

ARK™ AB-PINACA Assay

Leia atentamente este folheto informativo da ARK Diagnostics, Inc. antes de utilizar o ensaio de AB-PINACA ARK. As instruções constantes no folheto informativo têm de ser rigorosamente observadas. O ensaio proporciona um procedimento de rastreio analítico simples e rápido para a detecção de AB-PINACA e dos respectivos metabolitos na urina. Não é possível garantir a fiabilidade dos resultados do ensaio caso não se observem as instruções constantes neste folheto informativo.

Assistência ao cliente













ARK Diagnostics, Inc.

48089 Fremont Blvd
 Fremont, CA 94538 EUA
 Tel: 1-877-869-2320
 Fax: 1-510-270-6298
 customersupport@ark-tdm.com
 www.ark-tdm.com



Emergo Europe
 Prinsessegracht 20
 2514 AP Haia
 Países Baixos

Símbolos utilizados

	Código do lote	 DD.MM.AA AA	Data de validade
	Número de Catálogo		Fabricante
	Representante Autorizado		Marca CE
	Consulte as Instruções de Utilização	 	Reagente 1 / Reagente 2
	Limite de temperatura		Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>
Rx Only	Para uso exclusivo sujeito a receita médica		

© 2019, ARK Diagnostics, Inc.

 Kit de reagente  5055-0001-00

 Kit de reagente  5055-0001-01

1 Nome

ARK™ AB-PINACA Assay

2 Utilização prevista

O ensaio de AB-PINACA ARK é um imunoensaio destinado à determinação qualitativa de AB-PINACA e dos respectivos metabolitos na urina humana, com uma concentração limiar de 5 ng/ml. O ensaio destina-se a ser utilizado em laboratórios com analisadores automáticos de química clínica. Este dispositivo para diagnóstico *in vitro* é de uso exclusivo sujeito a receita médica.

O ensaio de AB-PINACA ARK proporciona apenas um resultado de teste analítico preliminar. Terá de utilizar-se um método químico alternativo mais específico para obter um resultado analítico positivo confirmado. A cromatografia de gases acoplada a espectrometria de massas (GC/MS) ou cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas em simultâneo (LC-MS/MS) é o método de confirmação preferencial. Deve usar-se de consideração clínica e discernimento profissional com qualquer resultado de teste a um fármaco, sobretudo quando o resultado do teste preliminar é positivo.

3 Resumo e explicação do teste

Os canabinóides sintéticos fazem parte de um grupo de drogas designadas como novas substâncias psicoactivas (NSP), que são drogas laboratoriais ou de síntese (“designer drugs”) destinadas a mimetizar os efeitos das drogas ilícitas. Estas substâncias são designadas como canabinóides porque interagem com os mesmos receptores de canabinóides, CB₁ e CB₂, que o tetra-hidrocanabinol (THC), o principal componente psicoactivo da marijuana. Ainda que os canabinóides sintéticos sejam funcionalmente semelhantes ao THC, muitas destas substâncias não são estruturalmente relacionadas com o THC. Os canabinóides sintéticos popularizaram-se sob os nomes de marca “Spice” e “K2”, em parte devido à sua capacidade para fugir à detecção pelos testes padronizados de rastreio de canabinóides. Os canabinóides sintéticos são comercializados sob uma grande diversidade de nomes de marca, incluindo Joker, Black Mamba, Kush e Kronic. Os canabinóides sintéticos são utilizados de diversas maneiras, sendo o método mais frequente o de pulverizar material vegetal seco e fumá-lo. Os potenciais efeitos adversos do uso de canabinóides sintéticos incluem ansiedade, agitação, alucinações, tonturas, frequência cardíaca acelerada e vômitos¹⁻⁹.

4 Princípios do procedimento

O ensaio de AB-PINACA ARK é uma técnica de imunoensaio enzimático homogéneo, utilizada para a análise de fármaco na urina humana. O ensaio baseia-se na competição, pelos locais de ligação ao anticorpo, entre o fármaco presente na amostra e o fármaco marcado com a enzima glicose-6-fosfato desidrogenase recombinante (rG6PDH). À medida que se dá a ligação deste último ao anticorpo, a actividade enzimática diminui. Na presença de fármaco proveniente da amostra, a actividade enzimática aumenta, sendo directamente

proporcional à concentração do fármaco. A enzima activa converte a nicotinamida-adenina dinucleótido (NAD) em NADH na presença da glicose-6-fosfato (G6P), o que resulta numa alteração da absorvância, que é medida através de espectrofotometria. A G6PDH endógena não interfere porque a coenzima NAD funciona apenas com a enzima bacteriana usada no ensaio.

5 Reagentes

REF	Descrição do Produto	Quantidade/Volume
5055-0001-00	ARK™ AB-PINACA Assay Reagente R1 – Anticorpo/Substrato Anticorpos policlonais de coelho para o metabolito de AB-PINACA, glicose-6-fosfato, nicotinamida adenina dinucleótido, seralbumina bovina, azida sódica e estabilizadores	1 x 28 ml
	Reagente R2 – Enzima Derivado de AB-PINACA, marcado com glicose-6-fosfato desidrogenase recombinante (rG6PDH), seralbumina bovina, tampão, azida sódica e estabilizadores	1 x 14 ml

REF	Descrição do Produto	Quantidade/Volume
5055-0001-01	ARK™ AB-PINACA Assay Reagente R1 – Anticorpo/Substrato Anticorpos policlonais de coelho para o metabolito de AB-PINACA, glicose-6-fosfato, nicotinamida adenina dinucleótido, seralbumina bovina, azida sódica e estabilizadores	1 X 115 ml
	Reagente R2 – Enzima Derivado de AB-PINACA, marcado com glicose-6-fosfato desidrogenase recombinante (rG6PDH), seralbumina bovina, tampão, azida sódica e estabilizadores	1 X 58 ml

Manuseamento e armazenamento do reagente

Os reagentes para o ensaio de AB-PINACA ARK são fornecidos na forma líquida, pronta a usar, e podem ser usados imediatamente depois de retirar do frigorífico. Quando não estiverem a uso, os reagentes têm de ser armazenados a 2 – 8°C (36 – 46°F), na posição vertical e com as tampas de rosca bem fechadas. Se armazenados conforme as instruções, os reagentes são estáveis até à data de validade impressa no rótulo. Não congelar os reagentes. Evitar a exposição prolongada a temperaturas acima de 32°C (90°F). **O armazenamento inadequado de reagentes pode afectar o desempenho do ensaio.**

Os produtos de AB-PINACA ARK contêm ≤ 0,09% de azida sódica. Como medida de precaução, a canalização afectada e a instrumentação devem ser devidamente enxaguadas com água para mitigar a possível acumulação de azidas metálicas explosivas. Não são necessárias precauções especiais para o manuseamento dos outros componentes do ensaio.

6 Advertências e precauções

- Para utilização em diagnóstico *in vitro*. Requer prescrição médica.
- Os reagentes **R1** e **R2** são fornecidos como conjunto, e não devem ser trocados com reagentes com números de lote diferentes.
- Não utilizar os reagentes após o fim do prazo de validade.
- Os reagentes contêm $\leq 0,09\%$ de azida sódica.

7 Colheita de amostras e preparação para análise

- É necessária urina humana. Trate como sendo material potencialmente infeccioso.
- Proceda à colheita de urina utilizando os frascos e procedimentos de amostragem padrão. Deve ter-se o cuidado de preservar a integridade química e física da amostra de urina, desde o momento da colheita até ao momento do ensaio, incluindo durante o transporte. Sugere-se a utilização de amostras frescas de urina.
- Tape a amostra de urina imediatamente após a colheita, conserve-a refrigerada a 2-8°C (36–46°F) e proceda ao ensaio nos 7 dias após a colheita. Se não for possível realizar o ensaio no prazo de 7 dias, conserve a amostra de urina congelada, a -20°C¹⁰.
- Para proteger a integridade da amostra, não induza a formação de espuma e evite ciclos repetidos de congelação e descongelação.
- As amostras congeladas terão de ser descongeladas e devidamente agitadas antes da análise.
- Antes de testar, centrifugue as amostras que apresentem elevada turbidez ou matéria particulada visível.
- O intervalo de pH recomendado para as amostras de urina é de 4,0 – 11,0¹¹.
- Caso haja suspeita de adulteração da amostra, obtenha outra amostra para teste. A adulteração das amostras de urina pode afectar o resultado do teste.

8 Procedimento

Materiais fornecidos

Ensaio de AB-PINACA ARK – **REF** 5055-0001-00 ou 5055-0001-01

Materiais necessários – Fornecidos separadamente

Calibrador negativo de AB-PINACA ARK – **REF** 5055-0002-01

Calibrador limiar de AB-PINACA ARK – **REF** 5055-0002-02

Controlos de qualidade – Controlo de AB-PINACA ARK – **REF** 5055-0003-00

Instrumentação

Antes de serem usados, os reagentes **R1** e **R2** podem precisar de ser transferidos para recipientes específicos do analisador. Evite a contaminação

cruzada de **R1** e **R2**. Consulte o manual do operador específico do instrumento quanto à manutenção diária. Consulte a folha da aplicação específica do analisador para a programação do ensaio ARK AB-PINACA Assay ou contacte a Assistência ao Cliente.

Sequência do ensaio

Para executar ou calibrar o ensaio, consulte o manual do operador.

Resultados qualitativos

Utilize o calibrador limiar de 5 ng/ml para distinguir as amostras negativas e positivas. Execute os controlos baixo e alto como, respectivamente, negativo e positivo. Registe os resultados do teste inferiores ao valor de resposta para o calibrador limiar como sendo negativos. Registe os resultados do teste maiores ou iguais ao valor de resposta para o calibrador limiar como sendo positivos.

Quando recalibrar

- Sempre antes da utilização de reagentes de um número de lote novo
- Sempre que necessário, com base nos resultados do controlo de qualidade
- Sempre que esteja previsto pelos protocolos padrão de laboratório
- Com base nos dados disponíveis, uma curva de calibração guardada revelou-se eficaz durante, pelo menos, 29 dias.

Controlo de qualidade (CQ) e calibração

Os laboratórios devem estabelecer procedimentos de CQ para o ensaio de AB-PINACA ARK. Todos os requisitos de controlos de qualidade e de testes devem ser realizados em conformidade com os regulamentos locais, regionais ou nacionais, ou com os requisitos de acreditação.

Cada laboratório deve estabelecer os seus próprios intervalos para cada novo lote de controlos. Os resultados do controlo devem encontrar-se dentro de intervalos estabelecidos, conforme determinado através dos procedimentos e orientações laboratoriais. O controlo de AB-PINACA ARK destina-se a ser utilizado no controlo de qualidade do ensaio de AB-PINACA ARK.

O controlo baixo deve ser negativo e o controlo alto deve ser positivo relativamente ao calibrador limiar de 5 ng/ml.

9 Resultados e valores esperados

Não é possível determinar a concentração real de fármaco e dos respectivos metabolitos. É necessário um método de confirmação.

Análise qualitativa – resultados negativos

Uma amostra que dê um valor de resposta inferior ao do calibrador limiar de AB-PINACA é interpretada como sendo negativa.

Análise qualitativa – resultados positivos

Uma amostra que dê um valor de resposta maior ou igual ao valor de resposta do calibrador limiar de AB-PINACA ARK é interpretada como sendo positiva.

Os resultados deste teste devem ser sempre interpretados em conjunto com a história médica, a apresentação clínica e outros achados do doente.

10 Limitações

- O ensaio destina-se exclusivamente a ser utilizado com urina humana.
- Os reagentes, calibradores e controlos do ensaio de AB-PINACA ARK foram desenvolvidos como produtos associados específicos para este ensaio. Não é possível garantir o desempenho com produtos de substituição.
- Um resultado positivo utilizando o ensaio de AB-PINACA ARK indica apenas a presença de fármaco e dos respectivos metabolitos, não estando necessariamente correlacionado com a extensão dos efeitos fisiológicos e psicológicos.
- A interpretação dos resultados terá de ter em consideração que as concentrações de urina podem variar largamente com a ingestão de líquidos e outras variáveis biológicas.
- É possível que a presença de outras substâncias, que não as testadas no estudo de especificidade, possa interferir com o teste e dar origem a resultados falsos.

11 Características específicas do desempenho

As seguintes características de desempenho foram determinadas para o analisador automático de química clínica Beckman Coulter AU680[®], utilizando o ensaio de AB-PINACA ARK.

Precisão

Suplementou-se urina humana negativa, isenta de fármaco, com ácido pentanóico de AB-PINACA (analito calibrador) num intervalo de 0,0 a 10,0 ng/ml. Cada nível foi ensaiado em quadruplicado duas vezes por dia durante 20 dias (N = 160). Os resultados encontram-se resumidos na tabela abaixo.

Urina humana (ng/ml)	% do limiar relativo	N.º de resultados	Resultados de precisão qualitativa
0,00	-100	160	160 negativos
1,25	-75	160	160 negativos
2,50	-50	160	160 negativos
3,75	-25	160	160 negativos
5,00	Limiar	160	67 negativos; 93 positivos
6,25	+25	160	160 positivos
7,50	+50	160	160 positivos
8,75	+75	160	160 positivos
10,00	+100	160	160 positivos

Especificidade analítica

Metabolitos de AB-PINACA e compostos estruturalmente relacionados

Os canabinóides sintéticos são extensamente metabolizados, com pouca a nenhuma forma não modificada encontrada na urina. Os metabolitos activos dos canabinóides sintéticos podem prolongar os efeitos psicotrópicos da forma não modificada e contribuir para o seu perfil toxicológico¹²⁻²².

Todos os compostos testados foram adicionados a urina humana negativa, isenta de fármaco.

A reactividade cruzada dos seguintes compostos estruturalmente relacionados com AB-PINACA foi avaliada adicionando propositadamente estes compostos a urina humana negativa, isenta de fármaco, para determinar a concentração mínima que daria um resultado positivo aproximadamente equivalente ao limiar de 5,0 ng/ml. Estas concentrações foram utilizadas para determinar a percentagem de reactividade cruzada, segundo a fórmula:

% de reactividade cruzada = (concentração limiar / concentração mais baixa de reagente cruzado que origina um resultado positivo) X 100

Composto	Concentração (ng/ml)	Percentagem de reactividade cruzada (%)
AB-PINACA	8,0	62,50
N-(4-hidroxipentilo) de AB-PINACA	5,0	100,00
N-(5-hidroxipentilo) de AB-PINACA	5,0	100,00
5-fluoro-AB-PINACA	4,7	106,38
5-fluoro-ABICA	6,0	83,33
5-fluoro-ADBICA	6,0	83,33
N-(4-hidroxipentilo) de 5-fluoro-AB-PINACA	8,0	62,50
5-fluoro-ADB-PINACA	4,2	119,05
5-cloro-AB-PINACA	8,0	62,50
ADB-PINACA	9,0	55,56
Ácido pentanóico de ADB-PINACA	3,5	142,86
N-(4-hidroxipentilo) de ADB-PINACA	4,0	125,00
N-(5-hidroxipentilo) de ADB-PINACA	4,3	116,28
AB-FUBINACA	9,0	55,56
ADB-FUBINACA	10,0	50,00
ADBICA	20,0	25,00
Ácido N-pentanóico de ADBICA	7,0	71,43
N-(4-hidroxipentilo) de ADBICA	6,0	83,33
N-(5-hidroxipentilo) de ADBICA	5,5	90,91
AB-CHMINACA	11,5	43,48
MAB-CHMINACA (ADB-CHMINACA)	8,5	58,82

Os seguintes compostos estruturalmente relacionados foram adicionados em concentrações elevadas a urina humana negativa, isenta de fármaco, e testados com o ensaio de AB-PINACA ARK. Os compostos nas concentrações indicadas abaixo deram resultado negativo quando testados com o ensaio de AB-PINACA ARK.

Composto	Concentração testada (ng/ml)
6-OH-indol de AM 2201	100 000
N-(4-OH-pentilo) de AM 2201	20 000
AM 2201	20 000

Composto	Concentração testada (ng/ml)
JWH-007	100 000
JWH-015	50 000
JWH-019	100 000
JWH-022	50 000
JWH-073	40 000
JWH-081	100 000
JWH-122	100 000
JWH-398	100 000
4-OH-indol de JWH-018	100 000
5-OH-indol de JWH-018	100 000
Ácido N-butanóico de JWH-073	40 000
6-OH-indol de JWH-073	100 000
N-(4-OH-butilo) de JWH-073	15 000
3-(1-naftil)-1H-indol	100 000
BB-22	100 000
3-carboxi-indol de BB-22	100 000
PB-22	100 000
N-(5-OH-pentilo) de PB-22	60 000
Ácido pentanóico de PB-22	50 000
N-heptilo de UR-144	100 000
5-OH-indol de JWH 250	100 000
Metoxi-isómero de RCS-4-2	20 000
N-(5-carboxipentilo) de JWH 250	10 000
AM-2232	100 000
AM-2233	50 000

Compostos estruturalmente não relacionados

Os seguintes compostos estruturalmente não relacionados foram adicionados a urina humana negativa, isenta de fármaco, e testados com o ensaio de AB-PINACA ARK. Os compostos nas concentrações indicadas abaixo deram resultado negativo quando testados com o ensaio de AB-PINACA ARK.

Composto	Concentração testada (ng/ml)
4-bromo-2,5-dimetoxifenetilamina	100 000
6-Acetilcodeína	100 000
6-Acetil morfina	100 000
7-Aminoclonazepam	100 000
7-Aminoflunitrazepam	100 000
7-Aminonitrazepam	100 000
11-nor-9-carboxi- Δ 9-THC	100 000
Acetaminofeno	500 000
Ácido acetilsalicílico	500 000
Alprazolam	100 000
Amitriptilina	100 000

Composto	Concentração testada (ng/ml)
Amobarbital	100 000
S-(+)-Anfetamina	100 000
Benzilpiperazina	100 000
Bromazepam	100 000
Buprenorfina	100 000
Bupropiona	100 000
Butabarbital	100 000
Butalbital	100 000
Cafeína	500 000
Canabidiol	100 000
Canabinol	100 000
Carbamazepina	100 000
Carisoprodol	100 000
Clordiazepóxido	100 000
Clorpromazina	100 000
cis-Tramadol	100 000
Clobazam	100 000
Clomipramina	100 000
Clonazepam	100 000
Clozapina	100 000
Codeína	100 000
Cotinina	100 000
Ciclobenzaprina	100 000
Desidronorcetamina	50 000
Desalquilflurazepam	100 000
Demoxepam	100 000
Desipramina	100 000
Dextrometorfano	100 000
Diazepam	100 000
Digoxina	100 000
Di-hidrocodeína	100 000
Δ 9-THC	100 000
Difenidramina	500 000
Doxepina	100 000
EDDP	100 000
EMDP	100 000
1R,2S (-) Efedrina	100 000
1S,2R (+) Efedrina	100 000
Etil- β -D-glucoronido	100 000
Etilmorfina	100 000
Fenfluramina (+)	100 000
Fenfluramina (-)	100 000
Fentanilo	100 000
Flunitrazepam	100 000
Fluoxetina	100 000
Flurazepam	100 000
Haloperidol	100 000
Heroína	100 000
Hexobarbital	100 000
Hidrocodona	100 000
Hidromorfona	100 000

Composto	Concentração testada (ng/ml)
11-hidroxi- Δ^9 -THC	100 000
Ibuprofeno	500 000
Imipramina	100 000
Cetamina	100 000
Lamotrigina	100 000
Tartarato de levorfanol	100 000
Lidocaína	100 000
Lorazepam	100 000
Glucoronido de lorazepam	50 000
Lormetazepam	100 000
LSD	100 000
Maprotilina	100 000
(+)-MDA	100 000
MDEA	100 000
MDMA	100 000
Meperidina	100 000
Meprobamato	100 000
Metadona	500 000
S(+)-Metanfetamina	100 000
Metaqualona	100 000
Metoxetamina	100 000
Metilona	100 000
Metilfenidato	100 000
Midazolam	100 000
Morfina	100 000
Morfina-3 β -D-glucoronido	50 000
Morfina-6 β -D-glucoronido	50 000
Tapentadol N-desmetilado	100 000
Nalorfina	100 000
Naloxona	100 000
Naltrexona	100 000
Naproxeno	100 000
Nitrazepam	100 000
Norbuprenorfina	50 000
Norcodeína	100 000
Nordiazepam	100 000
Norcetamina	100 000
Normorfina	100 000
Norpropoxifeno	100 000
Norpseudoefedrina	100 000
Nortriptilina	100 000
Olanzapina	100 000
Oxazepam	100 000
Oxicodona	100 000
Oximorfona	100 000
PCP	100 000
Pentazocina	100 000
Fentermina	100 000
Pentobarbital	100 000
Fenobarbital	100 000
Fenilefrina	100 000

Composto	Concentração testada (ng/ml)
Fenilpropanolamina	100 000
Fenitoína	100 000
PMA	100 000
Prazepam	100 000
Propoxifeno	100 000
Propranolol	100 000
Protriptilina	100 000
R,R (+)- Pseudoefedrina	100 000
S,S (-)- Pseudoefedrina	100 000
Ranitidina	100 000
Ácido ritalínico	100 000
Ácido salicílico	100 000
Secobarbital	100 000
Sertralina	100 000
Citrato de sufentanilo	50 000
Tapentadol	100 000
Temazepam	100 000
Teofilina	100 000
Tioridazina	100 000
Triazolam	100 000
Trifluorometilfenilpiperazina	100 000
Trimipramina	100 000
Trazodona	100 000
Venlafaxina	100 000
Verapamil	100 000
Tartarato de zolpidem	100 000

Interferência – substâncias endógenas

Adicionaram-se concentrações elevadas das seguintes substâncias endógenas a urina proposadamente adicionada com ácido pentanóico de AB-PINACA a \pm 50% da concentração limiar. Não se observou interferência quando testadas com o ensaio de AB-PINACA ARK.

Composto	Concentração testada	2,5 ng/ml (-50% do limiar)	7,5 ng/ml (+50% do limiar)
Acetona	1000 mg/dl	Negativo	Positivo
Ácido ascórbico	1500 mg/dl	Negativo	Positivo
Bilirrubina – conjugada	2 mg/dl	Negativo	Positivo
Bilirrubina – não conjugada	2 mg/dl	Negativo	Positivo
Ácido bórico	1% p/v	Negativo	Positivo
Creatinina	500 mg/dl	Negativo	Positivo
Etanol	1000 mg/dl	Negativo	Positivo
Galactose	10 mg/dl	Negativo	Positivo
Glicose	2000 mg/dl	Negativo	Positivo
Hemoglobina	300 mg/dl	Negativo	Positivo

Composto	Concentração testada	2,5 ng/ml (-50% do limiar)	7,5 ng/ml (+50% do limiar)
Albumina humana	500 mg/dl	Negativo	Positivo
Gamaglobulina humana	500 mg/dl	Negativo	Positivo
Ácido oxálico	100 mg/dl	Negativo	Positivo
Riboflavina	7,5 mg/dl	Negativo	Positivo
Azida sódica	1% p/v	Negativo	Positivo
Cloreto de sódio	6000 mg/dl	Negativo	Positivo
Fluoreto de sódio	1% p/v	Negativo	Positivo
Ureia	6000 mg/dl	Negativo	Positivo

Interferência – gravidade específica e pH

Testaram-se amostras de urina com valores de gravidade específica entre 1,002 a 1,030 e com valores de pH entre 3,0 a 11,0 na presença dos dois níveis de ácido pentanóico de AB-PINACA a \pm 50% da concentração limiar. Não se observou interferência quando testadas com o ensaio de AB-PINACA ARK.

Comparação dos métodos

Testaram-se com o ensaio de AB-PINACA ARK, no modo qualitativo, um total de setenta (70) amostras clínicas de urina humana inalteradas, não identificáveis individualmente. Os resultados foram comparados com outro método de rastreio por imunoenensaio disponível no mercado. Os resultados encontram-se resumidos na tabela abaixo.

Ensaio de AB-PINACA ARK (limiar de 5 ng/ml)	Método de rastreio comparativo	
	(+)	(-)
(+)	14	2*
(-)	0	54

*Estas duas (2) amostras foram confirmadas como sendo positivas através de LC-MS/MS.

12 Bibliografia

1. National Institute on Drug Abuse (NIH). 2018. Drug Facts. Synthetic Cannabinoids (K2/Spice). Disponível em: <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/synthetic-cannabinoids-k2spice>. Consultado a 12 de Abril de 2019.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2017. Understanding Chemical Exposures. About synthetic cannabinoids. Disponível em: <https://www.cdc.gov/nceh/hsb/chemicals/sc/About.html>. Consultado a 12 de Abril de 2019.
3. Castaneto, M.S. et al. 2014. Synthetic Cannabinoids: Epidemiology, Pharmacodynamics, and Clinical Implications. *Drug Alcohol Depend.* **144**:12-41.
4. Hermanns-Clause, M. et al. 2012. Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction* **108(3)**:534-44.
5. Wiley, J.L. et al. 2013. Cannabinoids in Disguise: Δ^9 -Tetrahydrocannabinol-Like Effects of Tetramethylcyclopropyl Ketone Indoles. *Neuropharmacology* **75**:145-154.
6. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Synthetic cannabinoids and 'Spice' drug profile. Disponível em: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids>. Consultado a 12 de Abril de 2019.
7. Spaderna, M. et al. 2013. Spicing things up: Synthetic cannabinoids. *Psychopharmacology* **228(4)**:525-540.
8. Cohen, J. et al. 2012. Clinical Presentation of Intoxication Due to Synthetic Cannabinoids. *Pediatrics* **129(4)**:e1064-1067. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2012/03/14/peds.2011-1797>.
9. Mills, B. et al. 2015. Synthetic Cannabinoids. *The American Journal of the Medical Devices* **350(1)**:59-62.
10. Department of Health and Human Services (DHHS), Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. Federal Register / Vol. 69, No. 71 / Tuesday, April 13, 2004 (Effective Date: November 1, 2004) / Notices.
11. Department of Health and Human Services (DHHS), Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. Federal Register / Vol. 82, No. 13 / Monday, January 23, 2017 (Effective Date: October 1, 2017) / Notices.

12. Cannaert, A. et al. 2016. Detection and Activity Profiling of Synthetic Cannabinoids and Their Metabolites with a Newly Developed Bioassay. *Analytical Chemistry* **88(23)**:11476–11485.
13. Carlier, J. et al. 2017. *In Vitro* Metabolite Profiling of ADB-FUBINACA, A New Synthetic Cannabinoid. *Current Neuropharmacology* **15(5)**:682-291.
14. Diao, X. et al. 2016. Strategies to distinguish new synthetic cannabinoid FUBIMINA (BIM-2201) intake from its isomer THJ-2201: metabolism of FUBIMINA in human hepatocytes. *Forensic Toxicology* **34**:256-267.
15. Diao, X. et al. 2019. New Synthetic Cannabinoids Metabolism and Strategies to Best Identify Optimal Marker Metabolites. *Frontiers in Chemistry* **7**:109.
16. Grigoryev, A. et al. 2013. Gas and Liquid Chromatography-Mass Spectrometry Detection of the Urinary Metabolites of UR-144 and Its Major Pyrolysis Product. *Journal of Analytical Toxicology* **37**:265-276.
17. Hutter, M. et al. 2012. Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in 'herbal mixtures' using LC-MS/MS techniques. *Journal of Mass Spectrometry* **47(1)**:54-65.
18. Moran, C.L. et al. 2011. Quantitative Measurement of JWH-018 and JWH-073 Metabolites Excreted in Human Urine. *Analytical Chemistry* **83(11)**:4228-4236.
19. Scheidweiler, K.B. and Huestis, M.A. 2014. Simultaneous 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* **1327**:105–117.
20. Wohlfarth, A. et al. 2013. Qualitative Confirmation of 9 Synthetic Cannabinoids and 20 Metabolites in Human Urine Using LC-MS/MS and Library Search. *Analytical Chemistry* **85(7)**:3730–3738.
21. Wohlfarth, A. et al. 2015. Pentyindole/Pentyindazole Synthetic Cannabinoids and Their 5-Fluoro Analogs Produce Different Primary Metabolites: Metabolite Profiling for AB-PINACA and 5F-AB-PINACA. *The AAPS Journal* **17(3)**:660-677.
22. Jang, M. et al. 2015. Simultaneous quantification of 37 synthetic cannabinoid metabolites in human urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Forensic Toxicology* **33(2)**:221-234.
23. Alburges, M.E. et al. 2014. Distinct pharmacology and metabolism of K2 synthetic cannabinoids compared to Δ^9 -THC: Mechanism underlying greater toxicity? *Life Sciences* **97(1)**:45–54.

13 Marcas comerciais

ARKTM é uma marca comercial da ARK Diagnostics, Inc.

Outros nomes de marcas ou produtos são marcas comerciais dos respectivos titulares.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 EUA

Impresso nos EUA
Revisto em Maio de 2019
1600-0921-00PT Rev 01