogramas. O principal mecanismo de separação da CG está baseado na partição dos componentes de uma amostra entre a fase móvel gasosa e a fase estacionária líquida (AMORIM, 2019).

Nesta técnica, empregam-se colunas bem mais longas que aquelas usadas em Cromatografia a Líquido. O princípio é o mesmo, entretanto a força motora é a pressão do gás e não a força da gravidade. A grande limitação deste método é a necessidade de que a amostra seja volátil ou estável termicamente, embora amostras não voláteis ou instáveis possam ser derivatizadas quimicamente (AMORIM, 2019).

Apesar de os componentes do sistema de instrumentação terem evoluído nos últimos anos, a técnica tem como principais componentes: o sistema de introdução do gás de arraste (1), controlador de fluxo (2), sistema amostrador-injetor (3), coluna (4), forno (5), detector (6) e sistema de aquisição de dados (7), conforme apresentado na figura 4 abaixo.

Figura 4: Representação esquemática do sistema de cromatografia gasosa.



Fonte: NASCIMENTO et al, 2018.

A CG é considerada a técnica padrão-ouro rotineira nos laboratórios forenses a GC-MS (cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa) é altamente promissora e eficaz para as novas drogas projetadas. A espectrometria de massa acoplada a técnica também é importante para triagem, estando entre as técnicas de detecção de maior especificidade. (MARGINEAN et al 2015).

O processo é feito através de uma comparação com um padrão utilizado como referência para amostra baseado em uma biblioteca validada com padrões de drogas. O material chega nos laboratórios em diversas formas e tamanhos, podendo ser sólido ou líquido, muitas vezes encontrado no sistema carcerário em formato de selos por possuírem propriedades voláteis e inodoras (BRETTELL et al 2018).

A mistura padrão é denominada como mistura de resolução ou de controle, responsável pelo desempenho do cromatógrafo fornecendo uma separação eficaz dos analitos. A separação enantiomérica é bem sucedida em matrizes de cunho complexo através de diversas amostras, como: urina, sangue, plasma e diversos objetos apreendidos (BRETTELL et al 2018).

Através dessa técnica os pesquisadores EITAN et al 2020 analisaram amostras de canabinoides sintéticos na Jordânia, medindo suas concentrações, identificando resultados positivos com alta nível de sensibilidade e especificidade, sendo aplicável positivamente para identificação e quantificação das drogas.

Em curto espaço de tempo foi destacada como a melhor técnica custo-benefício mais importante no meio das técnicas analíticas, fazendo a identificação de substâncias em matrizes complexas, com alto poder de sensibilidade. Pode ser aplicada em amostras líquidas, gasosas ou sólidas sem que sofram decomposição térmica. Seus principais componentes são: cilindro de gás, injetor, forno, coluna, detector, sistema de controle do instrumento e aquisição de dados.

Segundo, PENTEADO et al 2008:

> “Inicialmente a amostra é introduzida no injetor aquecido (com o auxílio de uma micro-seringa), onde é vaporizada e transferida com o auxílio do gás de arraste para a coluna cromatográfica colocada dentro de um forno pré-aquecido. Os componentes da

> amostras são eluídos e conduzidos para o detector conectado na saída da coluna. O detector emite um sinal elétrico que é registrado graficamente sob a forma de picos.”

Desenvolvida por Lossing e Tanaka cerca de 60 anos atrás, a cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa no modo de ionização por elétrons (GC-EI-MS), calcula a probabilidade de íons para cada composto e analisa onde cada canabinoide sintético possui seu modo de ionização.

Um de seus pontos negativos é a utilização de gás reagente (metano) no procedimento. A energia de ionização é primordial para resultados mais estáveis. Sendo utilizada para quantificação do peso molecular do composto, consequentemente fornecendo pico cromatográfico intenso, sendo útil na identificação de drogas de procedência duvidosa. Porém, por ter a necessidade de ter um gás reagente, torna-se uma interpretação demorada e de complicada interpretação. (AKUTSU, et al 2017).

Em testes analíticos na China LIU et al 2021 demonstrou que a Ressonância Magnética (RMN) apresentou grandes vantagens quando não se tem mistura padrão disponível, enquanto o método GC-MS foi positivamente útil em análises com grandes quantidades de material padrão. Foi quantificado o composto indol/indazol carboxamida, onde 10 mg do material foi homogeneizado e extraído com 1 ml de metanol, logo após foi centrifugado para ser analisado por GC-MS. Através dos resultados alcançados foi identificado grandes méritos consistentes para as técnicas realizadas, sendo benéfico para a quantificação da substância. (SISCO et al 2021)

Depois da primeira identificação do Spice em 2008, várias análises foram realizadas nos possíveis isômeros da classe, assim como nos métodos mais úteis para detecção com alta sensibilidade em possíveis produtos adulterados. Muitos dos canabinoides também são identificados com a mistura de outras drogas de abuso como metanfetamina, tramadol, heroína, cetamina e até o THC. (AL-MATROUK et al 2019).

Através da análise por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa, Ozseker et al 2021 pesquisaram em amostras de urina e órgãos de ratos a relação entre a droga queimada e a quantidade acumulada no sangue. Assim

também, como a sensibilidade para identificação e determinação dos canabinoides sintéticos. Foram incluídos parâmetros de seletividade, exatidão, precisão, limite de detecção (LOD), limite de quantificação (LOQ), efeito de matriz e a transferência no sangue, urina e tecido pulmonar.

Após a análise, as substâncias AB-FUBINACA e 5F-NPB-22 sintéticos foram detectadas no produto “bonsai”. Todavia, ao final da análise essas substâncias demonstraram dificultosa identificação sistêmica encontrada nas amostras coletadas de 12 horas após 15 a 45 minutos de fumada, devido ao percentual de meia-vida desconhecida, sendo difícil para detecção, além de possuírem baixo teor da substância no produto vegetal.

Diante dos fatos mencionados a utilização de uma fonte CI como um método alternativo pode ser facilmente adaptado dentro dos laboratórios, pois preservam os íons facilitando a identificação das drogas desconhecidas. Todavia, atualmente a técnica padrão é a GS-MS por ser de fácil manuseio e menor custo de manutenção e operação. (GWAK, et al 2015).

3. METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura especializada realizada no ano de 2023 na base de dados MEDLINE com a plataforma de busca PubMed.

No site do PubMed, a busca por artigos foi realizada com os descritores "*chromatography*" e *"synthetic cannabinoids"*. O primeiro descritor está de acordo com os "Descritores em Ciências da Saúde" (DeCS/Mesh) e o segundo, que não é um descritor de acordo com o DeCS, foi escolhido com o intuito de aumentar a especificidade dos resultados para estar em consonância com os objetivos deste trabalho. Ambos os termos escolhidos foram utilizados na língua inglesa devido à maior disponibilidade de artigos científicos publicados neste idioma.

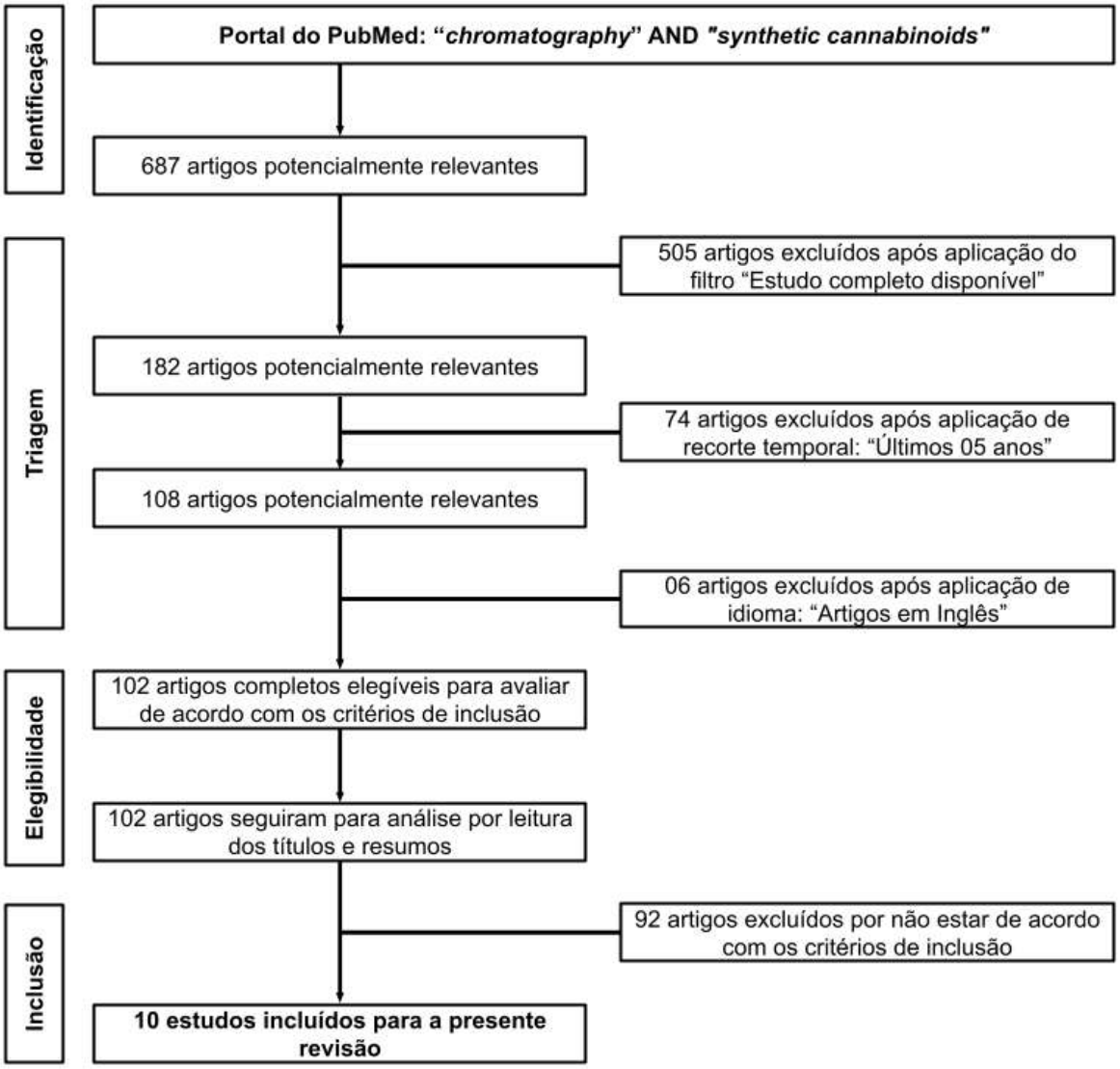
Os descritores foram relacionados, na plataforma PubMed, pelo operador booleano *AND.* Ao realizar a busca com estes descritores, a plataforma retornou um total de 687 artigos potencialmente relevantes. Devido à impossibilidade de se analisar uma quantidade demasiada de artigos e com o intuito de filtrar os trabalhos condizentes com esta revisão, foram utilizados filtros categóricos disponíveis na plataforma, bem como critérios de inclusão e exclusão.

Na primeira etapa de triagem dos resultados, foram utilizados os filtros categóricos disponíveis no site do PubMed, sendo eles: "artigos completos disponíveis na íntegra", "estudos dos últimos 5 anos" e "estudos em inglês. Após aplicação destes filtros, restou 102 artigos elegíveis que seguiram para a segunda etapa de triagem.

Na segunda etapa da pesquisa, os 102 artigos passaram por leitura e análise criteriosa dos títulos e dos resumos. Nesta fase, foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: apenas artigos originais e realizados em humanos e animais que eram condizentes com os objetivos gerais e específicos desta revisão. Foram excluídos artigos repetidos, artigos em outros idiomas que não o Inglês e artigos com texto completo indisponível.

Assim, dos 102 artigos elegíveis, 10 foram selecionados e incluídos nesta revisão. As etapas metodológicas utilizadas nesta pesquisa podem ser conferidas no fluxograma 1 abaixo.

Fluxograma 1: Etapas da metodologia.



Fonte: AUTOR, 2023.

4. RESULTADOS

O escopo teórico desta revisão é constituído por 10 artigos científicos, todos indexados na base de dados Medline, selecionados pelos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos na metodologia. Ressalta-se que todos os artigos são estudos experimentais. Ambos os 10 artigos estão sumariamente apresentados na tabela 1 abaixo.

Tabela 1: Técnicas cromatográficas utilizadas na identificação de canabinoides sintéticos.

AUTOR E ANO	TÍTULO DO TRABALHO	TÉCNICA ANALÍTICA EMPREGADA	RESULTADO
TSOCHATZIS et al 2021	Identificação e caracterização analítica de uma nova substância sintética do tipo canabinoide em material à base de plantas na Europa	GC-IT-MS (Cromatografia Gasosa-Armadilha de Íons – Espectrometria de Massa)	Poderosa ferramenta de detecção, porém se faz necessário técnicas adicionais (RMN e quimioinformática) para confirmação absoluta.
PELLEGRINI et al 2020	Triagem UHPLC-HRMS e GC-MS de uma seleção de canabinoides e metabólitos sintéticos na urina de consumidores	Coluna Intuvo GC ultra-inerte (HP-5MS UI, 30 m × 250 µm i.d, espessura do filme 0,25 µm; Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EUA) e espectros de massa elétron-impacto (EI) foram registrados no modo de monitoramento de íons totais	O UHPLC-HRMS demonstrou ser de rápido tempo para detecção de padrões não puros. Já a GC-MS forneceu a mesma sensibilidade, sendo mais barata e de manuseio simples.
PASIN et al 2022	Identificação da nova substância psicoativa do tipo canabinoide sintético, CH-PIACA, no material apreendido	Cromatografia gasosa-espectrometria de massas (GC-MS) e espectroscopia de ressonância	Útil na detecção com a ajuda da RMN para interpretação de fragmentos. A UPLC não rendeu

		magnética nuclear (RMN). Separação realizada por UPLC ACQUITY I-Class da Waters.	acertos apreciáveis pois foram com quantidades pequenas.
EITAN et al 2020	Aplicação de Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massas para a Identificação e Quantificação de Três canabinoides Sintéticos Comuns em Materiais Apreendidos do Mercado Jordaniano	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS).	Técnica simples e excelente para caracterização dos compostos, com boa proporcionalidade linear de concentração.
PULVER et al 2021	Conjunto de dados que permite a identificação de três novos canabiniméticos sintéticos com uma cadeia lateral norbornil metil por técnicas espectrométricas e espectroscópicas	Cromatografia gasosa-espectrometria, espectroscopia de infravermelho em estado sólido (GC-sIR). Cromatografia líquida-ionização por eletrospray-espectrometria de massas (LC-ESI-MS), e espectroscopia de alta resolução (HR)-LC-ESI-MS e ressonância magnética nuclear (RMN)	Identificação útil para 3 canabinoides sintéticos, com formatos de fácil observação e de rápida implementação, com boa sensibilidade.
SISCO et al 2021	Uma estrutura para o desenvolvimento de métodos de espectrometria de massa por cromatografia gasosa direcionada (GC-MS): canabinoides sintéticos	Espectrometria de massa por cromatografia gasosa (GC-MS)	Diferenciou com sucesso 50 canabinoides, com magnitude sensível e curto tempo de detecção

SALERNO et al 2020	Cromatografia Gasosa - Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier para Determinação Inequívoco de Drogas Ilícitas: Uma Prova de Conceito	Acoplamento de GC à Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier	Alternativa confiável e viável com alto índice de similaridade química. Porém, sozinha não possui identificação confiável dos compostos desconhecidos.
GUNDERSEN et al 2019	Triagem, quantificação e confirmação de metabólitos canabinoides sintéticos na urina por UHPLC-QTOF-MS	Cromatografia líquida de ultra-alta pressão - tempo quadrupolo de espectrometria de massa de voo (UHPLC-QTOF-MS)	Mostrou ser sensível, seletiva e robusta para uso rotineiro dos metabólitos investigados.
MAIDA et al 2020	Determinação dos canabinoides sintéticos JWH-122, JWH-210, UR-144 em fluido oral de consumidores por GC-MS e quantificação de compostos e metabólitos de origem por UHPLC-MS/MS	Cromatografia gasosa-espectrometria de massa (GC-MS) de última geração e *UHPLC-HRMS*	Provou ser uma ferramenta útil para identificar e quantificar os SCs. Sendo linear para todos os analitos comparado a HPLC.
ABBOTT et al 2023	A identificação de canabinoides sintéticos em prisões inglesas	Gasosa-Espectrometria de Massa, Cromatografia Líquida-Espectrometria™ de Massa de Tempo de Voo Quadrupolo e Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	Útil para detecção de quatro compostos que foram incluídos na biblioteca Itemiser 3E com bons picos cromatográficos. A LC-MS foi o método utilizado para confirmar a identificação.

Fonte: AUTOR, 2023.

5. DISCUSSÃO

A pesquisa sobre canabinoides sintéticos tem destaque global. Na literatura, essas substâncias apresentam desafios sem precedentes, tanto para as autoridades quanto para sua detecção, o que é motivo de preocupação. Assim, é essencial que sejam feitos esforços para reduzir essas substâncias, bem como para utilizar técnicas sensíveis para sua adequada caracterização (TSOCHATZIS et al 2021).

Desde que a existência dos canabinoides sintéticos em misturas de ervas foi divulgada, seus derivados têm sido amplamente abusados e representam uma parcela significativa das novas substâncias psicoativas que são ilegalmente disponibilizadas no mercado. Muitas dessas substâncias sintéticas são resultado de modificações da molécula 1-naftalenil(1-pentil-1H-indol-3-il)-metanona, mais conhecida como JWH-018. Essas modificações incluem: a substituição do anel do núcleo indol por outros sistemas, como pirrol, indazol e carbazol; a introdução de diferentes grupos acil na posição 3 do anel indol, ou; a modificação da cadeia alquil na posição 1 (com variações no comprimento da cadeia , ramificação da cadeia e grupos fluoroalquil) (SALERNO et al 2020).

Diante da ampla gama de possibilidades de alterações estruturais, é evidente que o objetivo dessas pequenas modificações é criar análogos que vão além das substâncias já conhecidas. O uso de técnicas bem estabelecidas, como a cromatografia gasosa, tem se mostrado eficaz na identificação forense de drogas há mais de 30 anos. Essas técnicas são capazes de fornecer a especificidade necessária para distinguir isômeros intimamente relacionados, tais como cocaína/pseudococaína e fentermina/metanfetamina, por exemplo (SALERNO et al 2020).

Concordando com o exposto, as técnicas de cromatografia líquida de ultra alta eficiência e cromatografia gasosa de alta sensibilidade acoplada à espectrometria de alta resolução têm sido amplamente comprovadas como eficazes na identificação dos novos canabinoides, como o JWH-122, JWH-219 e UR-144. De acordo com PELLEGRINI et al. (2020), tais métodos são capazes de detectar esses canabinoides de forma precisa, embora possam apresentar algumas limitações em relação ao tempo de detecção. A cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (GC-MS), por exemplo, possui uma janela de tempo maior em

comparação com a cromatografia líquida de ultra-alta eficiência (UHPLC), mesmo que ambas possuam sensibilidade similar.

É consensual na literatura que a caracterização de novas drogas sintéticas através da cromatografia gasosa está bem estabelecida em estudos pré-clínicos e clínicos. Essas análises laboratoriais são preparadas com base em bibliotecas espectrais pré-existentes, o que facilita a identificação das substâncias. Um exemplo que apoia essa afirmação é o estudo de PULVER et al. (2021), no qual a caracterização das substâncias foi realizada por meio de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (GC-MS), e a identificação dos isômeros foi considerada inequívoca.

Um exemplo notável da eficácia na identificação ocorreu no ano de 2022, quando uma molécula de canabinoide sintético chamada indol-3-acetamida, também conhecida como AD 18 (ADB-FUBINACA), foi descoberta na China. Essa substância é um indazol sintético substituído que é frequentemente utilizado para fins de tabagismo e vaporização. Seu uso tem sido associado a uma série de sintomas prejudiciais, incluindo confusão, agitação, psicose, cefaleia, tontura e midríase. De fato, é considerada uma das substâncias mais perigosas nessa categoria (MCCAIN et al., 2018).

A caracterização estrutural dessa molécula foi realizada com técnicas como cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (CG-EM), cromatografia líquida de alta resolução acoplada à espectrometria de massa (LC-HRMS) e ressonância magnética nuclear (RMN). Foi identificado que essa molécula possui uma estrutura de indol-3-carboxamida, com um ligante de metileno entre o anel indólico e o grupo amido. Essa descoberta ampliou a série de análogos observados nas últimas gerações de canabinoides sintéticos, como destacado por PASIN et al. (2021).

Os estudos realizados por EITAN et al. (2020) também reforçam a eficácia das técnicas cromatográficas. Usando uma cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (GC-MS), eles foram capazes de medir as concentrações de substâncias apreendidas, obtendo um amplo espectro de seletividade e sensibilidade. Os dados obtidos podem e devem ser utilizados para fins comparativos. No ensaio, foi observada uma correlação de 0,999 para todos os

padrões, o que indica uma excelente proporcionalidade linear. Os resultados experimentais apreciados revelam uma ótima compreensão entre a concentração e a resposta esperada, e o limite de detecção (LOD) foi baixo, permitindo a detecção de concentrações e gerando um pico integrado mínimo de alta qualidade.

Conduzido por SISCO et al. (2021), esse outro estudo teve como objetivo validar o método de GC-MS, com ênfase nas diferenças de tempo de retenção, sensibilidade e reprodutibilidade ao utilizar uma solução contendo compostos de difícil identificação. O método desenvolvido empregou uma coluna DB-200 e um programa de temperatura isotérmica. Foi possível distinguir com sucesso 50 canabinoides diferentes tanto em termos de tempo de retenção quanto de dissimilaridade espectral de massa, obtendo uma melhor sensibilidade, rapidez (um minuto mais curto) e boa retenção.

Em estudo realizado por maida et al. (2020) no sistema prisional, as amostras de fluido oral passaram por uma etapa de extração líquido-líquido antes de serem submetidas ao sistema cromatográfico. Essa etapa de extração é crucial para concentrar e purificar as substâncias de interesse, melhorando a sensibilidade e seletividade do método analítico. Os pesquisadores obtiveram sucesso nessa etapa e puderam quantificar as substâncias de forma linear, garantindo resultados confiáveis.

As substâncias JWH-122, JWH 210 e UR-144 foram encontradas em fluido oral de usuários por meio da técnica de cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas de alta resolução (UHPLC-HRMS). Essa abordagem analítica permite uma separação eficiente dos compostos presentes na amostra, seguida pela identificação precisa por meio da espectrometria de massas (MAIDA et al., 2020).

Através da aplicação desse método, foi possível identificar as substâncias mencionadas após 20 minutos da exposição por via inalatória. Isso demonstra a sensibilidade e a rapidez do método analítico utilizado, permitindo a detecção precoce dessas substâncias em amostras biológicas, como o fluido oral. Esses resultados destacam a importância da aplicação de técnicas analíticas avançadas, como o UHPLC-HRMS, na detecção e identificação de substâncias psicoativas em amostras biológicas. Além disso, o estudo ressalta a relevância de etapas de

extração adequadas para garantir a eficiência e a confiabilidade dos resultados obtidos (MAIDA et al., 2020).

No estudo de ABBOTT et al. (2023), foram utilizadas as técnicas de GC-MS, LC-MS e espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) com o objetivo de definir as características químicas de F-MDMB-PICA, MMB-4en-PICA, 4F-MDMB-BUTINACA e MDMB-4en-PINACA. As substâncias foram identificadas, sendo que o principal composto foi o MMB-4en-PICA. A técnica de LC-MS foi utilizada para reforçar a comprovação, apresentando um pico bem posicionado dentro da faixa de distribuição e uma correspondência equivalente a 99,46% (ABBOTT et al., 2023).

No estudo de TOKARCZUK et al. (2022), que teve como objetivo a caracterização dessas substâncias, as análises foram realizadas por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem (LC-MS/MS). O metabólito 5F-MDMB-PICA foi facilmente detectado, enquanto o 4F-MDMB-BINACA só foi possível ser identificado por meio do líquido cefalorraquidiano.

Tais estudos destacam a importância de diferentes técnicas analíticas, como GC-MS, LC-MS, RMN e LC-MS/MS, na identificação e caracterização de substâncias psicoativas, permitindo uma abordagem abrangente para a detecção e análise de compostos químicos em diferentes matrizes biológicas. ABBOT et al. (2023) utilizou a espectrometria de íons com uma biblioteca de substâncias narcóticas com intervalos de tempo para aproximadamente 30 substâncias. Diante disso, se faz necessário a medição exata da massa de íons e uma biblioteca ampla de espectros para que se tenha um bom reconhecimento das substâncias (PELLEGRINI et al 2020).

Quanto aos desafios encontrados na identificação, um dos principais enfrentados por SISCO et al. (2021) foi a detecção definitiva quando havia um grande número de compostos com estruturas semelhantes, uma vez que seus tempos de retenção e espectros de massa eram indistinguíveis apenas por meio de GC-MS.

SALERNO et al. (2020) alerta que os dados obtidos apenas pela GC-MS são muitas vezes afetados por incertezas relacionadas à medição. Mesmo aceitos como

padrão-ouro na análise forense, alguns casos ainda sofrem limitações na identificação de formas regioisoméricas co-eluídas de composições elementares e padrões de fragmentação idênticos. Isto revela que há limitações para a cromatografia gasosa na identificação de algumas substâncias.

Todavia, por mais que a cromatografia gasosa seja um método de identificação consagrado, se faz necessário o acréscimo de ferramentas para se ter maior detalhamento da molécula. De fato, é importante destacar que a GC, quando utilizada isoladamente, apresenta limitações na determinação de substâncias hidrofílicas. Isso ocorre porque a GC é mais adequada para a análise de compostos voláteis e termicamente estáveis, enquanto os compostos hidrofílicos podem ter dificuldade em serem retidos na coluna capilar utilizada na técnica (MAIDA et al 2020).

Não obstante, para a confirmação analítica absoluta de um novo canabinoide sintético, é necessário utilizar técnicas adicionais, como a espectrometria de massas (GC-MS). Isso foi demonstrado no estudo realizado por TSOCHATZIS et al. (2021), que empregou uma plataforma de quimioinformática em conjunto com a cromatografia gasosa para aprimorar a interpretação dos dados analíticos. Essas alterações permitiram a elucidação da estrutura do quinolina-8-il-3-[(4,4-difluoropiperidina-1-il) sulfonil]-4-metilbenzoato (2F-QMPSB) em um curto tempo de retenção e com alta sensibilidade, sendo essa a primeira vez que a estrutura foi identificada.

A combinação da espectrometria de massas com a cromatografia gasosa permitiu uma análise mais precisa e confiável, especialmente no caso de novos compostos sintéticos, em que as informações de referência podem ser limitadas, o que reforça também a necessidade de bancos de dados. A utilização de ferramentas de quimioinformática auxilia na identificação e interpretação dos espectros de massas, facilitando a caracterização estrutural dessas substâncias (TSOCHATZIS et al 2021).

No estudo realizado por PULVER et al. (2021), foram feitas alterações e adições na técnica tradicional de cromatografia gasosa. Uma das modificações foi o armazenamento dos espectros em um banco de dados no formato JCAMP universal, que é amplamente utilizado para armazenar dados espectroscópicos. Essa

abordagem permitiu uma integração perfeita dos espectros analisados, facilitando a comparação e análise dos resultados. Além disso, a amostra foi otimizada de forma a extrair apenas pequenas frações da mistura de ervas, resultando em uma concentração mais elevada de canabinoides sintéticos na solução analisada. Essa otimização contribuiu para uma detecção mais sensível e precisa dos analitos de interesse.

Um resultado interessante obtido no estudo foi a inferência de que a técnica de GC-sIR (cromatografia gasosa com infravermelho) requer uma concentração maior do analito em comparação com a técnica de GC-EI-MS (cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa com ionização por elétrons). Isso indica que a sensibilidade e capacidade de detecção podem variar entre as diferentes técnicas analíticas utilizadas na análise de canabinoides sintéticos (PULVER et al. 2021).

No estudo realizado por Salerno et al. em 2020, foi demonstrado que a técnica de Cromatografia Gasosa (GC) acoplada à Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) é uma ferramenta excelente para a identificação e discriminação de isômeros e isóbaros de canabinoides sintéticos. Os resultados obtidos no estudo comprovaram a eficácia dessa abordagem, possibilitando a elucidação estrutural de um composto específico, o JWH-018, que é encontrado em misturas de ervas ilegais. O uso do FTIR em conjunto com a GC aumentou significativamente a sensibilidade da técnica, melhorando a capacidade de detecção e identificação de compostos presentes nessas misturas complexas.

Com o objetivo de contornar essas limitações, EITAN et al. (2020) otimizaram a sensibilidade do GC-MS utilizando perfluorotributilamina, seguindo as recomendações padrão do manual do instrumento. Entretanto, o método de validação foi modificado a partir do método disponibilizado pelo Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC), com alterações nos procedimentos de preparação e nas temperaturas do programa, a fim de evitar a derivatização. Foram obtidas curvas de calibração lineares e equações de regressão linear com excelentes coeficientes de correlação para todos os padrões de drogas. Os resultados indicaram uma sólida relação linear entre concentração e resposta dos padrões de drogas.

Embora as substâncias possam ser separadas cromatograficamente, de acordo com Salerno et al. (2020), a identificação unívoca pode não ser obtida apenas com base no tempo de retenção. Em casos em que a atribuição estrutural é obrigatória, pode ser necessário adicionar uma etapa analítica adicional antes da caracterização. O uso do detector de índice de refração (IR) pode complementar as informações obtidas pela espectrometria de massas em moléculas voláteis e semivoláteis. A percepção dessas limitações e a necessidade de aprimorar as técnicas de identificação levaram os pesquisadores a buscar abordagens complementares, como o uso de técnicas avançadas de análise e aprendizado de máquina.

A pesquisa conduzida por Gundersen et al. (2019) apresentou um diferencial significativo ao automatizar o processo de análise por meio de um robô. Cada amostra passou por uma triagem inicial para identificação e quantificação, seguida por uma segunda injeção para confirmar a amostra, com concentrações variando entre 0,1 e 12 ng/ml. Os pesquisadores estabeleceram critérios rigorosos para avaliar o efeito da matriz, recuperação na extração, linearidade, precisão, exatidão, especificidade e estabilidade usando 1.000 amostras de urina de indivíduos abstinentes.

Como resultado, foi desenvolvido um método robusto, seletivo e altamente sensível. A abordagem de triagem quantitativa utilizou a técnica UHPLC-QTOF-MS (cromatografia líquida de ultra alta eficiência acoplada à espectrometria de massas em tandem de alta resolução) e permitiu a análise de 30 metabólitos de canabinoides sintéticos em apenas 14 minutos de execução (Gundersen et al. 2019).

Essa abordagem automatizada e eficiente é de extrema importância no campo da toxicologia forense e no monitoramento de substâncias psicoativas, possibilitando a análise rápida e confiável de um grande número de amostras. A capacidade de quantificar os metabólitos dos canabinoides sintéticos com alta sensibilidade e especificidade contribui para a compreensão dos padrões de uso dessas substâncias e seus efeitos na saúde humana (Gundersen et al. 2019).

Além disso, a integração de técnicas de aprendizado de máquina tem sido explorada como uma forma de melhorar a capacidade de distinção entre compostos

com estruturas semelhantes. Essas técnicas se baseiam em algoritmos que podem aprender padrões complexos e identificar características distintas nos dados obtidos. Assim, é possível estabelecer correlações entre as informações de GC-MS e outros dados disponíveis, como informações terapêuticas, propriedades físico-químicas e dados espectrais, aprimorando a capacidade de compreensão dos compostos (LIU et al., 2023).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cromatografia líquida demonstrou maior rapidez para detecção e elevadas chances de ser aplicada em casos em que padrões puros dessas substâncias não estão padronizados. Além disso, ela oferece maior flexibilidade na seleção de diferentes colunas cromatográficas e fases móveis, permitindo a separação de uma ampla gama de compostos. A técnica também é vantajosa quando se trata de amostras termicamente instáveis ou termolábeis, que poderiam ser afetadas pela cromatografia gasosa.

No entanto, a cromatografia gasosa ainda é a técnica mais tradicional e amplamente utilizada para a análise de compostos voláteis e semivoláteis. Além de ser mais econômica, ela também é conhecida por sua facilidade de manuseio e pela disponibilidade de colunas cromatográficas com ampla variedade de polaridades e capacidades de separação. A escolha da técnica dependerá das características específicas da amostra, dos objetivos da análise e dos recursos disponíveis no laboratório.

Uma vantagem adicional da cromatografia gasosa é a capacidade de acoplar a técnica a diferentes detectores seletivos, como espectrômetros de massas (GC-MS), que fornecem informações estruturais dos compostos separados. Adicionalmente, técnicas com FTIR e até mesmo espectroscopia por RMN podem ser necessárias na identificação. Tais combinações têm sido utilizadas com o intuito de contornar as dificuldades encontradas na identificação dos novos canabinoides sintéticos.

Outra estratégia promissora para aprimorar a capacidade de diferenciação entre compostos semelhantes é o uso de técnicas de aprendizado de máquina. O uso de algoritmos de aprendizado de máquina permite a análise de grandes conjuntos de dados de espectrometria de massa, permitindo a identificação de padrões sutis que podem ser úteis na distinção de compostos com estruturas semelhantes. Esses algoritmos podem aprender a reconhecer características distintas nos espectros de massa e nos tempos de retenção, para uma identificação mais confiável dos compostos.

Além disso, o desenvolvimento de bancos de dados robustos e abrangentes é fundamental para o avanço da análise química. Os pesquisadores trabalharam na construção de bancos de dados que contêm informações sobre compostos químicos, como seus espectros de massa, tempos de retenção e propriedades físico-químicas. Esses bancos de dados são essenciais para comparar e correlacionar os dados obtidos nas análises, permitindo uma identificação mais precisa e confiável dos compostos.

Em suma, além da cromatografia líquida e gasosa, faz-se necessário em algumas situações uma combinação de técnicas avançadas, como espectrometria de massas de alta resolução, análise de infravermelho, RMN e outras. Tais técnicas, aliadas ao desenvolvimento de bancos de dados robustos, têm o potencial de superar os desafios enfrentados na detecção de compostos químicos com estruturas semelhantes. Essas abordagens complementares estão impulsionando avanços promissores na análise química, fornecendo aos investigadores ferramentas mais poderosas para a identificação e caracterização de compostos em uma variedade de campos, desde a ciência ambiental até a pesquisa farmacêutica e forense.

.

7. REFERÊNCIAS

ABBOTT, M. J.; DUNNETT, J.; WHEELER, J.; DAVIDSON, A. The identification of synthetic cannabinoids in English prisons. **Forensic Science International.** [S.L.], p. 111613, fev. 2023. DOI: 10.1016/j.forsciint.2023.111613. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073823000634?via%3Dihub. Acesso em: 21 abr. 2023.

AKRAM, H.; MOKRYSZ, C.; CURRAN, H. V. What are the psychological effects of using synthetic cannabinoids? A systematic review. **Journal Of Psychopharmacology**, v. 33, n. 3, p. 271-283, mar. 2019. DOI: 10.1177/0269881119826592. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881119826592?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed. Acesso em: 19 mar. 2023.

AKUTSU, M.; SUGIE, K. I.; SAITO, K. Analysis of 62 synthetic cannabinoids by gas chromatography–mass spectrometry with photoionization. **Forensic Toxicology**, v. 35, n. 1, p. 94-103, 2017. DOI: 10.1007/s11419-016-0342-9. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s11419-016-0342-9. Acesso em: 12 abr. 2023.

AL-EITAN, L. N. et al. Application of Gas Chromatography–Mass Spectrometry for the Identification and Quantitation of Three Common Synthetic Cannabinoids in Seized Materials from the Jordanian Market. **ACS Omega**, v. 5, n. 8, p. 4172-4180, fev. 2020. DOI: 10.1021/acsomega.9b03881. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7057677/ . Acesso em: 18 abr. 2023.

ALEXANDRE, J. et al. Synthetic cannabinoids and their impact on neurodevelopmental processes. **Addiction Biology**, v. 25, n. 2, p. e12824, mar. 2020. DOI: 10.1111/adb.12824. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/adb.12824. Acesso em: 27 abr. 2023.

ALVES, A. O.; SPANIOL, B.; LINDEN, R. Canabinoides sintéticos: drogas de abuso emergentes. **Archives Of Clinical Psychiatry,** São Paulo, v. 39, n. 4, p. 142-148, 2012. DOI: 10.1590/s0101-60832012000400005. Disponível em:

https://www.scielo.br/j/rpc/a/4RtqDCJQyFvx8z5VhYx3YdN/?lang=pt. Acesso em: 30 de mar. 2023.

ALVES, V. L. et al. O fenômeno dos canabinoides sintéticos: da estrutura às propriedades toxicológicas. Uma revisão. Critical Reviews in Toxicology, v. 50, n. 5, p. 359-382, maio 2020. DOI: 10.1080/10408444.2020.1762539. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rpc/a/4RtqDCJQyFvx8z5VhYx3YdN/?lang=pt. Acesso em: 3 maio. 2023.

AMORIM, A. F. V. de. Química: métodos cromatográficos. Fortaleza: Editora da Universidade Estadual do Ceará – Eduece, 2019. 86 p. Disponível em: https://educapes.capes.gov.br/bitstream/capes/559763/2/Livro%20M%C3%A9todos%20Cromatogr%C3%A1ficos.pdf. Acesso em: 05 maio. 2023.

BAHORIK, A. L. et al. Medical and non-medical marijuana use in depression: longitudinal associations with suicidal ideation, everyday functioning, and psychiatry service utilization. **Journal Of Affective Disorders**, v. 241, p. 8-14, dez. 2018. DOI: 10.1016/j.jad.2018.05.065. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032717325478?via%3Dihub. Acesso em: 21 abril. 2023.

BARBOSA, I. L. et al. **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)**. 2018. Dissertação (Mestrado em Química Analítica). UNESP, Campinas, São Paulo, 2018. Disponível em: http://repositorio.unicamp.br/Acervo/Detalhe/995618. Acesso em: 05 maio. 2023.

BONINI, S. A. et al. Cannabis sativa: a comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 227, p. 300-315, dez. 2018. DOI: 10.1016/j.jep.2018.09.004. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874118316611?via%3Dihub. Acesso em: 12 abr. 2023.

BOSSONG, M. G. et al. The endocannabinoid system and emotional processing: a pharmacological fmri study with ±9-tetrahydrocannabinol. **European Neuropsychopharmacology**, v. 23, n. 12, p. 1687-1697, dez. 2013. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.06.009. Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X13001958?via%3Dihub. Acesso em: 21 abr. 2023.

BRETTELL, T. A.; LUM, B. J. Analysis of Drugs of Abuse by Gas Chromatography–Mass Spectrometry (GC-MS). **Methods In Molecular Biology**, [S.L.], p. 29-42, 2018. DOI: 10.1007/978-1-4939-8579-1_3. Disponível em: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-8579-1_3. Acesso em: 14 maio. 2023.

CAMPOS, A. C. et al. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. **Philosophical Transactions of the Royal Society B**: Biological Sciences, v. 367, n. 1607, p. 3364-3378, dez. 2012. DOI: 10.1098/rstb.2011.0389. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3481531/. Acesso em: 11 maio. 2023.

CITTI, C. et al. Pharmaceutical and biomedical analysis of cannabinoids: a critical review. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 147, p. 565-579, jan. 2018. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.06.003. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0731708517311895?via%3Dihub. Acesso em: 11 maio. 2023.

COMO, Z. T.; GAMAL EL-DIN, M. A critical review on the detection, occurrence, fate, toxicity, and removal of cannabinoids in the water system and the environment. **Environmental Pollution**, v. 268, pt. A, p. 115642, jan. 2021. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.115642. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749120363302?via%3Dihub. Acesso em: 29 abr. 2023.

COSTA, J. L. G. P. et al. Neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis. Jornal Brasileiro de Psiquiatria, v. 60, p. 111-122, 2011. DOI: 10.1590/S0047-20852011000200006. Disponível em: https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/sjLsV6Qg3S7YtQWnKqwnjWv/. Acesso em: 21 de abr. 2023.

CROCQ, M. A. History of cannabis and the endocannabinoid system. **Dialogues In Clinical Neuroscience**, v. 22, n. 3, p. 223-228, set. 2020. DOI:

10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7605027/. Acesso em: 12 maio. 2023.

DENG, H. et al. Psychosis and synthetic cannabinoids. **Psychiatry Research**, v. 268, p. 400-412, out. 2018. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.08.012. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165178117314312?via%3Dihub. Acesso em: 30 março. 2023.

DI MARZO, V. et al. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. **Trends in Neurosciences**, v. 21, n. 12, p. 521-528, 1998. DOI:10.1016/S0166-2236(98)01283-1. Disponível em: https://www.cell.com/trends/neurosciences/fulltext/S0166-2236(98)01283-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0166223698012831%3Fshowall%3Dtrue. Acesso em: 27 abr. 2023.

EFEOGLU OZSEKER, P. et al. Determination of AB-FUBINACA and 5F-NPB-22 in rats exposed to “Bonsai” via inhalation and analysis of seized product. **Legal Medicine** (Tokyo), v. 50, p. 101869, maio 2021. DOI: 10.1016/j.legalmed.2021.101869. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S134462232100033X?via%3Dihub. Acesso em: 22 abr. 2023.

ESCELSIOR, A. et al. Cannabinoid use and self-injurious behaviours: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, v. 278, p. 85-98, jan. 2021. DOI: 10.1016/j.jad.2020.09.020. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032720327154?via%3Dihub. Acesso em: 08 maio. 2023.

FONSECA, B. M. et al. O Sistema Endocanabinoide - uma perspetiva terapêutica. **Acta Farmacêutica Portuguesa,** v. 2, n. 2, p. 37-44, 2013. Disponível em: https://actafarmaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/5/105. Acesso em: 21 abr. 2023.

FRANCISCHETTI, E. A.; ABREU, V. G. O sistema endocanabinoide: nova perspectiva no controle de fatores de risco cardiometabólico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 87, p. 548-558, 2006. DOI: 10.1590/S0066-782X2006001700023. Disponível em:

https://www.scielo.br/j/abc/a/kqZfp3s75d4YwsxfPXWbv7m/?lang=pt#:~:text=O%20sistema%20endocanabin%C3%B3ide%20%C3%A9%20um,fen%C3%B3tipos%20dislipid%C3%AAmicos%20e%20disglic%C3%AAmicos16.. Acesso em: 21 abr. 2023.

GARCÍA-GUTIÉRREZ, M. S. et al.Cannabidiol: a potential new alternative for the treatment of anxiety, depression, and psychotic disorders. **Biomolecules**, v. 10, n. 11, p. 1575, nov. 2020. DOI: 10.3390/biom10111575. Disponível em: https://www.mdpi.com/2218-273X/10/11/1575. Acesso em: 30 mar. 2023.

GUNDERSEN, P. O. M. et al. Screening: quantification and confirmation of synthetic cannabinoid metabolites in urine by UHPLC-QTOF-MS. **Drug Testing and Analysis**, v. 11, n. 1, p. 51-67, jan. 2019. DOI: 10.1002/dta.2464. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29996011/. Acesso em: 30 mar. 2023.

HUSSEN, A. A. High-Performance Liquid Chromatography (HPLC): a review. **Annals of Advances in Chemistry**, v. 6, n. 1, p. 10-20, jun. 2022. DOI: 10.29328/journal.aac.1001026. Disponível em: https://www.advancechemjournal.com/articles/aac-aid1026.pdf. Acesso em: 25 maio. 2023.

JAMES, A.; JAMES, C.; THWAITES, T. The brain effects of cannabis in healthy adolescents and in adolescents with schizophrenia: a systematic review. **Psychiatry Research**, v. 214, n. 3, p. 181-189, dez. 2013. DOI: 10.1016/j.pscychresns.2013.07.012. Disponível em: https://europepmc.org/article/med/24139960. Acesso em: 25 maio. 2023.

KHALID, S. et al. Medicinal Applications of Cannabinoids Extracted from Cannabis sativa (L.): a new route in the fight against covid-19? **Current Pharmaceutical Design**, v. 27, n. 13, p. 1564-1578, 2021. DOI: 10.2174/1381612826666201202125807. Disponível em: https://www.eurekaselect.com/article/112001. Acesso em: 25 maio. 2023.

LA MAIDA, N. et al. Determination of the Synthetic Cannabinoids JWH-122, JWH-210, UR-144 in Oral Fluid of Consumers by GC-MS and Quantification of Parent Compounds and Metabolites by UHPLC-MS/MS. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 24, p. 9414, dez. 2020. DOI: 10.3390/ijms21249414.

Disponível em: https://www.mdpi.com/1422-0067/21/24/9414. Acesso em: 25 maio. 2023.

LANÇAS, F. M. et al. A Cromatografia Líquida Moderna e a Espectrometria de Massas: finalmente “compatíveis”. **Scientia Chromatographica**, v. 1, n. 2, p. 35-61, 2009. DOI: 10.4322/sc.2013.005. Disponível em: https://doi.editoracubo.com.br/10.4322/sc.2013.005. Acesso em: 27 abr. 2023.

LEGARE, C. A. et al. Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. **Pharmacology**, v. 107, n. 3-4, p. 131-149, 2022. DOI: 10.1159/000521683. Disponível em: https://karger.com/pha/article/107/3-4/131/821186/Therapeutic-Potential-of-Cannabis-Cannabidiol-and. Acesso em: 30 mar. 2023.

LIU, C. M. et al. Identification and quantification of 10 indole/indazole carboxamide synthetic cannabinoids in 36 herbal blends by gas chromatography‐mass spectrometry and nuclear magnetic resonance spectroscopy. **Journal of Forensic Sciences**, v. 66, n. 6, p. 2156-2166, nov. 2021. DOI: 10.1111/1556-4029.14873. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1556-4029.14873. Acesso em: 30 mar. 2023.

LIU, M. et al. Discriminação de compostos estruturalmente semelhantes usando espectrometria de massa-cromatografia gasosa combinada com algoritmos de aprendizado de máquina. Talanta, v. 237, p. 122952, 2022. Disponível em: . Acesso em: 11 abr. 2023.

LIU, Y. et al. Cannabis sativa bioactive compounds and their extraction, separation, purification, and identification technologies: An updated review. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 149, 116554, 2022. ISSN 0165-9936. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.trac.2022.116554. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165993622000371. Acesso em: 11 abr. 2023.

LU, H. C.; MACKIE, K. Review of the Endocannabinoid System. **Biological Psychiatry:** Cognitive Neuroscience and Neuroimaging, v. 6, n. 6, p. 607-615, jun. 2021. DOI: 10.1016/j.bpsc.2020.07.016. Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2451902220302068?via%3Dihub. Acesso em: 11 abr. 2023.

MCCAIN, K. R. et al.Impaired Driving Associated with the Synthetic Cannabinoid 5F-ADB. **Journal of Forensic Science and Criminology,** v. 6, n. 1, p. 10, ago. 2018. DOI: 10.15744/2348-9804.6.105. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6448789/. Acesso em: 11 abr. 2023.

MALDANER, L.; JARDIM, I. C. S. F. O estado da arte da cromatografia líquida de ultra eficiência. **Química Nova**, v. 32, p. 214-222, 2009. DOI: 10.1590/S0100-40422009000100036. Disponível em: https://www.scielo.br/j/qn/a/M55tSN7MpjG5ztYGZjT4Rcm/?lang=pt. Acesso em: 11 abr. 2023.

MANZANARES, J. et al. Role of the endocannabinoid system in drug addiction. **Biochemical Pharmacology**, v. 157, p. 108-121, nov. 2018. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.09.013. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006295218303952?via%3Dihub. Acesso em: 27 abr. 2023.

MARGINEAN, I. et al. The role of ultra high performance liquid chromatography with time of flight detection for the identification of synthetic cannabinoids in seized drugs. **Forensic Science International**, v. 249, p. 83-91, abr. 2015. DOI: 10.1016/j.forsciint.2015.01.013. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0379073815000274?via%3Dihub. Acesso em: 27 abr. 2023.

MEDEIROS, F. C. et al. Uso medicinal da Cannabis sativa (Cannabaceae) como alternativa no tratamento da epilepsia. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 6, p. 41510-41523, 2020. DOI: 10.34117/bjdv6n6-623. Disponível em: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/12347#:~:text=H%C3%A1%20relatos%20da%20utiliza%C3%A7%C3%A3o%20da,de%20dores%20e%20espasmos%20musculares.. Acesso em: 19 mar. 2023.

MICALIZZI, G. et al. *Cannabis Sativa L.*: a comprehensive review on the analytical methodologies for cannabinoids and terpenes characterization. **Journal of Chromatography A**, v. 1637, p. 461864, jan. 2021. DOI:

10.1016/j.chroma.2020.461864. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021967320311389?via%3Dihub. Acesso em: 19 mar. 2023.

MÜCKE, M. et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 3, p. CD012182, mar. 2018. DOI: 10.1002/14651858.CD012182.pub2. Disponível em: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012182.pub2/full. Acesso em: 27 abr. 2023.

NASCIMENTO, R. F. et al. Cromatografia gasosa: aspectos teóricos e práticos. Fortaleza: Imprensa Universitária, 2018. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/39260. Acesso em: 05 maio 2023. Disponível em: . Acesso em: 19 mar. 2023.

PACHER, P. et al. Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly. **Nature Reviews Cardiology**, v. 15, n. 3, p. 151-166, mar. 2018. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.130. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nrcardio.2017.130. Acesso em: 27 abr. 2023.

PASIN, D. et al. Identification of the synthetic cannabinoid‐type new psychoactive substance, CH‐PIACA, in seized material. **Drug Testing and Analysis**, v. 14, n. 9, p. 1645-1651, set. 2022. DOI: 10.1002/dta.3333. Disponível em: . Acesso em: 19 mar. 2023.

PELLEGRINI, M. et al. UHPLC-HRMS and GC-MS Screening of a Selection of Synthetic Cannabinoids and Metabolites in Urine of Consumers. **Medicina** (Kaunas), v. 56, n. 8, p. 408, ago. 2020. DOI: 10.3390/medicina56080408. Disponível em: https://www.mdpi.com/1648-9144/56/8/408. Acesso em: 27 abr. 2023.

PENTEADO, J. C. P.; MAGALHÃES, D.; MASINI, J. C. Experimento didático sobre cromatografia gasosa: uma abordagem analítica e ambiental. **Química Nova**, v. 31, p. 2190-2193, 2008. DOI: 10.1590/S0100-40422008000800047. Disponível em: https://www.scielo.br/j/qn/a/q8YLSmjKpcvVhrgDDbCZKrB/?lang=pt. Acesso em: 19 mar. de 2023 .

PISANTI, S.; BIFULCO, M. Medical Cannabis: a plurimillennial history of an evergreen. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 6, p. 8342-8351, jun. 2019. DOI: 10.1002/jcp.27725. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.27725. Acesso em: 27 abr. 2023.

PULVER, B. et al. Dataset allowing for the identification of three new synthetic cannabimimetics featuring a norbornyl methyl side chain by spectrometric and spectroscopic techniques. **Data in Brief**, v. 39, p. 107628, nov. 2021. DOI: 10.1016/j.dib.2021.107628. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352340921009033. Acesso em: 27 abr. 2023.

SALERNO, T. M. G. et al. Gas Chromatography-Fourier Transform Infrared Spectroscopy for Unambiguous Determination of Illicit Drugs: A Proof of Concept. **Frontiers in Chemistry**, v. 8, p. 624, jul. 2020. DOI: 10.3389/fchem.2020.00624. Disponível em: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fchem.2020.00624/full. Acesso em: 27 abr. 2023.

SCHEIDWEILER, K. B.; HUESTIS, M. A. QSimultaneous quantification of 20 synthetic cannabinoids and 21 metabolites, and semi-quantification of 12 alkyl hydroxy metabolites in human urine by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1327, p. 105-117, jan. 2014. DOI: 10.1016/j.chroma.2013.12.067. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021967313019687?via%3Dihub. Acesso em: 27 abr. 2023.

SMOLIANITSKI-FABIAN, E. et al. Discrimination between closely related synthetic cannabinoids by GC–Cold–EI–MS. **Drug Testing and Analysis**, v. 10, n. 3, p. 474-487. DOI: 10.1002/dta.2247. Disponível em: https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dta.2247. Acesso em: 19 mar. 2023.

SPINELLA, T. C. et al. Evaluating cannabidiol (CBD) expectancy effects on acute stress and anxiety in healthy adults: a randomized crossover study. **Psychopharmacology** (Berl), v. 238, n. 7, p. 1965-1977, jul. 2021. DOI: 10.1007/s00213-021-05823-w. Disponível em:

https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-021-05823-w. Acesso em: 27 abr. 2023.

SISCO, E. et al. A framework for the development of targeted gas chromatography mass spectrometry (GC‐MS) methods: synthetic cannabinoids. **Journal of Forensic Sciences**, v. 66, n. 5, p. 1908-1918, set. 2021. DOI: 10.1111/1556-4029.14775. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1556-4029.14775. Acesso em: 19 mar. 2023 .

THEUNISSEN, E. L. et al. Psychotomimetic symptoms after a moderate dose of synthetic cannabinoid (JWH-018): implications for psychosis. **Psychopharmacology** (Berl), v. 239, n. 5, p. 1251-1261, maio 2022. DOI: 10.1007/s00213-021-05768-0. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-021-05768-0. Acesso em: 19 mar. 2023.

TOKARCZYK, B. et al. Fatal intoxication with new synthetic cannabinoids 5F-MDMB-PICA and 4F-MDMB-BINACA-parent compounds and metabolite identification in blood, urine and cerebrospinal fluid. **Forensic Science, Medicine, and Pathology**, v. 18, n. 4, p. 393-402, dez. 2022. DOI: 10.1007/s12024-022-00492-3. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9194349/. Acesso em: 19 mar. 2023.

TSOCHATZIS, E. D. et al. Identification and Analytical Characterization of a Novel Synthetic Cannabinoid-Type Substance in Herbal Material in Europe. **Molecules**, v. 26, n. 4, p. 793, fev. 2021. DOI: 10.3390/molecules26040793. Disponível em: https://www.mdpi.com/1420-3049/26/4/793. Acesso em: 19 mar. 2023.

URITS, I. et al. Adverse Effects of Recreational and Medical Cannabis. **The Ochsner Journal**, v. 21, n. 1, p. 94-109, jan. 2021. PMID: 33897066. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8063125/. Acesso em: 19 mar. 2023.

VUČINIĆ, S. et al. Clinical and analytical experience of the National Poison Control Centre with synthetic cannabinoids. **Archives Of Industrial Hygiene And Toxicology**, v. 69, n. 2, p. 178-185, jun. 2018. DOI: 10.2478/aiht-2018-69-3096. Disponível em: https://sciendo.com/it/article/10.2478/aiht-2018-69-3096. Acesso em: 19 mar. 2023.

ZOU, S.; KUMAR, U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: signaling and function in the central nervous system. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 3, p. 833, mar. 2018. DOI: 10.3390/ijms19030833. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5877694/. Acesso em: 19 mar. 2023.

WALSH, K. B. et al. Minor Cannabinoids: Biosynthesis, Molecular Pharmacology, and Potential Therapeutic Uses. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. 777804, nov. 2021. Disponível em: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.777804/full. DOI: 10.3389/fphar.2021.777804. Acesso em: 19 mar. 2023.

WILKINSON, S. T. Medical and recreational marijuana: commentary and review of the literature. **Missouri Medicine**, v. 110, n. 6, p. 524-528, nov./dez. 2013. PMID: 24564006; PMCID: PMC6179811. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6179811/. Acesso em: 19 mar. 2023.