

DETECÇÃO DE CANABINOIDE SINTÉTICO NA AUSÊNCIA DE PADRÃO UTILIZANDO TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS E ESPECTROMÉTRICAS: UM RELATO DE CASO

DETECTION OF SYNTHETIC CANNABINOID IN THE ABSENCE OF STANDARD USING SPECTROSCOPIC AND SPECTROMETRIC TECHNIQUES: A CASE REPORT

JULIO DE CARVALHO PONCE¹, LUIZ FERREIRA NEVES JÚNIOR², GRAZIELA COSTA BÓSIÓ MARIÛBA³, MARCOS FERNANDO FRANCO⁴

RESUMO

A detecção de canabinoides sintéticos representa um enorme desafio para a Toxicologia Forense, pela grande variedade de estruturas, pela dificuldade de obtenção de padrões analíticos e pela necessidade de constante atualização de metodologia e bibliotecas espectrais. No entanto, a combinação de técnicas espectroscópicas e espectrométricas permite, respeitando recomendações de qualidade internacionais, obter resultado analítico que possibilita estabelecer a presença de substâncias dessa classe farmacêutica. O objetivo do presente estudo é apresentar um relato de caso de um selo que deu entrada no Núcleo de Exames de Entorpecentes da Superintendência da Polícia Técnico-Científica do Estado de São Paulo. Para tanto foi feita a extração do material suspeito com metanol e aplicação de cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas, com análise concomitante pela técnica de Espectroscopia na região do Infravermelho com Transformada de *Fourier*. A análise por Espectrometria de Massa, após separação por cromatografia gasosas, e por Espectroscopia na região do Infravermelho com Transformada de *Fourier* permitiu a identificação da substância 5F-MDMB-PICA, com boa porcentagem de *match* em ambas as técnicas. A utilização da combinação de técnicas espectroscópicas e espectrométricas, aliadas a técnicas de separação, é ferramenta suficiente para a detecção, dentro de padrões internacionais, de substâncias proscritas pertencentes ao grupo dos canabinoides sintéticos.

Palavras-chave: Polícia Técnico-Científica; toxicologia forense; canabinoides sintéticos.

1 Doutor em Medicina Preventiva pela Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brasil. Mestre em Ciências (Fisiopatologia Experimental) pela Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brasil. Bacharel em Ciências Moleculares pela Universidade de São Paulo (USP) e em Farmácia - Bioquímica pela Universidade de São Paulo (USP). Perito Criminal da Superintendência da Polícia Técnico-Científica do Governo do Estado de São Paulo, São Paulo, Brasil. Membro do Núcleo de Exames de Entorpecentes do Centro de Exames, Análises e Pesquisas do Instituto de Criminalística da Polícia Técnico-Científica do Estado de São Paulo. *Lattes:* <http://lattes.cnpq.br/9280559331498019>; *e-mail:* julio.jcp@policiacientifica.sp.gov.br, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0688-6418>

2 Mestre em Físico-Química Tecnológica pela Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR), São Paulo, Brasil. Graduado em Química Tecnológica pela Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR), São Paulo, Brasil. Perito Criminal da Superintendência da Polícia Técnico-Científica do Governo do Estado de São Paulo, São Paulo, Brasil. Membro do Núcleo de Exames de Entorpecentes do Centro de Exames, Análises e Pesquisas do Instituto de Criminalística da Polícia Técnico-Científica do Estado de São Paulo. *Lattes:* <http://lattes.cnpq.br/2148309109174173>; *e-mail:* luiz.lfnj@policiacientifica.sp.gov.br, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3351-5006>

3 Mestra em Toxicologia e Análises Toxicológicas pela Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brasil. Graduada em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, Brasil. Professora na Faculdade Sudoeste Paulista (FSP), São Paulo, Brasil. Membro do Núcleo de Exames de Entorpecentes do Centro de Exames, Análises e Pesquisas do Instituto de Criminalística da Polícia Técnico-Científica do Estado de São Paulo. *Lattes:* <http://lattes.cnpq.br/9001934337672420>; *e-mail:* grazielgcbm@policiacientifica.sp.gov.br, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9896-0357>

4 Mestre em Química Analítica pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), São Paulo, Brasil. Graduado em Química pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), São Paulo, Brasil. Membro do Núcleo de Exames de Entorpecentes do Centro de Exames, Análises e Pesquisas do Instituto de Criminalística da Polícia Técnico-Científica do Estado de São Paulo. *Lattes:* <http://lattes.cnpq.br/9775060299068921>; *e-mail:* marcos.mff@policiacientifica.sp.gov.br, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9850-6848>

ABSTRACT

The detection of synthetic cannabinoids represents a huge challenge for Forensic Toxicology, due to the great variety of structures, the difficulty in obtaining analytical standards and the need for constant updating of methodology and spectral libraries. However, the combination of spectroscopic and spectrometric techniques allows, respecting international quality recommendations, the obtention of an analytical result that makes it possible to establish the presence of substances of this pharmaceutical class. The purpose of this study is to present a case report of a stamp that was sent to the Narcotics Examination Center of the Superintendence of the Technical and Scientific Police of the State of São Paulo for analysis. For this purpose, the suspicious material was extracted with methanol and gas chromatography coupled with mass spectrometry was applied, with concomitant analysis by the Spectroscopy technique in the Infrared region with Fourier Transform. The analysis by Mass Spectrometry, after separation by gas chromatography, and by Spectroscopy in the Infrared region with Fourier Transform allowed the identification of the substance 5F-MDMB-PICA, with a good match percentage in both techniques. The use of a combination of spectroscopic and spectrometric techniques, combined with separation techniques, are sufficient tools for the detection, within international standards, of proscribed substances belonging to the group of synthetic cannabinoids.

Keywords: Technical-Scientific Police; forensic toxicology; synthetic cannabinoids.

DATA DE SUBMISSÃO: 31/10/2020 - DATA DE APROVAÇÃO 20/11/2020

1 INTRODUÇÃO

A análise de substâncias proscritas é de suma importância para o enquadramento das condutas de porte e tráfico, elencadas na Lei nº 11.343/2006. No entanto, para as substâncias sintéticas há considerável obstáculo na obtenção de padrões, na caracterização molecular e no estabelecimento de métodos analíticos robustos, rápidos e adequados para a aplicação em amostras forenses de apreensão.

Nos últimos 10 anos, mais de 560 novos compostos enquadrados nessas classes de substâncias (que recebe o nome de *New Psychoactive Substances*, apesar da diversidade de classificação molecular) já foram descritos e reportados. Em face disso, a ANVISA, por meio da RDC nº 79, de 23 de maio de 2016, passou a classificar como proscritas não apenas as substâncias com estrutura molecular definida e descrita na Portaria SVS/MS nº 344 de 1998, e suas atualizações posteriores, mas também aquelas cuja classe molecular pode ser enquadrada como canabinoide sintético, feniletilamina e catinona sintética.

Dentre estas, os canabinoides sintéticos representam a maior prevalência, seja em volume de apreensão, seja em número de novas estruturas reportadas a cada ano. Estas estruturas, com grande diversidade molecular, podem ser classificadas em três grandes grupos (excluídos aqui os endocannabinoides): os dibenzopiranos, os ciclo-hexilfenóis e os aminoalquilindóis. Quando desta publicação, a última atualização da portaria da ANVISA, através da RDC nº 404/2020, trazia quatorze estruturas-base para classificação por similaridade estrutural, das quais dez são de canabinoides sintéticos.

A ausência de padrões analíticos primários e o custo elevado daqueles disponíveis tornam a detecção desse tipo de substância um desafio analítico para os laboratórios de análises de entorpecentes. Há a possibilidade de utilização de técnicas de caráter absoluto, como a Ressonância Magnética Nuclear, mas, para essas, é necessário ter amostras com maior grau de pureza, ou obtê-las através de etapas de extração, separação e purificação do material obtido. De forma geral, a utilização das técnicas de GC/MS e FTIR precedem a caracterização molecular absoluta por meio de Ressonância Magnética Nuclear podendo, desde que dentro de padrões internacionais de qualidade, ser usadas para estabelecer a presença de substâncias proscritas.

Dessa forma, vislumbram-se possibilidades de detecção por meio de duas técnicas classificadas como de categoria A, segundo a *Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs* (SWGDRUG): a Espectrometria de Massas e a Espectroscopia na Região do Infravermelho.

A técnica de Espectrometria de Massas, considerada por muitos o “padrão-ouro” em análises forenses, permite a comparação de um espectro resultante da passagem do analito pelo detector com bibliotecas de bases de dados. De forma resumida, os componentes de uma mistura, após passagem por uma coluna de separação cromatográfica, são submetidos a um detector sob vácuo e bombardeados por elétrons a 70 eV. Com isto, o analito é ionizado e absorve essa energia, que é dissipada com a clivagem de ligações químicas, gerando fragmentos de massa carga característicos. Esses fragmentos são selecionados por um filtro de massas, gerando um espectro de abundância relativa que permite comparação com um espectro registrado anteriormente.

As técnicas de espectroscopia na região do Infravermelho com Transformada de *Fourier* ou FTIR (do inglês *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*), como em outras técnicas espectroscópicas, consistem na interação entre a radiação de determinada faixa do espectro eletromagnético, neste caso a região do infravermelho e a amostra analisada, fornecendo assim informações a respeito desta.

A região do infravermelho compreende a parte do espectro eletromagnético entre as regiões do visível e das micro-ondas. A porção do espectro do Infravermelho próxima ao espectro de micro-ondas é conhecida como *Far-Infrared* ou Infravermelho Distante, ocupando a faixa entre 700-200 cm^{-1} , enquanto a região próxima ao espectro do visível recebe a denominação *Near-Infrared* ou Infravermelho Próximo, abrangendo a faixa entre 14290-4000 cm^{-1} . Entre essas duas regiões supracitadas, ou seja, entre 4000-700 cm^{-1} , tem-se a região do infravermelho médio, uma região espectral de extremo interesse do ponto de vista da caracterização de espécies químicas orgânicas.

Segundo Silverstein *et al.* e Paiva *et al.*, como a radiação na região do infravermelho médio abrange a faixa das frequências vibracionais de flexão e de estiramento de ligações covalentes, estas são absorvidas por espécies orgânicas e têm suas frequências convertidas em energia vibracional, de acordo com a Equação 1.

$$E=h\nu \text{ (Eq. 1)}$$

Onde: E é a Energia (J);

h é a constante de *Planck* ($6,626 \times 10^{-34}$ J.s)

v é a frequência da radiação (s^{-1})

Como a energia vibracional é quantizada, espera-se a absorção de uma frequência específica para cada processo vibracional. Este processo complexo depende não só de fatores que afetam o tipo de ligação química, como a massa relativa dos átomos envolvidos, as constantes de força das ligações e a disposição tridimensional dos átomos, mas também de ambientes químicos diferentes, ou seja, apesar de espécies químicas apresentarem as mesmas ligações químicas, em nenhuma hipótese elas apresentarão o mesmo espectro de infravermelho. Diante disto, os espectros de FTIR são considerados o equivalente para as moléculas de uma impressão digital para humanos.

Neste presente trabalho, devido à dificuldade de manuseio do material analisado, foi utilizado o método de Reflectância Total Atenuada ou *Attenuated Total Reflection* (ATR). Embora os espectros de reflexão na região do infravermelho médio não sejam idênticos aos de absorção, são semelhantes na aparência geral e fornecem a mesma informação.

Dessa forma, o presente artigo tem como objetivo demonstrar, através de um caso real, a possibilidade de detecção e confirmação, dentro de parâmetros de qualidade internacional, de novos canabinoides sintéticos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Amostra de substância suspeita de ser entorpecente – selo (*blotter paper*)-recebida no Núcleo de Exames de Entorpecentes do Instituto de Criminalística da Superintendência da Polícia Técnico-Científica do Estado de São Paulo, para execução de análises rotineiras e confecção do laudo.

A amostra foi pesada em balança analítica de precisão (0,1 g) com adição de 2ml de metanol grau HPLC (*MerckKGAA, Darmstadt*) e agitada por 15 minutos em agitador rotativo a 37°C.

O sobrenadante foi aplicado diretamente em um aparelho de *Fourier Transform Infra Red* (FTIR) modelo *AgilentCary 630*, com módulo de aquecimento *Microm ATRTM Czitek* a 60°C, no modo de Absorbância, com faixa de leitura de 4000-650 cm^{-1} , 64 leituras por amostra, Resolução 8, Apodização *Happ-Genzel*, e *Zero FillFactor* de 2, com o *software Micro-Lab Expert v.1.0.0.7 (Agilent Technologies, Inc)*. As comparações de espectro com as bibliotecas espectrais foram feitas utilizando o *software KnowItAll 2018 (Know It All © Informatics System; Bio-Rad Laboratories, Inc)*.

O sobrenadante foi aliqotado também para injeção no cromatógrafo a gás. Foi utilizado um Cromatógrafo gasoso *Agilent 8890*, Espectrômetro de Massas *Agilent 5977B*, Amostrador automático combinado *PAL RTC 120*, com coluna *DB-5-MS*, 30 m x 0,25 mm x 0,25 mm e as seguintes condições cromatográficas: temperatura do Injetor: 280°C; temperatura da linha de transferência: 280°C; temperatura da fonte de íons: 230°C; temperatura do quadrupolo: 150°C; temperatura da coluna: 150°C por 2 minutos, aquecimento linear a 40°C/minuto até 315°C, manutenção de temperatura por 4,87 minutos; tempo total de corrida: 10,99 minutos; fluxo do gás de arraste (He): 1,2 ml/minuto; Razão de divisão da amostra (*split*): 1:50; purga do septo: 3,0 ml/minuto; *gas saver*: ativado em 2 minutos (15 ml/minutos); aquisição: em modo *fullscan* de 40 a 550 u.m.a. com *solvent delay* em

1,5 minuto; volume de injeção: 1 µL. Os cromatogramas resultantes foram obtidos pelo software *Agilent Mass Hunter Workstation – CG/MS Data Acquisition v.10.0.368, 2019 (Agilent Technologies Inc)*, conferidos pelo software *Enhanced Chemstation – MSD Chemstation- F01.03.235 (Agilent Technologies Inc)* e analisados no software de deconvolução e comparação com bibliotecas espectrais *Mass Hunter Unknowns Analysis v.10.0 (Agilent Technologies Inc)*.

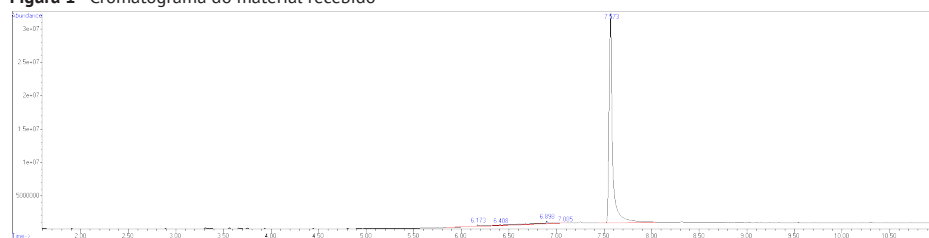
3 RESULTADOS

A amostra deu entrada em ocorrência relacionada com porte de um único tipo de entorpecente. Foi encaminhada ao Núcleo, seguindo os preceitos legais e o regramento de recepção de materiais e garantia de cadeia de custódia, cerca de 1,6 grama de papel de cor preta.

O material foi submetido ao procedimento de extração descrito na seção de materiais e métodos, resultando em extrato alcoólico de coloração similar à dos papéis, porém translúcido.

Ato contínuo, o material foi submetido à análise por Cromatografia a Gás acoplada a espectrometria de massa, resultando no cromatograma da Figura 1. O analito de interesse teve tempo de retenção de 7,573 minutos. Após integração, observou-se que o pico do analito representava 93,6% da área total do cromatograma apresentado na Figura 1.

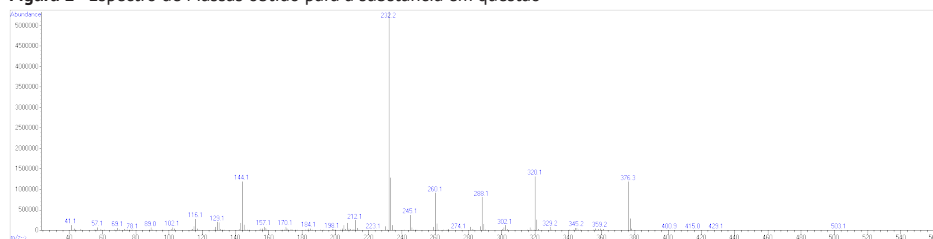
Figura 1 - Cromatograma do material recebido



Fonte: Elaborado pelos autores (2020).

A análise deste pico, com o software de deconvolução *MassHunter*, indicou compatibilidade (*match*) de 93,0% na biblioteca espectral *SWGDRUG3.7*, e de O espectro de massas resultante encontra-se na Figura 2.

Figura 2 - Espectro de Massas obtido para a substância em questão



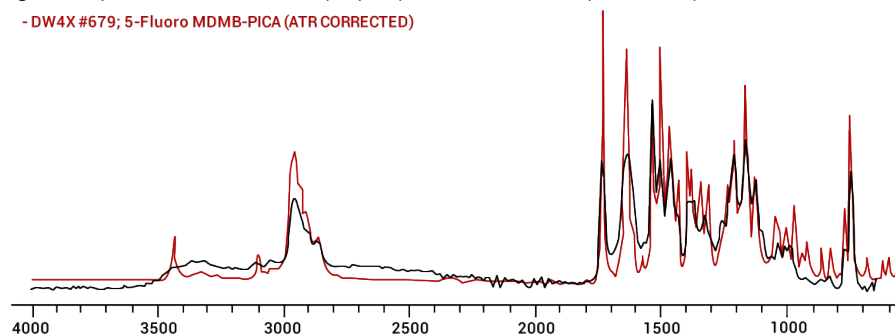
Fonte: Elaborado pelos autores (2020).

A análise do espectro obtido no FTIR indicou *match* de 87,98% em comparação com o espectro de 5-Fluoro-MDMB-PICA, em comparação com a biblioteca DW4X, mostrada na Figura 3.

A comparação entre os espectrogramas de FTIR da amostra questionada e o da substância 5-Fluoro-MDMB-PICA presente no banco de dados DW4X foi realizada com ajuda do *software Know It All 2018* e é apresentada na Figura 3. Nela é possível observar grande similaridade entre os espectros, o que rende uma similaridade de aproximadamente 87,98%.

Figura 3 - Espectros de FTIR da amostra (cor preta) e da biblioteca DW4X (cor vermelha)

- DW4X #679; 5-Fluoro MDMB-PICA (ATR CORRECTED)



Fonte: Elaborado pelos autores (2020).

4 DISCUSSÃO

A detecção desse tipo de substância é costumeiramente feita com a comparação utilizando padrões analíticos primários, com alto grau de pureza, mas de custo bastante elevado. Entretanto, a aplicação de duas técnicas de fundamento químico diverso permite, de forma independente, estabelecer a estrutura molecular da substância, desde que o material apreendido não seja uma mistura complexa. Em atenção ao estabelecido pelo SWGDRUG 2019, a utilização de uma técnica de categoria A, ou seja, de elucidação de estrutura molecular, em conjunto com outra técnica, permitem a identificação de substâncias. Costumeiramente, a utilização de padrões primários aplica-se, entre outras coisas, ao estabelecimento de tempo de retenção em análises de cromatografia.

As medidas de Espectroscopia de Reflectância Total Atenuada na região do Infravermelho (ATR-FTIR), foram realizadas com dois objetivos. O primeiro foi comparar o espectro de infravermelho adquirido com os presentes em bancos de dados forenses, analisando absorção por absorção, como descrito por Paiva; Lampman e Kriz (2001), a fim de encontrar espécies químicas idênticas. Enquanto o segundo objetivo foi obter o máximo de informação estrutural possível, como os tipos de ligações químicas e de grupos funcionais presentes na amostra analisada, de forma complementar às informações obtidas pela Espectrometria de Massas.

Ainda através da análise do espectro de FTIR obtido, apresentado acima na Figura 3, foram extraídas as informações estruturais inerentes à técnica empregada. As informações a respeito dos números de onda, os tipos vibracionais e os grupos funcionais são mostrados de forma resumida e sucinta na Tabela 1.

Parte da discrepância observada entre os espectros de FTIR pode ser explicada por limitações instrumentais como resolução da análise, janela espectral mais estreita para amostra analisada, 4000 e 650 cm^{-1} , quando comparada ao banco

de dados, 4000 e 400 cm^{-1} . Outros fatores que podem ser atribuídos a desconformidade observada nos espectros são a linha de base e função de apodização utilizada, resultando em *match* abaixo de 100%.

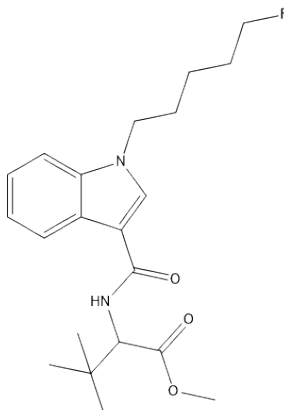
Em junho de 2020, um aparelho de Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) foi instalado no Núcleo de Exames de Entorpecentes. Essa técnica é considerada de alto poder discriminatório, classificado com Categoria A pela SWGDRUG. Em conjunto com o espectro de massas, é possível estabelecer a identificação de algumas substâncias sintéticas, mesmo na ausência de padrão.

Tabela 1 - Resumo dos números de onda, tipos vibracionais e grupos funcionais referentes aos grupos observados no espectro de ATR-FTIR apresentado na Figura 3

Nº de Onda/ cm^{-1}	Tipos vibracionais	Grupos funcionais
3500 – 3300	Estiramento	N-H
3450	Estiramento (Absorvidas)	O-H de H ₂ O
2970 – 2850	Estiramento	C-H
1750	Estiramento	C=O
1680 – 1630	Estiramento	C=C
1600 – 1500		C=C (Anéis aromáticos)
1470 – 1340	Deformação Angular	C-H
1470 – 1260	Deformação Angular	O-H
1360 – 1180	Estiramento	C-N
1300 – 1050	Estiramento	C-O
1400 – 1000		C-F
900 – 700	"Balanço"	N-H
800 – 700	"Balanço"	C-H

Fonte: Elaborado pelos autores (2020).

Figura 4 - Estrutura molecular da 5-Fluoro-MDMB-PICA



Fonte: Elaborado pelos autores (2020).

A substância detectada, a 5-Fluoro-MDMB-PICA mostrada na Figura 4, ou metil(2S)-2-[[1-fluoropentil)-1H-indole-3-carbonil]amino}-3,3-dimetilbutanoato, recebe este nome por ter em sua estrutura um grupo 5-fluoropentil (**5-fluoro**), um grupo metil e um grupo dimetilbutanoato (**MDMB**) e ser um grupo pentil -indol -carbonilamino (**PICA**). Tal estrutura encontra-se, na data da submissão deste artigo, elencada nominalmente dentro do capítulo de classificação estrutural da Portaria SVS/MS nº 344/1998, atualizada pela RDC nº 473/2021, em sua lista F2 (substâncias proscritas), classificação estrutural b (canabinoides sintéticos), 6 (estruturas 1H-indol-3-carboxamida) e estrutura 9.

De posse da estrutura deste canabinoide sintético, e para elucidar o espectro de massas resultantes das análises, de forma independente da comparação com bibliotecas de registro de espectros, procedeu-se à determinação da estrutura dos fragmentos majoritários, com as seguintes ionizações e fragmentações propostas. Optamos por avaliar a formação dos íons majoritários (em ordem decrescente de abundância): 232, 320, 376, 144, 260 e 288.

Figura 5 – Formação dos fragmentos de relação massa/carga 232 e 144 após perda de ^1H da carbonila

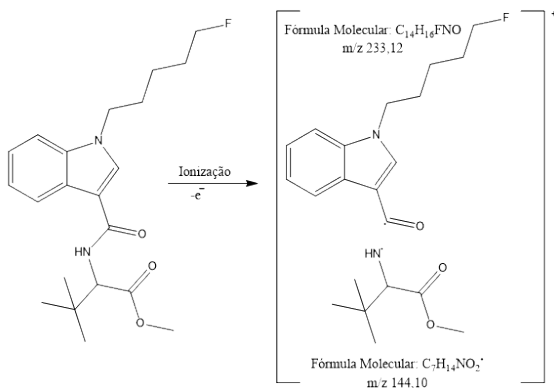


Figura 6 – Formação dos fragmentos de relação massa/carga 320 e 58

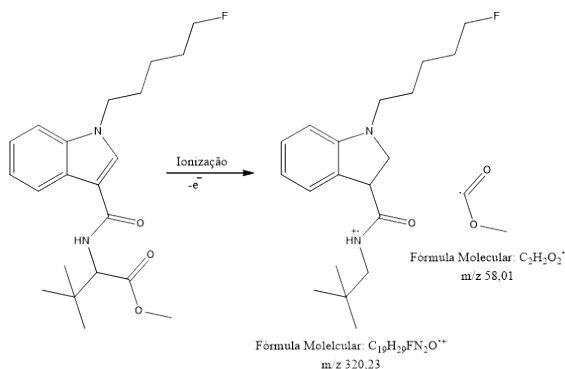
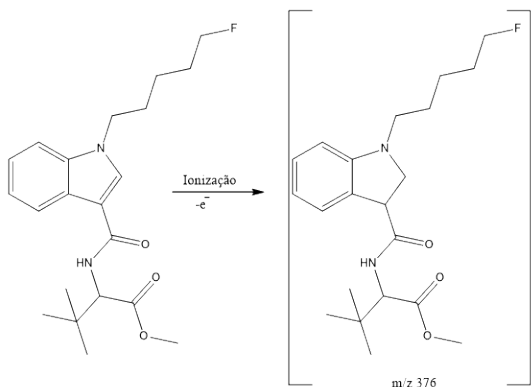
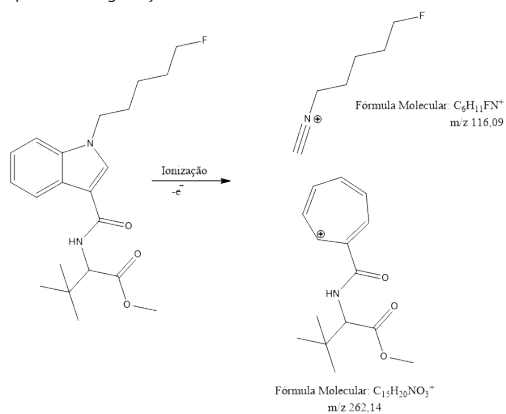


Figura 7 - Formação do ion molecular de relação massa/carga 376



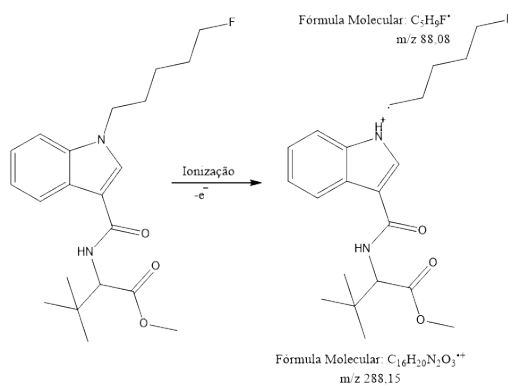
Fonte: Elaborado pelos autores (2020).

Figura 8 - Formação dos fragmentos de relação massa/carga 260 e 116 após desidrogenação



Fonte: Elaborado pelos autores (2020).

Figura 9 - Formação dos fragmentos de relação massa/carga 288 e 88



Fonte: Elaborado pelos autores (2020).

Os dados analíticos aqui apresentados foram corroborados também pela descrição de casos apreendidos na Bélgica, com resultados compatíveis para as análises de CG/MS. Aquele estudo, no entanto, utilizou Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear, RMN, uma técnica de caráter absoluto (RISSEEUW, 2017).

Os canabinoides sintéticos representam riscos consideráveis à saúde, em especial, por sua maior afinidade pelos receptores CB1 (CASTANETO, 2014). Em específico, o 5F-MDMB-PICA tem uma EC50 de 27,6 nM ou 10,37 ng/ml, ou seja, pelo menos duas vezes maior do que a de THC (BANISTER et al., 2016; TRUVER et al.; YANG, et al., 2020). No entanto, a seletividade relativa deste canabinoide sintético é 16,4 (comparando afinidade por CB1 e CB2). Dessa forma, o 5F-MDMB-PICA se liga preferencialmente ao receptor responsável pelos efeitos psicoativos do tetra-hidrocanabinol (SACHDEV, 2019). Além disso, dentre 16 canabinoides sintéticos analisados, o 5F-MDMB-PICA foi o que apresentou a maior potência, sendo 380 vezes mais potente do que o Delta-9-tetra-hidrocanabinol (BANISTER et al., 2016).

A substância aqui descrita foi reportada com frequência na França e nos Estados Unidos. Para o último trimestre, nos Estados Unidos, o 5F-MDMB-PICA foi o canabinoide sintético detectado com mais frequência.

A elucidação de substâncias dessa classe é de fundamental importância. Amostras biológicas forenses de vítimas de overdose resultaram positivas para canabinoides sintéticos na Alemanha (SCHAEFER, 2013; ANGERER, 2016), na Polônia (ADAMOWICZ, 2019; 2016) e no Japão (USUI, 2018). Há também associação com mortes acidentais e com direção perigosa (SHANKS et al.; TUV, 2014; YEAKEL, LOGAN, 2013; SHANKS, BEHONIK, 2016).

Acreditamos que as técnicas aqui explicitadas, aplicadas em conjunto, permitirão a replicação da metodologia de análise na identificação de novas substâncias psicoativas, fornecendo lastro técnico para a conclusão de laudos periciais.

REFERÊNCIAS

ADAMOWICZ, P. Fatal intoxication with synthetic cannabinoid MDMB-CHMICA. **Forensic Sci. Int.**, v. 261, p. 5, 2016.

ADAMOWICZ, P.; MEISSNER, E.; MAŚLANKA, M. Fatal intoxication with new synthetic cannabinoids AMB-FUBINACA and EMB-FUBINACA. **Clinical Toxicology**, v. 57, n. 11, p. 1103-1108, 2019. ISSN 1556-3650. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1580371>. Acesso em: 12 nov. 2020.

ALVES, A. D. O.; SPANIOL, B.; LINDEN, R. Canabinoides sintéticos: drogas de abuso emergentes. **Archives of Clinical Psychiatry. (São Paulo)**, v. 39, p. 142-148, 2012. ISSN 0101-6083.

ANGERER, V. et al. Reply to 'Sudden Cardiac Death Following Use of the Synthetic Cannabinoid MDMB-CHMICA'. **J. Anal. Toxicol.**, v. 40, p. 240, 2016.

ANVISA. **Resolução - RDC 79, de 23 de maio de 2016**. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da **Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e dá outras providências**.

ARANTES, L. C.; JÚNIOR, E. F.; DE SOUZA, L. F. *et al.* 25I-NBOH: a new potent serotonin 5-HT_{2A} receptor agonist identified in blotter paper seizures in Brazil. **Forensic Toxicol**, v. 35, p. 408–414, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11419-017-0357-x>. Acesso em: 12 nov. 2020.

BANISTER, S. D. *et al.* Pharmacology of Valinate and tert-Leucinate Synthetic Cannabinoids 5F-AMBICA, 5F-AMB, 5F-ADB, AMB-FUBINACA, MDMB-FUBINACA, MDMB-CHMICA, and Their Analogues. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 7, n. 9, p. 1241-1254, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.6b00137>. Acesso em: 12 nov. 2020.

BRASIL. **Lei 11.343 de 23 de agosto de 2006**. Disponível em: www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2006/lei/l11343.htm#:~:text=Art.%201%C2%BA%20Esta%20Lei%20institui,de%20drogas%20e%20define%20crimes. Acesso em: 12 nov. 2020.

CASTANETO, M. S. *et al.* Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. **Drug Alcohol Depend.**, v. 144, p. 12, 2014.

EMCDDA. **EU Early Warning System on NPS**.

PAIVA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. **Introduction to spectroscopy**. 3. ed. Estados Unidos: Brook/Cole Thomson Learning, 2001.

PELIÇÃO, F. S. *et al.* **Química Forense Experimental**. São Paulo: Cengage Learning, 2015.

RISSEEUW, M. D. P. *et al.* Identification of a new tert-leucinate class synthetic cannabinoid in powder and “spice-like” herbal incenses: Methyl 2-[[1-(5-fluoropentyl)indole-3-carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-butanoate (5F-MDMB-PICA). **Forensic Science International**, v. 273, p. 45-52, 2017. ISSN 0379-0738. Disponível em: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073817300373. Acesso em: 12 nov. 2020.

SACHDEV, S. *et al.* In vitro determination of the efficacy of illicit synthetic cannabinoids at CB₁ receptors. **British Journal of Pharmacology**, v. 176, n. 24, p. 4653-4665, 2019. ISSN 0007-1188. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bph.14829>. Acesso em: 12 nov. 2020.

SCHAEFER, N. *et al.* A fatal case involving several synthetic cannabinoids. **Toxicchem Krimthech**, n. 80 (Special Issue), 2013.

SHANKS, K. G.; CLARK, W.; BEHONICK, G. Death Associated With the Use of the Synthetic Cannabinoid ADB-FUBINACA. **Journal of analytical toxicology**, v. 40, n. 3, p. 236-239, 2016. ISSN 1945-2403 0146-4760. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26755539>. Acesso em: 12 nov. 2020

SHANKS, K. G.; BEHONICK, G. S. Death after use of the synthetic cannabinoid 5F-AMB. **Forensic Sci. Int.**, v. 262, p. 21, 2016.

Detecção de canabinoide sintético na ausência de padrão utilizando técnicas espectroscópicas e espectrométricas: um relato de caso

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**. 7. ed. New York: John Wiley & Sons Inc., 2005.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; NIEMAN, T. A. **Princípios de Análise Instrumental**. 5. ed. Porto Alegre: Bookman, 2002.

SWGDRUG. **Scientific Working Group for the analysis of seized Drugs (SWGDRUG) recommendations**. 2019.

TRUVER, M. T. *et al.* 5F-MDMB-PICA metabolite identification and cannabinoid receptor activity. n. 1942-7611 (Electronic).

TUV, S. S. *et al.* Prevalence of synthetic cannabinoids in blood samples from Norwegian drivers suspected of impaired driving during a seven weeks period. **Accid. Anal. Prev.**, v. 62, p. 26, 2014.

UNODC. **The challenge of new psychoactive substances**: A report from the Global SMART Programme. Vienna, 2013.

USUI, K. *et al.* Identification of 5-Fluoro ADB in Human Whole Blood in Four Death Cases. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 42, n. 2, p. 21-25, 2018. ISSN 0146-4760. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jat/bkx088>. Acesso em: 12 nov. 2020.

YANG, Y. *et al.* Bioactive Chemical Composition of Cannabis Extracts and Cannabinoid Receptors. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 25, n. 15, p. 3466, 2020. ISSN 1420-3049. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32751516>; www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7436063/. Acesso em: 12 nov. 2020.

YEADEL, J. K.; LOGAN, B. K. Blood Synthetic Cannabinoid Concentrations in Cases of Suspected Impaired Driving. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 37, n. 8, p. 547-551, 2013. ISSN 0146-4760. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jat/bkt065>. Acesso em 12 nov. 2020.