

# **ORIENTAÇÃO SOBRE A NOVA FORMA DE CLASSIFICAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS PROSCRITAS POR CLASSES ESTRUTURAIS DO GRUPO CANABINOIDES SINTÉTICOS**

## I. INTRODUÇÃO

Novas Substâncias Psicoativas (NSP), conforme definição adotada pelo Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC), são moléculas desenhadas especificamente para fins ilícitos e com o objetivo de evadir as medidas de controle nacional e internacionalmente aplicadas às substâncias já controladas, das quais derivam ou mimetizam os efeitos.<sup>1</sup>

O documento World Drug Report 2015 da UNODC relata o crescente avanço das NSP ao informar que, em 2014, países membros da ONU reportaram a apreensão de 450 novas substâncias psicoativas, 69 das quais foram reportadas pela primeira vez. Esse número, correspondente a um único ano, ultrapassa o número total de 234 substâncias controladas internacionalmente por força das Convenções da ONU de 1961 (Entorpecentes) e 1971 (Psicotrópicos). O relatório completo está disponível pelo link: <http://www.unodc.org/wdr2015/>.<sup>2</sup>

No mesmo sentido, estão sob monitoramento do Observatório Europeu de Monitoramento de Drogas e Toxicodependência (EMCDDA) mais de 560 NSP – dentre as quais, 100 foram reportadas pela primeira vez em 2015. O relatório europeu sobre o mercado de drogas está disponível pelo link: <http://www.emcdda.europa.eu/start/2016/drug-markets#pane0>.<sup>3</sup>

As autoridades de Governo relatam dificuldades em desenvolver capacidade nacional (regulatória, de tecnologia e de conhecimento) para serem aplicadas na identificação e proibição destas substâncias na mesma velocidade em que cresce a síntese e distribuição dessas drogas. Dessa forma, a detecção e apreensão de NSP são dificuldades para todos os países, pois o surgimento dessas substâncias ocorre em uma velocidade muito maior que a sua classificação nos instrumentos normativos proibitivos de cada país.

A maioria dos países utiliza um sistema de listagem nominal para controlar as substâncias entorpecentes ou psicotrópicas, como é o caso do Brasil. Entretanto, na tentativa de acompanhar o crescente aparecimento das novas drogas, alguns países alteraram a forma de controle, mantendo a listagem nominal de substâncias, mas introduzindo formas de classificação que utilizam abordagens mais genéricas, como a inserção de classes estruturais ou a classificação de substâncias análogas. Ao utilizar esses sistemas complementares, medidas de controle de drogas previstas no âmbito do sistema de listagem nominal são estendidas a outras substâncias (análogas) ou grupo definido de substâncias (genérico).<sup>4,5</sup>

Países como a Irlanda, o Reino Unido<sup>6</sup>, os Estados Unidos<sup>7</sup> e o Canadá<sup>8</sup> adotam a classificação de substâncias por meio do sistema genérico aliada à listagem nominal de substâncias. Nesse sistema é estabelecida uma definição química de uma família de substâncias, bem como suas possíveis substituições.

A partir da publicação da RDC nº 79, de 23 de maio de 2016 (publicada no DOU de 24/05/2016, seção 1, pág 36), que atualizou o Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, o Brasil passou a adotar o sistema genérico aliado à listagem nominal de

substâncias, seguindo a tendência mundial que visa aperfeiçoar a forma de classificação de substâncias controladas, com o objetivo de tornar mais eficiente o combate ao tráfico de drogas. A RDC nº 175, de 15 de setembro de 2017 (publicada no DOU de 19/09/2017, seção 1, pág 33) complementou esta norma, a fim de proibir drogas que ainda não estavam contempladas pelo texto inicial.

O Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998 traz as listas de substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sob controle especial. As listas são atualizadas com frequência, por meio de Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) da Anvisa. O histórico de atualizações, bem como a versão vigente, pode ser encontrado no site da Anvisa, por meio do endereço <http://portal.anvisa.gov.br/lista-de-substancias-sujeitas-a-controle-especial>.

## II. CANABINOIDES SINTÉTICOS

Os canabinoides sintéticos representam o maior grupo de compostos monitorados em nível europeu pelo sistema de alerta rápido da União Europeia sobre novas substâncias psicoativas (EMCDDA). É um grupo formado por substâncias com características estruturais que permitem a ligação a um dos receptores canabinoides CB1 e CB2, mimetizando, em graus variáveis, os efeitos do  $\Delta^9$ -THC, a principal substância ativa encontrada na maconha.<sup>9</sup>

A classificação dos canabinoides sintéticos com base nas estruturas químicas das moléculas foi sugerida por Howlett et al. e Thakur et al.<sup>10,11,12</sup> Essa classificação também é referenciada no relatório do Conselho Britânico Consultivo sobre o Abuso de Drogas (ACMD)<sup>13</sup> e em documento do UNODC<sup>14</sup>.

A Portaria nº 898, de 6 de agosto de 2015, criou o Grupo de Trabalho, no âmbito da ANVISA, com a participação do Ministério da Justiça, para otimizar a forma de classificação e controle das substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras, proscritas, demais substâncias e plantas sujeitas ao controle especial estabelecido pelo Anexo I da Portaria SVS/MS 344/98 e suas atualizações. Representam o Ministério da Justiça: a Polícia Federal (PF/MJ) e a Secretaria Nacional de Segurança Pública (SENASP/MJ).

O Grupo desenvolveu o texto aprovado pela RDC nº 79, de 23 de maio de 2016, que incluiu as classes estruturais genéricas do grupo Canabinoides Sintéticos na Lista F2 (Lista de substâncias psicotrópicas de uso proscrito no Brasil) do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/98, considerando que esta é uma estratégia importante no combate ao rápido aparecimento dessas substâncias no país.

## III. CLASSES ESTRUTURAIS PROSCRITAS, CONFORME RDC Nº 79, DE 23 DE MAIO DE 2016 (ATUALIZAÇÃO Nº 50 DA PORTARIA SVS/MS Nº 344/1998)

Com a publicação da RDC nº 79, de 23 de maio de 2016, ficam incluídas na Lista F2 da Portaria SVS/MS nº 344/1998 e, portanto, proscritas no Brasil, as substâncias canabimiméticas que se enquadrem nas classes estruturais abaixo descritas. Dessa forma, se identificadas em análise pericial, devem ser reportadas como substâncias proscritas.

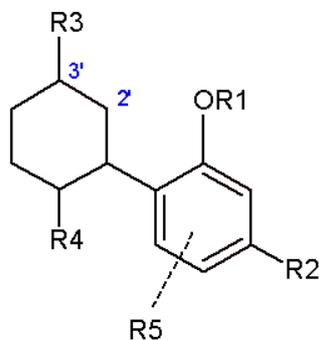
Juntamente com cada classe, são citadas referências científicas que embasam o efeito canabimimético das moléculas que se encaixam na descrição da estrutura e exemplos de substâncias que se enquadram na classificação proposta e que são reconhecidas como drogas de abuso em diversos países.

LISTA F – LISTA DAS SUBSTÂNCIAS DE USO PROSCRITO NO BRASIL (...)  
LISTA F2 – SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS

- a) SUBSTÂNCIAS (...)
- b) CLASSES ESTRUTURAIS - Ficam também sob controle desta Lista as substâncias canabimiméticas que se enquadram nas seguintes classes estruturais:

1. Qualquer substância que apresente uma estrutura 2-(ciclohexil)fenol (estrutura 1):

- 1.1 Com substituição na posição 1 do anel benzênico por um grupo (-OR1) hidroxil, alcoxi (éter) ou carboxialquil (éster);
- 1.2 Substituída na posição 5 (-R2) do anel benzênico em qualquer extensão;
- 1.3 Substituída ou não nas posições 3' (-R3) e/ou 6' (-R4) em qualquer extensão no anel ciclo-hexil;
- 1.4 Que apresente ou não uma insaturação entre as posições 2' e 3' do anel ciclohexil substituinte;
- 1.5 Substituída ou não no anel benzênico em qualquer extensão (-R5).



**Estrutura 1**

Justificativa:

Os derivados da estrutura 2-(ciclohexil) fenol ficam controlados em função da sua ação sobre os receptores canabinoides CB1 e CB2, conforme Honório e colaboradores (2006) e Howlett e colaboradores (2002), que descrevem a relação da estrutura química dos canabinoides e atividades biológicas sobre esses receptores. Além disso, a presença do sistema benzopirano é uma condição importante para a atividade biológica de ação nos receptores canabinoides CB1 e CB2, embora somente a presença deste sistema, sem outros elementos, não seja capaz de conferir atividade ao composto.<sup>11, 15</sup>

Representam exemplos de substâncias que se enquadram nessa classe estrutural os agonistas canabinoides não clássicos CP55940, CP55244 e CP47497, protótipos

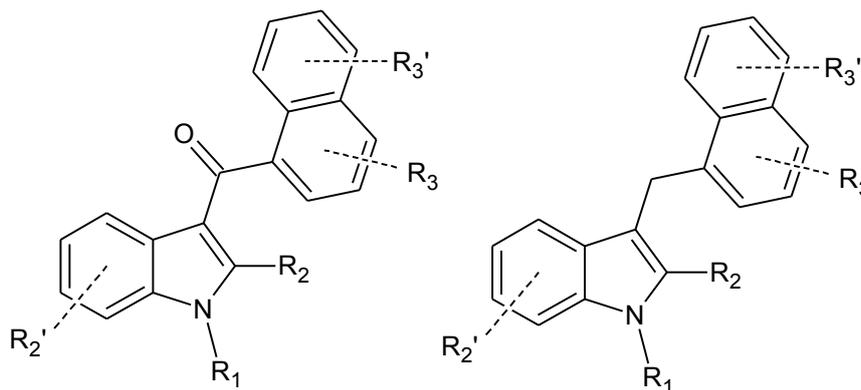
das séries AC bicíclico e ACD tricíclico (Melvin et Al. 1985; Melvin et Al. 1993), (-)-11-nor-9-carboxy-delta-9-THC, AM-2389, AM-906 e AM-4056 (HU-243).

2. Qualquer substância que apresente uma estrutura naftalen-1-il(1H-indol-3-il)metanona (estrutura 2) ou naftalen-1-il(1H-indol-3-il)metano (estrutura 3):

2.1 Substituída no átomo de nitrogênio do anel indol (-R1);

2.2 Se ou não substituído no anel indol em qualquer extensão (-R2 e -R2');

2.3 Se ou não substituído no anel naftoil ou no anel naftil em qualquer extensão (-R3 e -R3').



**Estruturas 2 e 3**

Justificativa:

Os derivados das estruturas naftalen-1-il (1H-indol-3-il)metanona e naftalen-1-il (1H-indol-3-il)metano ficam controlados em função da sua ação sobre os receptores canabinoides CB1 e CB2, conforme Huffman e colaboradores (1994 e 2003), Honório e colaboradores (2006) e Howlett e colaboradores (2002), que descrevem a relação da estrutura química dos canabinoides e atividades biológicas sobre esses receptores.<sup>11, 15, 16</sup>

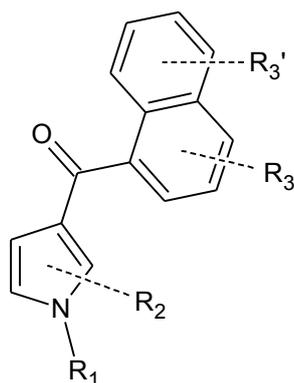
Representam exemplos de substâncias que se enquadram nessa classe estrutural os canabinoides aminoalquilindóis agonistas CB1 (AM-281 e AM-2201) e agonistas CB2 (JWH-051 e JWH-122). Para a estrutura 3-(1-naftilmetano)indol temos como exemplo o JWH-185, JWH-192, JWH-194, JWH-196, JWH-197.

3. Qualquer substância que apresente uma estrutura naftalen-1-il(1H-pirrol-3-il)metanona (estrutura 4):

3.1 Substituída no átomo de nitrogênio do anel pirrol (-R1);

3.2 Substituída ou não no anel pirrol em qualquer extensão (-R2);

3.3 Substituída ou não no anel naftoil em qualquer extensão (-R3 e -R3').



**Estrutura 4**

Justificativa:

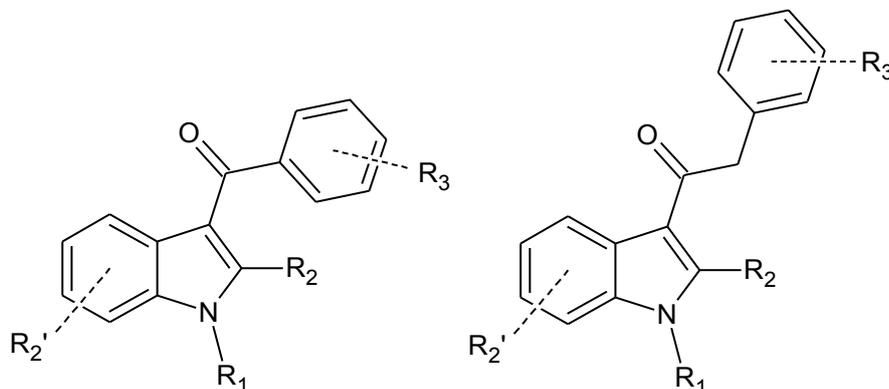
Conforme Howlett e colaboradores (2002) a atividade agonista de receptor canabinoide das substâncias com estrutura aminoalquilindol é mantida quando o substituinte aminoalquil é substituído por cadeias de N-alkil simples (Huffman et al., 1994) ou quando o núcleo de indol é substituído por um anel de pirrol (Lainton et al., 1995; Wiley et al, 1998) ou um anel de indeno (Kumar et al, 1995).<sup>11,17</sup> Um exemplo de estrutura que se enquadra nesta definição é WIN-55212-2.

4. Qualquer substância que apresente uma estrutura fenil(1H-indol-3-il)metanona (estrutura 5) ou fenil(1H-indol-3-il)etanona (estrutura 6):

4.1 Substituída no átomo de nitrogênio do anel indol (-R1);

4.2 Se ou não substituído no anel indol em qualquer extensão (-R2 e -R2');

4.3 Se ou não substituído no anel fenil em qualquer extensão (-R3).



**Estruturas 5 e 6**

Justificativa:

As substâncias fenil(1H-indol-3-il)metanona (estrutura 5) e fenil(1H-indol-3-il)etanona ficam controladas por serem uma nova classe de indóis canabimiméticos que demonstram afinidade para os receptores de canabinoides CB1 e CB2, conforme demonstram Huffman e colaboradores (2005).<sup>18</sup>

São exemplos de substâncias que se enquadram na estrutura fenil(1H-indol-3-il)metanona: AM-694, AM-2233, WIN 48,098. São exemplos de substâncias que se

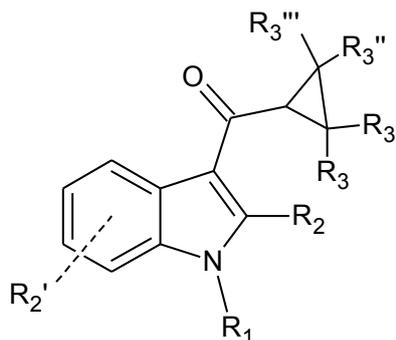
enquadram na estrutura fenil(1H-indol-3-il)etanona: JWH-250, JWH-201, JWH-203, JWH-251, JWH-302.

5. Qualquer substância que apresente uma estrutura ciclopropil(1H-indol-3-il)metanona (estrutura 7):

5.1 Substituída no átomo de nitrogênio do anel indol (-R1);

5.2 Substituída ou não no anel indol em qualquer extensão (-R2 e -R2');

5.3 Substituída ou não no anel ciclopropil em qualquer extensão (-R3).



**Estrutura 7**

Justificativa:

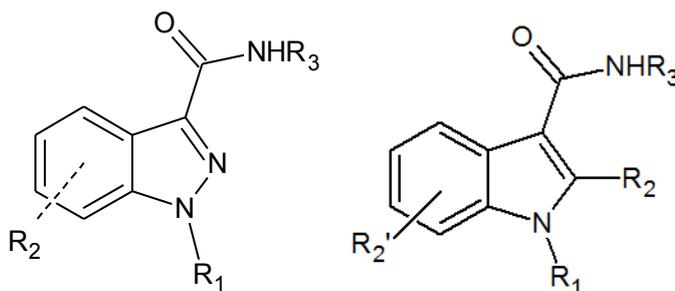
Os derivados da estrutura ciclopropil(1H-indol-3-il)metanona ficam controlados em função da sua ação sobre os receptores canabinoides CB1 e CB2, conforme Howllet e colaboradores (2002), Huffman (1994) e Raipán e colaboradores (2014), que descrevem a relação da estrutura química dos canabinoides e atividades biológicas sobre esses receptores. <sup>11, 19, 20</sup> São exemplos de substâncias que representam essa classe o UR-144 e XLR-11.

6. Qualquer substância que apresente uma estrutura 1H-indazol-3-carboxamida (estrutura 8) ou 1H-indol-3-carboxamida (estrutura 9):

6.1 Substituída no átomo de nitrogênio do anel indazol ou indol (-R1);

6.2 Substituída ou não no anel indazol (-R2) ou indol (-R2 e -R2') em qualquer extensão;

6.3 Substituída ou não no grupo carboxamida em qualquer extensão (-R3).



**Estruturas 8 e 9**

Justificativa:

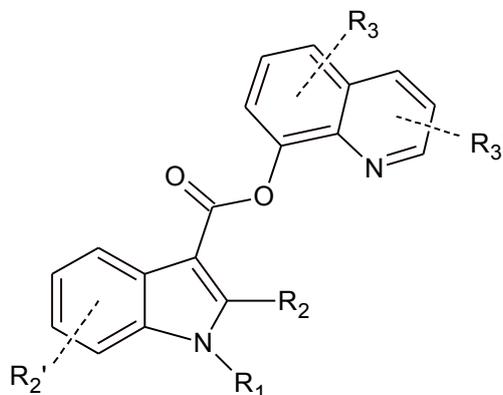
Substâncias de estrutura 1H-indol-3-carboxamida e 1H-indazol-3-carboxamida já foram identificadas em produtos ilegais e estudos demonstram seus efeitos canabimiméticos, conforme Banister e colaboradores (2013), Uchiyama e colaboradores (2013), Qian e colaboradores (2016), Mahmoud e colaboradores (2013).<sup>21, 22, 23, 24</sup> São exemplos de substâncias que apresentam tais estruturas: Apinaca, AB-Fubinaca, 5F-apinaca.

7. Qualquer substância que apresente uma estrutura quinolin-8-il 1H-indol-3-carboxilato (estrutura 10):

7.1 Substituída no átomo de nitrogênio do anel indol (-R1);

7.2 Substituída ou não no anel indol (-R2 e -R2') em qualquer extensão;

7.3 Substituída ou não no anel quinolil em qualquer extensão (-R3 e -R3').



**Estrutura 10**

Justificativa:

Substâncias de estrutura quinolin-8-il 1H-indol-3-carboxilato já foram identificadas em produtos ilegais e estudos demonstram seus efeitos canabimiméticos, conforme Uchiyama e colaboradores (2013).<sup>25</sup> São exemplos de substâncias que representam essa estrutura: PB-22 e 5F-PB22.

#### IV. SUBSTÂNCIAS EXCLUÍDAS DO CONTROLE DA LISTA F2, A PARTIR DA RDC Nº 175/2017

Conforme determina o adendo 1.1 da Lista F2 (abaixo transcrito), o controle imposto às substâncias é estendido a seus sais e isômeros, sempre que possível sua existência. No que diz respeito ao controle de isômeros, o adendo 1.1 estabelece a regra. Deve ser observado também o adendo 7, que traz as exceções quanto ao controle de isômeros.

*“1) ficam também sob controle:*

*1.1. sempre que seja possível a sua existência, todos os sais e isômeros das substâncias desta Lista.”*

A nova redação do adendo 7, abaixo transcrito, exclui dos controles relativos à Lista F2 as substâncias que sejam isômeras de canabinoides sintéticos ou catinonas sintéticas abrangidas pela classificação genérica, mas que apresentem fórmula estrutural que não se enquadre em nenhuma das estruturas descritas na norma (desde que não sejam isômeras de substâncias descritas nominalmente no item “a”).

*“7) excetuam-se dos controles referentes a esta Lista os isômeros das substâncias classificadas no item “b” ou no item “c”, desde que esses isômeros não se enquadrem em nenhuma das classes estruturais descritas nos referidos itens e nem sejam isômeros de substâncias descritas nominalmente no item “a” desta Lista.”*

É necessário excluir os isômeros que não se enquadram nas estruturas nem sejam isômeras de substâncias descritas nominalmente no item “a”, pois a quantidade de isômeros possíveis para uma substância é muito grande e pode vir a incluir substâncias que não apresentam ação psicoativa ou apresentam aplicação lícita em outras áreas. Os isômeros que se enquadram em alguma das classes estruturais (item “b” ou item “c”) continuam proibidos, visto se enquadrarem na norma principal. Cabe ressaltar que os isômeros das substâncias descritas nominalmente no item “a” são controlados, por força do adendo 1.1. da Lista F2.

O adendo 7 traz exceções quanto controle de isômeros estabelecido pelo adendo 1.1. Em suma, a análise dos dois dispositivos, em conjunto, determina que:

- Substâncias do item “a” da Lista F2: todos os isômeros de todas as substâncias estão sujeitos aos controles impostos pela Lista F2, exceto aqueles especificamente excetuados, como a ropivacaína (C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O), que é isômera da 5-MeO-DIPT e está excetuada dos controles da Lista F2 pelo adendo 4.
- Substâncias cuja estrutura se enquadra no item “b” ou no item “c”: seus isômeros somente estarão controlados se:
  - Apresentem estrutura molecular que também se enquadre nas definições estabelecidas pelo item “b” ou pelo item “c” OU
  - Apresentem estrutura molecular que não se enquadre nas definições estabelecidas pelo item “b” ou pelo item “c”, mas seja isômero de substância listada nominalmente no item “a”. Neste caso, não estará controlado pelas disposições dos itens “b” ou “c”, mas sim pelas disposições do item “a”.

A nova redação do adendo 8, abaixo transcrito, visa a evitar que uma substância seja submetida ao controle de duas listas diferentes simultaneamente. Caso uma substância se enquadre em uma das estruturas genéricas, mas já esteja citada nominalmente em outra lista ou na própria Lista F2 item “a”, estará sujeita aos controles impostos pela lista em que está citada nominalmente.

*“8) excetuam-se dos controles referentes aos itens “b” e “c” quaisquer substâncias que estejam descritas nominalmente nas listas deste Regulamento”*

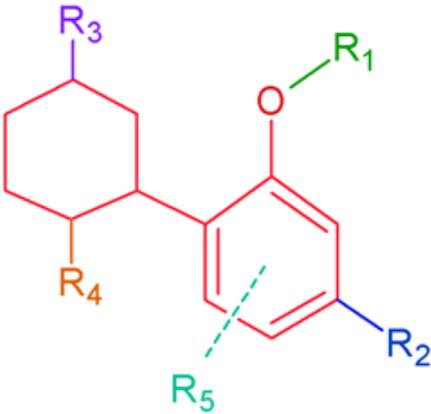
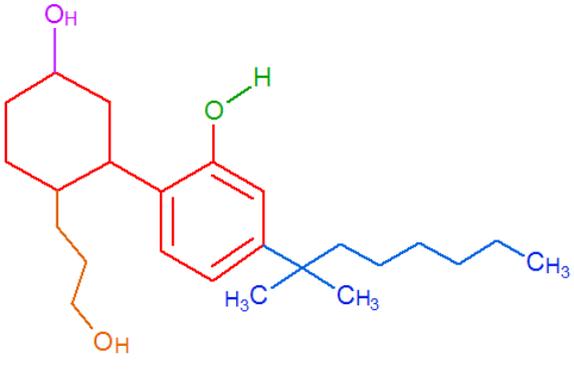
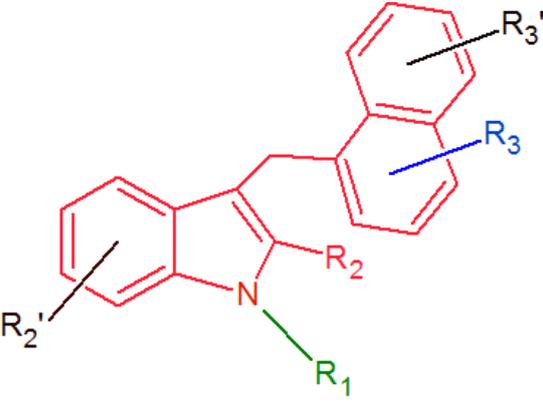
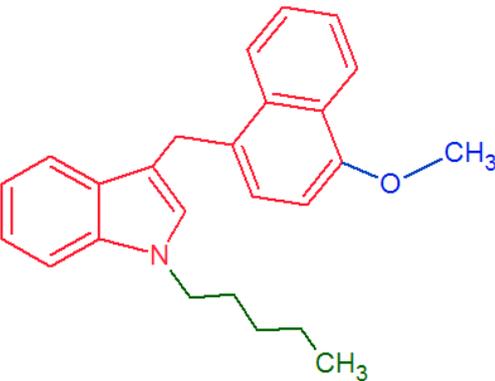
Por fim, com objetivo de excetuar dos controles da Lista F2 as substâncias que, apesar de se enquadrarem na classificação genérica proposta para canabinoides sintéticos e para catinonas sintéticas, são componentes de medicamentos registrados na Anvisa, foi incluído o adendo 15, abaixo transcrito, excetuando do controle tanto a substância quanto o medicamento que a contém.

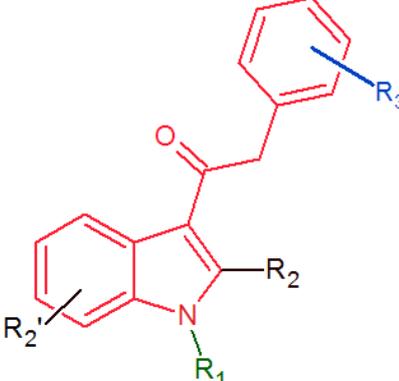
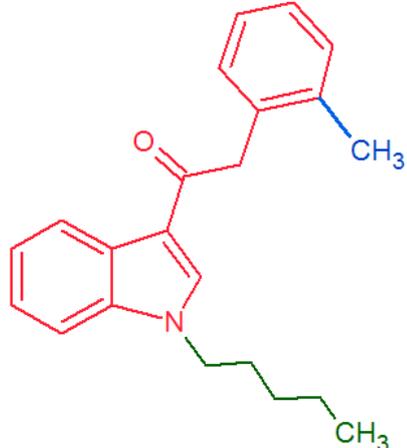
*“15) excetuam-se dos controles referentes a esta Lista as substâncias componentes de medicamentos registrados na Anvisa que se enquadrem no item “b” ou no item “c”, bem como os medicamentos que as contenham”*

## V. EXEMPLOS DE APLICAÇÃO DA METODOLOGIA

Segue exemplos de substâncias canabimiméticas proscritas por se enquadrarem nas classes estruturais descritas no item b da Lista F2 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998.

Outros exemplos podem ser encontrados no Anexo I deste documento.

<p><b>Estrutura descrita no item 1</b> <b>2-(ciclohexil)fenol</b></p>	<p><b>CP 55940</b>  <b>-OR1: hidroxil</b>  <b>-R2: 1,1-dimetil heptano</b>  <b>-R3: hidroxil</b>  <b>-R4: propanol</b></p>
 <p>The diagram shows a general chemical structure of 2-(cyclohexyl)phenol. It consists of a cyclohexane ring attached to a benzene ring at the 2-position. The benzene ring has five substituent positions marked with R1, R2, R3, R4, and R5. R1 is at the 1-position (ortho to the cyclohexyl group), R2 is at the 3-position (meta), R3 is at the 4-position (para), R4 is at the 5-position (meta), and R5 is at the 6-position (ortho).</p>	 <p>The diagram shows the chemical structure of CP 55940. It is a specific example of 2-(cyclohexyl)phenol. The substituents are: R1 is a hydroxyl group (-OH) at the 1-position; R2 is a 1,1-dimethylheptyl group at the 3-position; R3 is a hydroxyl group (-OH) at the 4-position; R4 is a propanol group (-CH2CH2CH2OH) at the 5-position; and R5 is a hydrogen atom at the 6-position.</p>
<p><b>Estrutura descrita no item 2</b> <b>naftalen-1-il(1H-indol-3-il)metano</b></p>	<p><b>JWH-185</b>  <b>- R1: pentil</b>  <b>-R3: alcoxi</b></p>
 <p>The diagram shows a general chemical structure of 1-(1H-indol-3-yl)naphthalene. It consists of a naphthalene ring system attached to an indole ring system at the 1-position of the naphthalene and the 3-position of the indole. The indole ring has two substituent positions marked with R2 and R2'. The naphthalene ring has two substituent positions marked with R3 and R3'.</p>	 <p>The diagram shows the chemical structure of JWH-185. It is a specific example of 1-(1H-indol-3-yl)naphthalene. The substituents are: R1 is a pentyl group (-CH2CH2CH2CH2CH3) at the 3-position of the indole ring; R2 is a hydrogen atom at the 2-position of the indole ring; R2' is a hydrogen atom at the 4-position of the indole ring; R3 is a methoxy group (-OCH3) at the 3-position of the naphthalene ring; and R3' is a hydrogen atom at the 1-position of the naphthalene ring.</p>

<p><b>Estrutura descrita no item 4 fenil(1H-indol-3-il)etanona</b></p>	<p><b>JWH-251</b> - R1: pentil -R3: metil</p>
 <p>The diagram shows the general chemical structure of phenyl(1H-indol-3-yl)ethanone. It consists of an indole ring system (a benzene ring fused to a pyrrole ring) with a carbonyl group (-C(=O)-) attached to the 3-position of the indole ring. This carbonyl group is further attached to a phenyl ring. The substituents are labeled as follows: R1 is attached to the nitrogen atom of the indole ring; R2 is attached to the 2-position of the indole ring; R2' is attached to the 4-position of the benzene ring of the indole system; and R3 is attached to the phenyl ring of the ethanone group.</p>	 <p>The diagram shows the specific chemical structure of JWH-251. It is a derivative of the general structure where R1 is a pentyl group (represented by a zigzag line) and R3 is a methyl group (represented by a CH3 label). The R2 and R2' positions are not substituted in this specific molecule.</p>

#### Referências:

1. Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC). What are NPS? Disponível em: <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS>
2. Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC). World Drug Report 2015. Disponível em: <http://www.unodc.org/wdr2015/>
3. Observatório Europeu de Monitoramento de Drogas e Toxicodependência (EMCDDA). EU Drug Markets Report. Disponível em: <http://www.emcdda.europa.eu/start/2016/drug-markets#pane0>.
4. Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC). Legal responses. Disponível em: <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS/LegalResponses>. Acesso em 25 de janeiro de 2016.
5. Kikura-Hanajiri Et al. Changes in the prevalence of new psychoactive substances before and after the introduction of the generic scheduling of synthetic cannabinoids in Japan. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dta.1584/abstract;jsessionid=FE12C003E365668631E288A447BA85AB.f03t01>. Acesso em 25 de janeiro de 2016.
6. United Kingdom New Psychoactive Substances Review Report of the Expert Panel. Disponível em: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/368583/NPSexpertReviewPanelReport.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/368583/NPSexpertReviewPanelReport.pdf)
7. USA Controlled Drugs and Substances Act. Disponível em: <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/ucm148726.htm>
8. Canada Controlled Drugs and Substances Act. Disponível em: <http://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/c-38.8/page-1.html>
9. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Synthetic cannabinoids in Europe. Disponível em: <http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cannabinoids>. Acesso em 15 de janeiro de 2016.
10. Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC). Synthetic cannabinoids in herbal products. Disponível em: [https://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic\\_Cannabinoids.pdf](https://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf). Acesso em 15 de janeiro de 2016
11. Howlett Et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors Disponível em: <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/54/2/161.full>. Acesso em 20 de janeiro de 2016.

12. Takur Et al. CB1 Cannabinoid Receptor Ligands. Disponível em: <https://www.thevespiary.org/rhodium/Rhodium/Vespiary/talk/files/153-CB1-Cannabinoid-receptor-ligands12ce65.pdf>. Acesso em 20 de janeiro de 2016.
13. Conselho Britânico Consultivo sobre o Abuso de Drogas (ACMD), ACMD report on the major cannabinoid agonists. Disponível em: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/119149/acmd-report-agonists.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/119149/acmd-report-agonists.pdf)
14. Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC), Recommended methods for the identification and analysis of synthetic cannabinoid receptor agonists. Disponível em: [https://www.unodc.org/documents/scientific/STNAR48\\_Synthetic\\_Cannabinoids\\_ENG.pdf](https://www.unodc.org/documents/scientific/STNAR48_Synthetic_Cannabinoids_ENG.pdf)
15. Honório Et al. Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422006000200024](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422006000200024). Acesso em 25 de janeiro de 2016.
16. Huffman Et al. 3-Indolyl-1-naphthylmethanes: new cannabimimetic indoles provide evidence for aromatic stacking interactions with the CB1 cannabinoid receptor. Disponível em <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089602004510>. Acesso em 11 de fevereiro de 2016.
17. Huffman J. W. Cannabimimetic: Indoles, pirroles and indenenes. Structure-activity relationships and receptor interactions. Disponível em: [https://ewsd.wiv-isp.be/Publications%20on%20new%20psychoactive%20substances/JWH-251/Huffman\\_2009\\_The%20CB%20receptors.pdf](https://ewsd.wiv-isp.be/Publications%20on%20new%20psychoactive%20substances/JWH-251/Huffman_2009_The%20CB%20receptors.pdf) . Acesso em 11 de fevereiro de 2016.
18. Huffman Et al. 1-Pentyl-3-phenylacetylindoles, a new class of cannabimimetic indoles. Disponível em: <https://ewsd.wiv-isp.be/Publications%20on%20new%20psychoactive%20substances/JWH-251/1-Pentyl-3-phenylacetylindoles-a%20new%20class%20of%20cannabimimetic%20indoles.pdf>. Acesso em 11 de fevereiro de 2016.
19. Raipán Et al. 3D-QSAR/CoMFA-Based Structure-Affinity/Selectivity Relationships of Aminoalkylindoles in the Cannabinoid CB1 and CB2 Receptors. Disponível em: <http://www.mdpi.com/1420-3049/19/3/2842/htm>. Acesso em 11 de fevereiro de 2016.
20. Huffman J. W.; Dai D. Design, Synthesis and Pharmacology of Cannabimimetic Indoles. Disponível em: <http://mishmashblue.tripod.com/29.pdf>. Acesso em 11 de fevereiro de 2016.
21. Mahmoud Et al. Structure-Activity Relationship Study of Indole-2-carboxamides Identifies a Potent Allosteric Modulator for the Cannabinoid Receptor 1 (CB1). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3880629/>. Acesso em 12 de fevereiro de 2016.
22. Banister Et al. The Synthesis and Pharmacological Evaluation of Adamantane-Derived Indoles: Cannabimimetic Drugs of Abuse. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3715837/>. Acesso em 12 de fevereiro de 2016.
23. Uchiyama Et al. New cannabimimetic indazole derivatives, N-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide (AB-PINACA) and N-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide (AB-FUBINACA) identified as designer drugs in illegal products. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11419-012-0171-4?LI=true>. Acesso em 12 de fevereiro de 2016.
24. Kian Et al. Four types of cannabimimetic indazole and indole derivatives, ADB-BINACA, AB-FUBICA, ADB-FUBICA, and AB-BICA, identified as new psychoactive substances. Disponível em: [http://download.springer.com/static/pdf/467/art%253A10.1007%252Fs11419-015-0297-2.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Flink.springer.com%2Farticle%2F10.1007%2Fs11419-015-0297-2&token2=exp=1455357423~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F467%2Fart%25253A10.1007%25252Fs11419-015-0297-2.pdf%3ForiginUrl%3Dhttp%253A%252F%252Flink.springer.com%252Farticle%252F10.1007%252Fs11419-015-0297-2\\*~hmac=40ca5ead0875a0bc873a8b8a450bf615f5b900fb47c33e2eed2231d51a90b74c](http://download.springer.com/static/pdf/467/art%253A10.1007%252Fs11419-015-0297-2.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Flink.springer.com%2Farticle%2F10.1007%2Fs11419-015-0297-2&token2=exp=1455357423~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F467%2Fart%25253A10.1007%25252Fs11419-015-0297-2.pdf%3ForiginUrl%3Dhttp%253A%252F%252Flink.springer.com%252Farticle%252F10.1007%252Fs11419-015-0297-2*~hmac=40ca5ead0875a0bc873a8b8a450bf615f5b900fb47c33e2eed2231d51a90b74c) Acesso em 12 de fevereiro de 2016.
25. Uchiyama Et al. Two new-type cannabimimetic quinolinyl carboxylates, QUPIC and QUCHIC, two new cannabimimetic carboxamide derivatives, ADB-FUBINACA and ADBICA, and five synthetic cannabinoids detected with a thiophene derivative  $\alpha$ -PVT and an opioid receptor agonist AH-79. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/257682063\\_Two\\_new\\_type\\_cannabimimetic\\_quinolinyl\\_carboxylates\\_QUPIC\\_and\\_QUECHIC\\_two\\_new\\_cannabimimetic\\_carboxamide\\_derivatives\\_ADB-FUBINACA\\_and\\_ADBICA\\_and\\_five\\_synthetic\\_cannabinoids\\_detected\\_with\\_a\\_thiophene\\_de](https://www.researchgate.net/publication/257682063_Two_new_type_cannabimimetic_quinolinyl_carboxylates_QUPIC_and_QUECHIC_two_new_cannabimimetic_carboxamide_derivatives_ADB-FUBINACA_and_ADBICA_and_five_synthetic_cannabinoids_detected_with_a_thiophene_de). Acesso em 12 de fevereiro de 2016.

## ANEXO I

### EXEMPLOS DE SUBSTÂNCIAS QUE SE ENQUADRAM NAS CLASSES ESTRUTURAIS PROSCRITAS DO GRUPO CANABINOIDES SINTÉTICOS

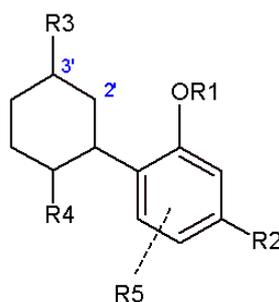
#### (ROL MERAMENTE EXEMPLIFICATIVO)

Com a publicação da RDC nº 79, de 23 de maio de 2016, ficam incluídas na Lista F2 da Portaria SVS/MS nº 344/1998 e, portanto, proscritas no Brasil, as substâncias canabimiméticas que se enquadrem nas classes estruturais abaixo descritas. Dessa forma, se identificadas em análise pericial, devem ser reportadas como substâncias proscritas.

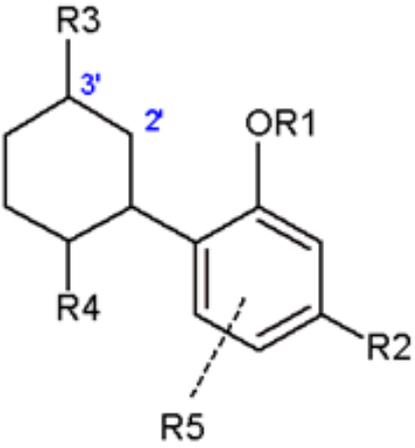
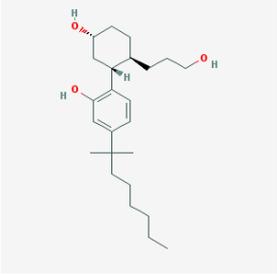
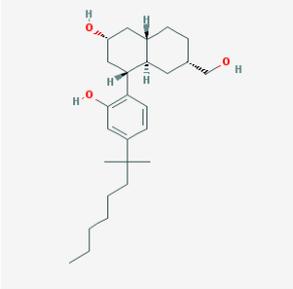
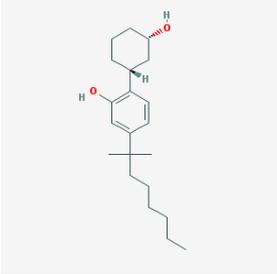
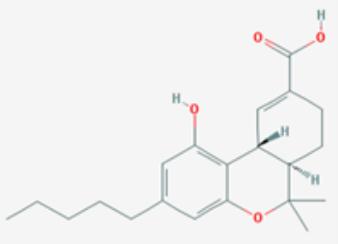
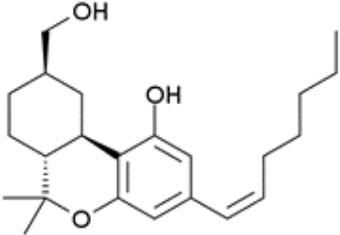
Este anexo traz exemplos de aplicação da metodologia para identificação de substâncias canabimiméticas proscritas. Trata-se de rol meramente exemplificativo. Quaisquer outras moléculas que se enquadrarem nas descrições abaixo são consideradas proscritas no Brasil.

#### LISTA F – LISTA DAS SUBSTÂNCIAS DE USO PROSCRITO NO BRASIL (...) LISTA F2 – SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS

- a) SUBSTÂNCIAS (...)
- b) CLASSES ESTRUTURAIS - Ficam também sob controle desta Lista as substâncias canabimiméticas que se enquadram nas seguintes classes estruturais:
  1. Qualquer substância que apresente uma estrutura 2-(ciclohexil)fenol (estrutura 1):
    - 1.1 Com substituição na posição 1 do anel benzênico por um grupo (–OR1) hidroxil, alcoxi (éter) ou carboxialquil (éster);
    - 1.2 Substituída na posição 5 (–R2) do anel benzênico em qualquer extensão;
    - 1.3 Substituída ou não nas posições 3' (–R3) e/ou 6' (–R4) em qualquer extensão no anel ciclo-hexil;
    - 1.4 Que apresente ou não uma insaturação entre as posições 2' e 3' do anel ciclohexil substituinte;
    - 1.5 Substituída ou não no anel benzênico em qualquer extensão (–R5).



**Estrutura 1**

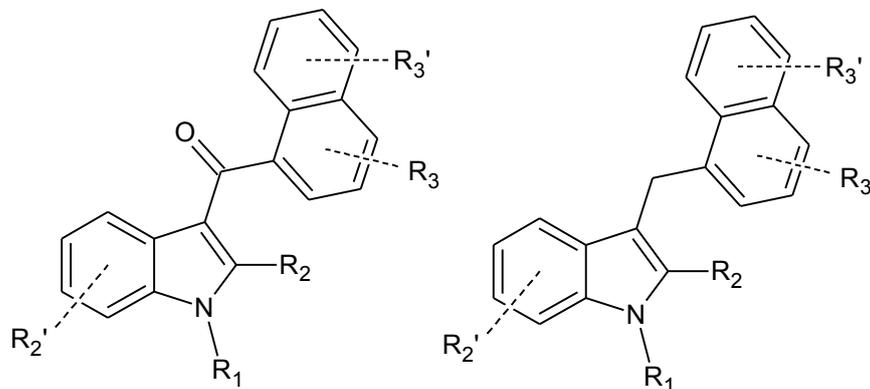
Classe estrutural descrita no item 1	Exemplos
 <p data-bbox="435 1384 576 1417">Estrutura 1</p>	 <p data-bbox="1023 568 1150 602">CP55940</p>
	 <p data-bbox="1023 947 1150 981">CP55244</p>
	 <p data-bbox="1023 1308 1150 1341">CP47497</p>
	 <p data-bbox="863 1641 1310 1675">(-)-11-nor-9-carboxy-delta 9-THC</p>
	 <p data-bbox="1027 1989 1145 2022">AM-906</p>

2. Qualquer substância que apresente uma estrutura naftalen-1-il(1H-indol-3-il)metanona (estrutura 2) ou naftalen-1-il(1H-indol-3-il)metano (estrutura 3):

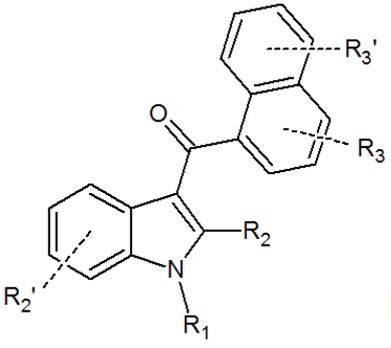
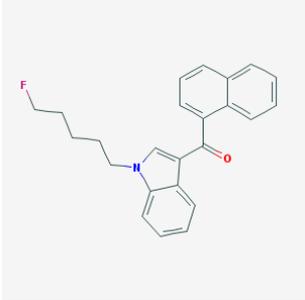
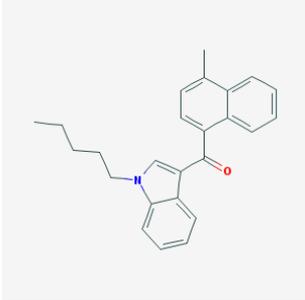
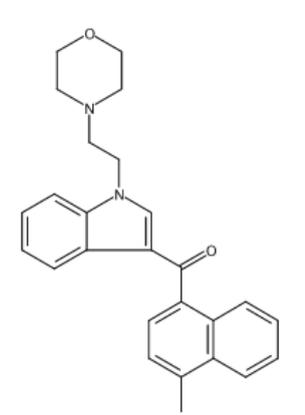
2.1 Substituída no átomo de nitrogênio do anel indol (-R1);

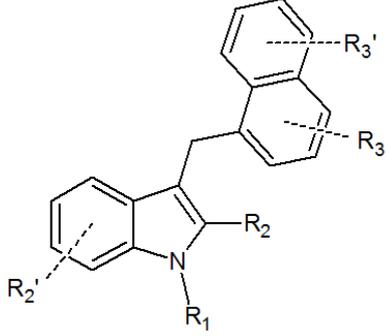
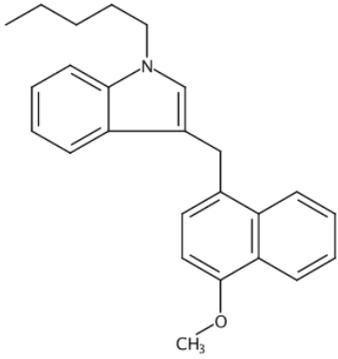
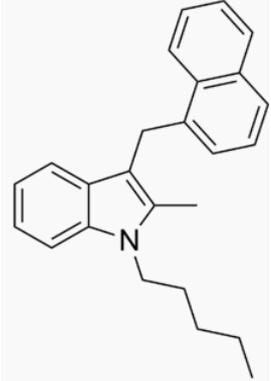
2.2 Se ou não substituído no anel indol em qualquer extensão (-R2 e -R2');

2.3 Se ou não substituído no anel naftoil ou no anel naftil em qualquer extensão (-R3 e -R3').



**Estruturas 2 e 3**

Classes estruturais descritas no item 2	Exemplos
 <p data-bbox="427 907 574 952">Estrutura 2</p>	<div data-bbox="928 277 1233 577">  <p data-bbox="1018 593 1145 638">AM-2201</p> </div> <div data-bbox="928 667 1233 967">  <p data-bbox="1018 981 1145 1025">JWH-122</p> </div> <div data-bbox="928 1041 1233 1456">  <p data-bbox="1018 1478 1145 1523">JWH-193</p> </div>

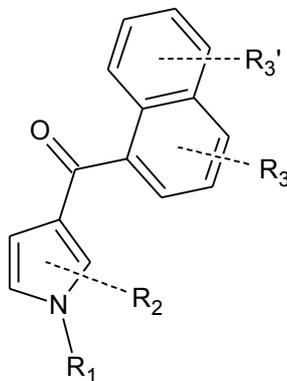
Classes estruturais descritas no item 2	Exemplo
 <p data-bbox="427 882 574 918">Estrutura 3</p>	 <p data-bbox="1018 654 1149 689">JWH-185</p>  <p data-bbox="1018 1124 1149 1160">JWH-196</p>

3. Qualquer substância que apresente uma estrutura naftalen-1-il(1H-pirrol-3-il)metanona (estrutura 4):

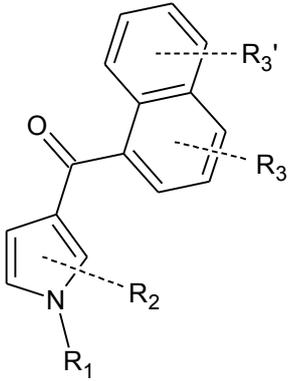
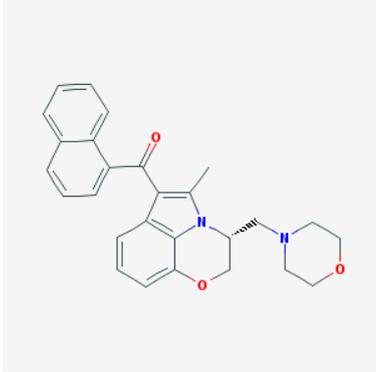
3.1 Substituída no átomo de nitrogênio do anel pirrol (-R1);

3.2 Substituída ou não no anel pirrol em qualquer extensão (-R2);

3.3 Substituída ou não no anel naftoil em qualquer extensão (-R3 e -R3').



**Estrutura 4**

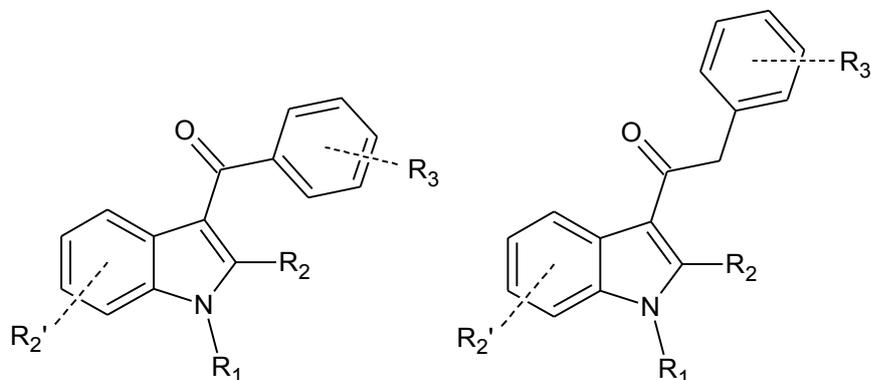
Classes estruturais descritas no item 3	Exemplo
 <p data-bbox="427 1444 576 1480">Estrutura 4</p>	 <p data-bbox="987 1435 1174 1471">WIN-55212-2</p>

4. Qualquer substância que apresente uma estrutura fenil(1H-indol-3-il)metanona (estrutura 5) ou fenil(1H-indol-3-il)etanona (estrutura 6):

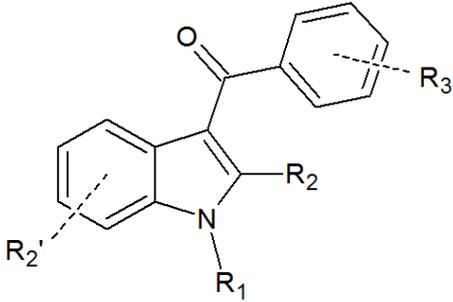
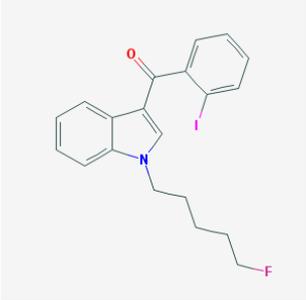
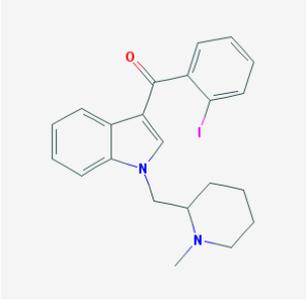
4.1 Substituída no átomo de nitrogênio do anel indol (-R1);

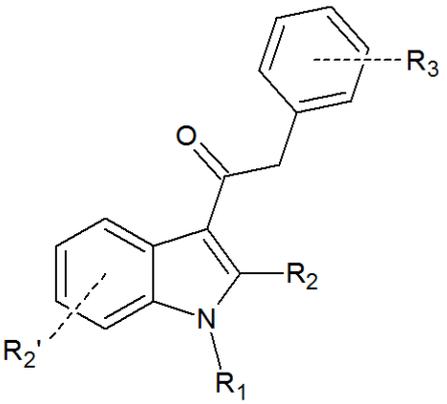
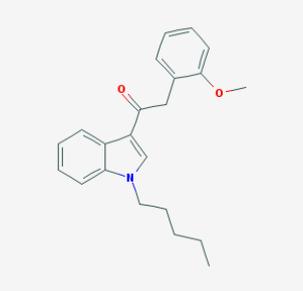
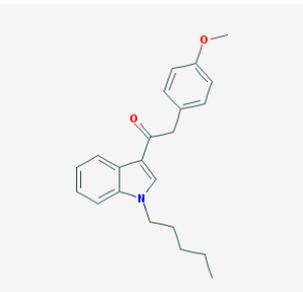
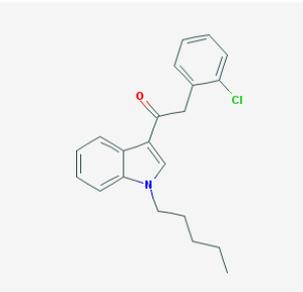
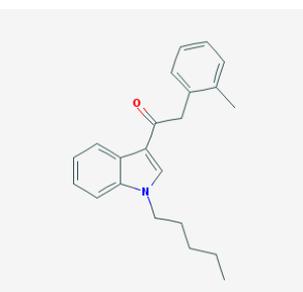
4.2 Se ou não substituído no anel indol em qualquer extensão (-R2 e -R2');

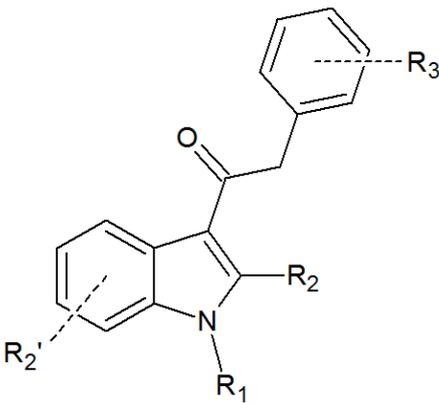
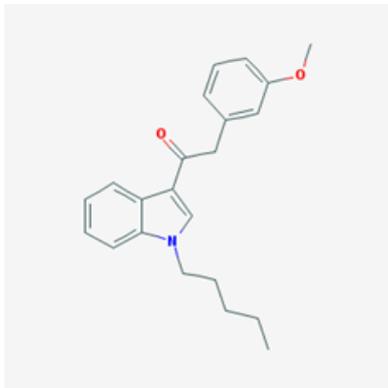
4.3 Se ou não substituído no anel fenil em qualquer extensão (-R3).



**Estruturas 5 e 6**

Classes estruturais descritas no item 4	Exemplos
 <p data-bbox="469 1563 612 1597">Estrutura 5</p>	 <p data-bbox="1043 1361 1155 1395">AM-694</p>
	 <p data-bbox="1043 1751 1155 1785">AM-223</p>

Classes estruturais descritas no item 4	Exemplos
 <p data-bbox="462 1243 606 1288">Estrutura 6</p>	 <p data-bbox="1029 593 1173 638">JWH-250</p>
	 <p data-bbox="1029 974 1173 1019">JWH-201</p>
	 <p data-bbox="1029 1366 1173 1411">JWH-203</p>
	 <p data-bbox="1029 1758 1173 1803">JWH-251</p>

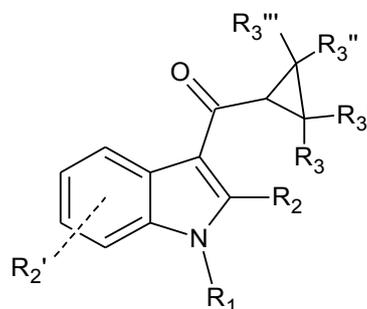
Classes estruturais descritas no item 4	Exemplos
 <p data-bbox="427 712 576 750">Estrutura 6</p>	 <p data-bbox="1018 725 1145 763">JWH-302</p>

5. Qualquer substância que apresente uma estrutura ciclopropil(1H-indol-3-il)metanona (estrutura 7):

5.1 Substituída no átomo de nitrogênio do anel indol (-R1);

5.2 Substituída ou não no anel indol em qualquer extensão (-R2 e -R2');

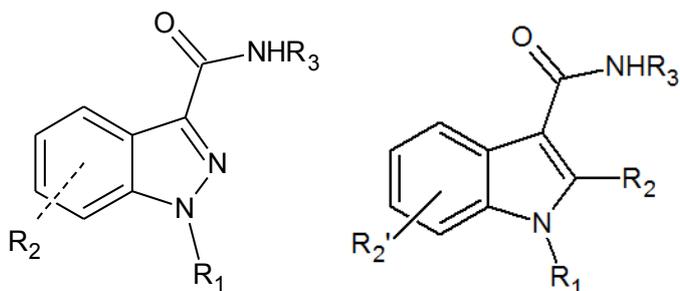
5.3 Substituída ou não no anel ciclopropil em qualquer extensão (-R3).



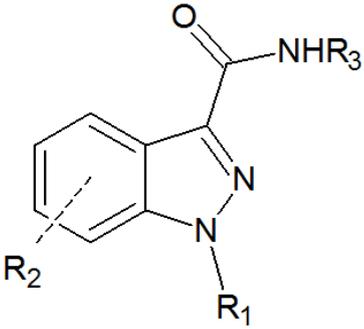
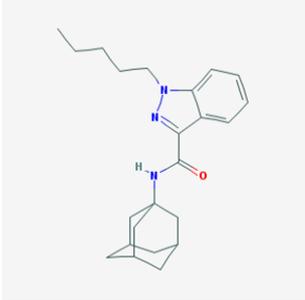
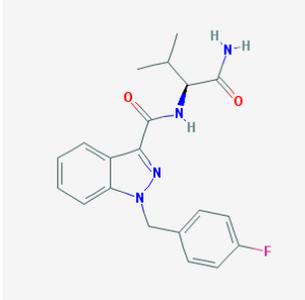
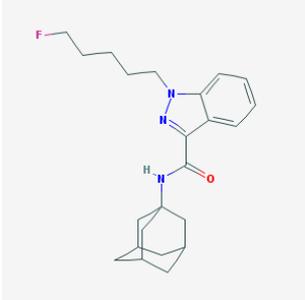
**Estrutura 7**

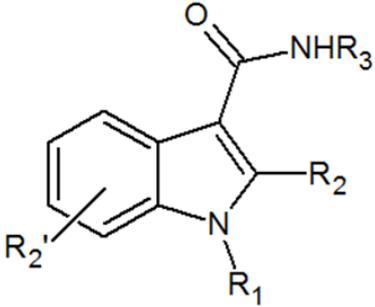
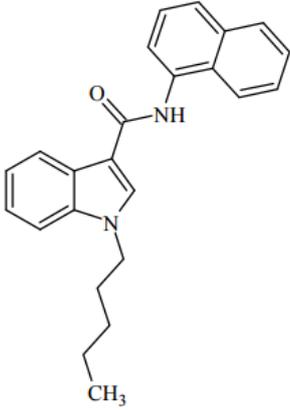
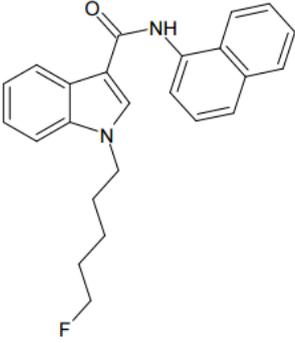
Classes estruturais descritas no item 5	Exemplos
<p data-bbox="470 1534 614 1568">Estrutura 7</p>	<p data-bbox="1045 1265 1157 1299">UR-144</p> <p data-bbox="1045 1713 1157 1747">XLR-11</p>

6. Qualquer substância que apresente uma estrutura 1H-indazol-3-carboxamida (estrutura 8) ou 1H-indol-3-carboxamida (estrutura 9):
- 6.1 Substituída no átomo de nitrogênio do anel indazol ou indol (-R1);
  - 6.2 Substituída ou não no anel indazol (-R2) ou indol (-R2 e -R2') em qualquer extensão;
  - 6.3 Substituída ou não no grupo carboxamida em qualquer extensão (-R3).



**Estruturas 8 e 9**

Classes estruturais descritas no item 6	Exemplos
 <p data-bbox="427 925 576 958">Estrutura 8</p>	 <p data-bbox="1026 600 1136 633">Apinaca</p>
	 <p data-bbox="994 987 1169 1021">AB-Fubinaca</p>
	 <p data-bbox="1010 1375 1153 1408">5F-apinaca</p>

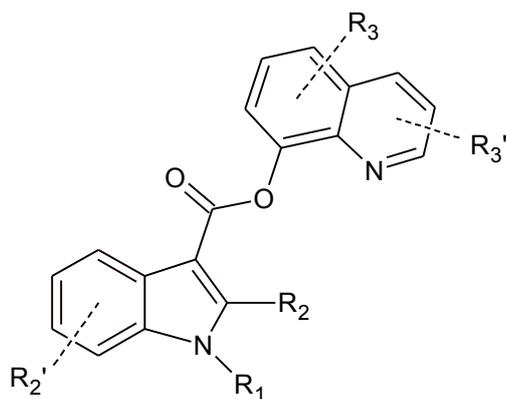
Classes estruturais descritas no item 6	Exemplos
 <p data-bbox="427 920 576 958">Estrutura 9</p>	 <p data-bbox="1031 712 1129 745">MN-24</p>  <p data-bbox="951 1216 1214 1249">5-FLUORO-MN-24</p>

7. Qualquer substância que apresente uma estrutura quinolin-8-il 1H-indol-3-carboxilato (estrutura 10):

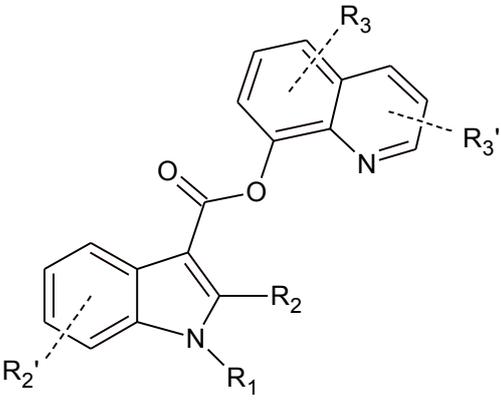
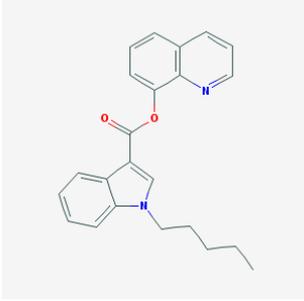
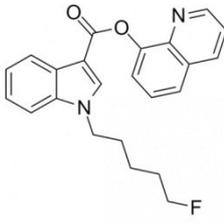
7.1 Substituída no átomo de nitrogênio do anel indol (-R1);

7.2 Substituída ou não no anel indol (-R2 e -R2') em qualquer extensão;

7.3 Substituída ou não no anel quinolil em qualquer extensão (-R3 e -R3').



**Estrutura 10**

Classes estruturais descritas no item 7	Exemplos
 <p data-bbox="422 1635 582 1668">Estrutura 10</p>	 <p data-bbox="1037 1422 1125 1456">PB-22</p>  <p data-bbox="1021 1803 1141 1836">5F-PB22</p>