



## Opioides sintéticos: uma nova geração de substâncias psicoativas utilizadas como drogas de abuso

*Synthetic opioids: a new generation of psychoactive substances used as drugs of abuse*

**Silva, F.S.G.<sup>1</sup>; Marinho, P.A.<sup>\*1, 2</sup>**

1-Centro Universitário Una, Belo Horizonte, MG, Brasil.

2- Instituto de Criminalística de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

\*pabloalvesmarinho@yahoo.com.br

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.2.2-6>

Recebido em 21/05/2020; Aceito em 17/08/2020

### RESUMO

O abuso de drogas é um tema atual e preocupante, visto se tratar de um problema de saúde pública mundial. Nos EUA e Europa o uso de opioides sem prescrição médica teve um aumento considerável nos últimos anos. Porém, a literatura ainda é escassa sobre a toxicologia dos novos opioides sintéticos, carecendo de maiores dados sobre efeitos clínicos, doses tóxicas, mecanismo de ação e dados epidemiológicos para que se possa definir de forma mais fidedigna os riscos associados ao uso destas substâncias. O presente trabalho discute os aspectos toxicológicos dos análogos do fentanil e apresenta a evolução do controle legal para conter as intoxicações e mortes por estes compostos. Realizou-se uma revisão narrativa e exploratória da literatura científica coletada de bases de dados acadêmicas sobre a toxicologia dos análogos do fentanil. Diversos países registraram nos últimos anos o aparecimento de novos opioides sintéticos de alta toxicidade, sendo o fentanil e seus análogos um dos principais responsáveis por casos de overdose no mundo. Casos de intoxicação e mortes têm sido relatados, principalmente nos EUA, onde o consumo destas substâncias tem elevada prevalência. Para tentar controlar o uso indiscriminado destes compostos, vários deles foram incluídos nas listas de substâncias de controle nacional e internacional de drogas. Desta forma, apesar do uso terapêutico de opioides sintéticos já serem evidenciados clinicamente, uma nova geração de drogas mais potentes tem surgido no mercado ilícito, causando grandes problemas de saúde pública, o que demanda atenção por parte de profissionais dos setores da saúde e segurança pública.

**Palavras-chave:** Novos opioides sintéticos, novas substâncias psicoativas, fentanil, overdose, crise de opioides.

### ABSTRACT

Drug abuse is a current and worrying issue since it is a global public health problem. In the USA and Europe, the use of opioids without a prescription had a considerable increase in the last years. However, there are few works in the scientific literature about the toxicology of new synthetic opioids, needing more information about clinical effects, toxic doses, mechanism of action, and epidemiological data to define the risks associated with the use of these substances. The present work presents the toxicological aspects of fentanyl analogues and the evolution of legal control to contain intoxications and deaths by these compounds. A narrative and exploratory review of the scientific literature was carried out, using academic databases about the toxicology of fentanyl analogues. In recent years, several countries have registered the emergence of new highly toxic synthetic opioids, with fentanyl and its analogs being one of the main responsible for overdose cases in the world. Cases of intoxication and deaths have been reported, mainly in the USA, where the consumption of these substances is more prevalent. To try to control the indiscriminate use of these compounds, several of them were included in the national and international drug control lists. Thus, although the therapeutic use of synthetic opioids is already clinically evidenced, a new generation of more potent drugs has emerged in the illicit market, causing many public health problems, which demands attention from professionals in the health and public safety sectors.

**Keywords:** New synthetic opioids, new psychoactive substances, fentanyl, overdose, opioid crisis.



## INTRODUÇÃO

O uso do ópio acompanhou o desenvolvimento da civilização e vem sendo usado com finalidades sociais e medicinais há milhares de anos como agente promotor de euforia, analgesia e antidiarreico. O ópio é um extrato do suco da papoula (*Papaver somniferum*), cultivada há mais de 3000 anos aC, e que possui na sua composição vários alcaloides, como a morfina, a codeína, a tebaína, a papaverina, a noscapina, dentre outros (PASSAGLI, 2018; BICCA et al., 2012).

Friedrich Wilhelm Adam Serturner, farmacêutico alemão, foi o pioneiro em sintetizar a morfina em 1803, e em 1827 teve início a produção industrial deste fármaco. Anos depois, Alexander Wood descobriu uma nova forma de administrar a morfina, pela administração injetável, tendo observado efeitos mais rápidos e potentes. Os opioides constituem as drogas de escolha para o tratamento da dor aguda pós-operatória, politraumatizados e para indivíduos com grandes queimaduras ou em dores crônicas intensas (BICCA et al., 2012).

A estrutura da morfina foi elucidada em 1902, e, desde então, muitos compostos semissintéticos e sintéticos foram desenvolvidos. As drogas naturais ou opiáceas são aquelas extraídas diretamente da papoula, não sofrendo nenhuma modificação (morfina, codeína, papaverina, tebaína). Já os semissintéticos são resultantes de modificações parciais das substâncias naturais, como é o caso da oxicodona, hidromorfona e heroína, sendo esta última obtida por meio de duas acetilações na molécula da morfina. Porém, várias substâncias com ação semelhante a dos opiáceos foram sintetizadas em laboratórios (ex: fentanil, meperidina, propoxifeno, metadona, tramadol), podendo toda esta classe de compostos ser denominada de opioides (SKULSKA et al., 2005).

A Organização das Nações Unidas (ONU) estima que 271 milhões de pessoas entre 15 e 64 anos consumiram algum tipo de droga ilegal recentemente, representando cerca de 5,5 % da população mundial. Em termos de uso problemático de drogas, estima-se que 0,7% da população mundial tenha algum tipo de problemas com estas substâncias psicoativas, se destacando os opioides, os quais foram responsáveis por 66% das mortes relacionados com o uso de todas as drogas. O consumo de opioides é realizado por, aproximadamente, 53 milhões de pessoas no mundo (UNODC, 2019a).

O uso de drogas sintéticas constitui um dos grandes problemas mundiais do século XXI, sendo que nos últimos dez anos houve um grande aumento apreensão destas substâncias pelos laboratórios forenses em todo o mundo. Uma classe dessas novas substâncias psicoativas (NSP) são os opioides sintéticos, utilizados terapeuticamente como potentes analgésicos, porém com efeitos adversos graves quando utilizados em altas doses ou em combinação com outras drogas (UNODC, 2019a; TISCIONE et al. 2018; EMCDDA, 2018).

Vários compostos sintéticos têm sido introduzidos no mercado de drogas ilícitas, como as catinonas sintéticas, agonistas sintéticos de receptores canabinoides, triptaminas, fenetilaminas, benzodiazepínicos, contudo, nenhuma destas substâncias tem provocado tantas mortes por overdose como os opioides sintéticos, em especial, os análogos do fentanil (SCHUELER, 2017). Entre 2009 e 2017, 62 novos opioides sintéticos foram reportados no mundo, sendo 48 deles análogos do fentanil (UNODC, 2019b).

Um aumento significativo no número de mortes por overdose relacionadas com derivados opioides sintéticos tem sido observado principalmente



na América do Norte, e, mais recentemente, na Europa, os quais são encontrados em drogas de rua ou em medicamentos falsificados (TISCIONE et al. 2018). Nos EUA, as mortes por overdose de drogas em 2018 foram superiores a 68.000, sendo que os opioides foram responsáveis por cerca de 70% delas (AHMAD, 2020).

Entre janeiro e junho de 2017, o Canadá informou que 65% de todas as amostras de heroína analisadas continham fentanil ou um de seus análogos e paralelamente o Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência da União Europeia (EMCDDA) reportou mais de 60 mortes associadas ao uso de carfentanil no continente. (UNODC, 2017b).

As apreensões de drogas contendo opioides sintéticos continuam a aumentar apesar dos esforços internacionais para controlar a distribuição destas substâncias. Este mercado envolve uma diversidade de compostos controlados internacionalmente e medicamentos prescritos que são desviados do mercado legal ou produzidos como medicamentos falsificados em larga escala. A dificuldade no controle legal destas substâncias deve-se, em parte, aos insumos necessários para sua fabricação estarem prontamente disponíveis para compras no ambiente virtual, além de seu baixo custo (UNODC, 2017a).

Os opioides sintéticos comercializados no mercado ilícito representam uma ameaça direta à saúde pública devido ao desconhecimento, por parte dos usuários, em relação à procedência, pureza e dose do ativo presente na droga. O surgimento de opioides sintéticos cada vez mais potentes toxicologicamente mostra a necessidade de maior regulação, controle e monitoramento destas substâncias pelos órgãos competentes, além de aparelhamento dos laboratórios forenses para detecção destes compostos em drogas apreendidas e nas amostras biológicas das vítimas de intoxicação (UNODC, 2017c).

Embora no Brasil a realidade atual seja bem diferente do que ocorre nos EUA, a partir de 2016, laboratórios forenses no Brasil começaram a detectar opioides sintéticos em amostras de drogas apreendidas pelas forças policiais, bem como em amostras biológicas de vítimas fatais em casos de intoxicação, o que demonstra a presença destas drogas no cenário nacional (MINISTÉRIO DA JUSTIÇA, 2020; BOFF et al., 2019; MACHADO et al., 2018, UNODC, 2017a).

Devido ao aumento do uso abusivo de novos opioides sintéticos relatado por vários países, o objetivo deste trabalho é discutir os aspectos toxicológicos relacionados com os análogos do fentanil apresentar como a regulação legal destas substâncias ocorre em nível nacional e internacional pelos órgãos responsáveis sobre controle de drogas.

## **METODOLOGIA**

O trabalho trata-se de uma revisão narrativa, exploratória e qualitativa, onde foram consultadas bases de dados acadêmicas indexadas como Scielo, Pubmed, Google Acadêmico, utilizando os descritores novos opioides sintéticos, novas substâncias psicoativas, fentanil, overdose e crise de opioides. Relatórios oficiais publicados pelo Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crimes (UNODC), pela Organização Mundial de Saúde (WHO) e pelo Centro de Monitoramento Europeu para Drogas e Toxicodependência (EMCDDA) também foram utilizados para a elaboração do trabalho. Realizou-se uma busca preliminar pelos resumos dos trabalhos, sendo selecionados aqueles de língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2005 a 2020 e que abordassem o tema central desta pesquisa. Foram excluídos trabalhos duplicados, que não apresentassem o artigo na íntegra, publicados em periódicos não indexados, de idiomas diferentes dos previamente selecionados e que não contemplassem o enfoque toxicológico ou regulatório das novas substâncias psicoativas.



## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Aspectos Toxicológicos do Fentanil e Análogos Sintéticos

O fentanil, sintetizado em 1959, é o opioide sintético mais potente disponível para uso médico em humanos e é cerca de 100 vezes mais potente que a morfina. Trata-se de um fármaco utilizado legalmente como analgésico, porém um número crescente de usuários tem abusado do seu uso, culminando em várias mortes em diversos países, em especial, os EUA. Devido suas propriedades narcóticas, por meio da ativação de receptores  $\mu$  opioides, localizados no cérebro, podem induzir euforia, relaxamento, analgesia, sedação, bradicardia, hipotermia e depressão respiratória, podendo, inclusive levar ao óbito em pequenas doses. Nos EUA, onde ocorre uma das maiores crises mundiais pelo uso de opioides, o fentanil e seus análogos já foram responsáveis por mais de 5.000 mortes desde 2013 (EMCDDA, 2018; MCINTYRE et al., 2015). Doses convencionais usadas de fentanil pelas vias intranasal e transdérmica variam entre 25 a 50  $\mu\text{g}$ , levando a concentrações terapêuticas entre 0, 2 e 1, 2  $\text{ng/mL}$ . Porém o uso inadequado destes produtos por vias diferentes de administração, como, por exemplo, colocar adesivos transdérmicos diretamente nas mucosas ou extrair o ativo do adesivo para utilização por via intranasal ou endovenosa, pode culminar na intoxicação severa dos usuários por falta de controle da dose administrada (TABARRA et al., 2019).

Diferentes análogos de fentanil foram desenvolvidos pela indústria farmacêutica, adicionando vários substituintes à molécula básica, a fim de modificar sua potência farmacológica e toxicológica, como o é caso do sufentanil, alfentanil e remifentanil. Essa abordagem, no entanto, também tem sido adotada por traficantes em laboratórios clandestinos de drogas para produzir derivados opioides ilegais análogos do fentanil (alfa-metilfentanil, acetilfentanil,

butirfentanil, furanilfentanil, ocfentanil, acrilfentanil, tiofentanilet) e não análogos do fentanil (U-47700, AH-7921, U-49900, U-50488 e MT-45) dentre outros (TABARRA et al., 2019; UNODC, 2017a). Na Figura 1 são mostrados diversos análogos do fentanil e seus radicais adicionados ao núcleo da molécula.

O carfentanil, sintetizado em 1974, apesar de não possuir uso indicação para humanos, é usado em alguns países na medicina veterinária para imobilizar animais de grande porte, sendo cerca de 10.000 vezes mais potente do que a morfina e 1.000 vezes mais que o fentanil. Esta substância foi detectada pela primeira vez na Europa em 2017, havendo um rápido aumento na disponibilidade desta droga nos países europeus e nos EUA, ocasionando vários casos de mortes. O consumo da substância pode se dá por meio de comprimidos, cápsulas, líquidos e em suportes de papel. Diversos metabólitos já foram identificados *in vitro* para o carfentanil, sendo o norcarfentanil identificado em urina de indivíduo após exposição à droga (EMCDDA, 2018; WHO, 2017; MCINTYRE et al., 2015).

O furanilfentanil tem sido encontrado no mercado ilícito desde 2015 na forma de pós, líquidos, comprimidos e impregnados em ervas ou selos, podendo ser absorvido pelas vias oral, inalatória, injetável, sublingual, intramuscular e nasal. Doses típicas relatadas variam entre 0, 3 e 1, 6  $\text{mg}$  por via oral e 0, 2 a 0, 8  $\text{mg}$  por via nasal. O furanilfentanil é um agonista dos receptores  $\mu$  opioides com efeitos semelhantes ao fentanil. O uso concomitante com drogas depressoras do sistema nervoso central pode potencializar o efeito sedativo da droga, e com fármacos serotoninérgicos, podem aumentar as chances de síndrome serotoninérgica. Misturas contendo o furanilfentanil com outras drogas como U-47700, fentanil, 2-fluorofentanil, carfentanil e cocaína já foram relatadas pela literatura, com vários eventos fatais e não letais nos EUA, Europa e Canadá. Em 17 casos de overdose fatal, as concentrações de

Nome	Massa molar (g/mol)	R1	R2	R3
Acetilfentanil HCl	358,9	- CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	
Acrilfentanil Benzila HCl	356,9	- CH=CH <sub>2</sub>	- CH <sub>2</sub> -Ph	
Acrilfentanil HCl	370,9	- CH=CH <sub>2</sub>	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	
Alfa- Metilfentanil HCl	387,0	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	- CH-(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -Ph	
Alfa-Metil Acetilfentanil HCl	372,9	- CH <sub>3</sub>	- CH-(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -Ph	
Alfa-Metil Butirilfentanil HCl	401,0	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	- CH-(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -Ph	
Alfa-Metil-Tiofentanil HCl	393,0	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	- CH-(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -Tiofurano	
Benzodioxol Fentanil	428,5	Benzodioxol	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	
Beta-Hidroxifentanil HCl	388,9	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> -CH(OH)-Ph	
Beta-Hidroxitiofentanil	395,0	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> CH(OH)-Tiofurano	
Butiril Fentanil HCl	387,0	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	
Ciclobutil Fentanil HCl	399,0	Butano	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	
Ciclohexil Fentanil HCl	427,0	Hexano	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	
Ciclopentil Fentanil HCl	413,0	Pentano	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	
Ciclopropil Fentanil HCl	384,9	Propano	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	
Crotonilfentanil	348,5	- CH=CH-CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	
Despropionil orto Fluorofentanil	298,4	- H	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	2-F
Fentanil HCl	372,9	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	
Fenil Fentanil HCl	421,0	Ph	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	
Fentanil Metoxiacetila HCl	388,9	- CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	
Fentanil Tetrahydrofurano HCl	415,0	Tetrahydrofurano	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	
Fentanil Tiofeno HCl	427,0	Tiofurano	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	
Furanilfentanil etila HCl	362,9	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Furano	
Furanilfentanil HCl	410,9	Furano	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	
Isobutilil Fentanil HCl	387,0	- CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	
Meta Cloro Metoxi Acetil Fentanil HCl	406,9	- CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	3-F
Meta Fluoroisobutilil Fentanil HCl	405,0	- CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	3-F
Meta-Metil Acetil Fentanil HCl	372,9	- CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	3-CH <sub>3</sub>
Metil Acetilfentanil HCl	372,9	- CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph-4-CH <sub>3</sub>	
Norfentanil	232,3	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	- H	
Ocfentanil HCl	406,9	- CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	2-F
Orto-Fentanil Fluorobutilil HCl	405,0	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	2-F
Orto-Fluoro Acrilfentanil HCl	388,9	- CH=CH <sub>2</sub>	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	2-F
Orto-Fluorofentanil HCl	390,9	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	2-F
Orto-Metil Furanilfentanil HCl	425,0	Furano	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	2-CH <sub>3</sub>
Para- Cloro-Acrilfentanil HCl	405,4	- CH=CH <sub>2</sub>	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	4-Cl
Para-Clorofentanil HCl	407,4	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	4-Cl
Para-Fentanil Cloro Isobutilil HCl	405,0	- CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	4-Cl
Para-Fentanil Clorobutano HCl	421,4	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	4-Cl
Para-Fluoro Ciclopropilfentanil HCl	402,9	Pentano	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	4-F
Para-Metil Butirilfentanil HCl	417,0	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	4-OCH <sub>3</sub>
Tiofentanil HCl	379,0	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> -Tiofurano	
Valerilfentanil HCl	401,0	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	

**FIGURA 1:** Grupos funcionais da estrutura básica dos análogos do fentanil, indicando as modificações na estrutura química (Fonte: Adaptado de DUFFY et al., 2019)



furanyl-fentanil determinadas nas vítimas variaram entre 0,33 e 2,74 microg/L. Diversos metabólitos já foram identificados por estudos *in vitro* e análises em usuários da droga detectaram a presença de 4-ANPP no sangue de vítimas fatais (TABARRA et al., 2019; EMCDDA, 2017).

O U-47700, desenvolvido em 1978, foi inicialmente comercializado como um adulterante da heroína e como constituinte de medicamentos analgésicos, simulando os opióides legais. Seus efeitos ocorrem por ser um potente agonista dos receptores  $\mu$  opióides. O U-47700 tem cerca de 1/10 da potência do fentanil e é 7,5 vezes mais potente do que a morfina, conforme demonstrado em modelos animais. Este composto até hoje nunca foi estudado em seres humanos e não está registrado para uso médico. O início da ação desta droga após a administração oral é de 15 minutos e a duração dos efeitos ocorre entre 5 e 7 horas. *In vitro*, o perfil metabólico do U-47700 foi analisado e quatro metabólitos foram identificados em amostras de urina, sendo o N-desmetil-U-47700 o principal deles. Em 16 mortes confirmadas nos EUA pelo uso da droga, foram constatadas concentrações entre 17 e 490 ng/mL de U-47700 no sangue das vítimas (WHO, 2016; SOLIMINI et al., 2018).

A substância AH-7921 é um opioide estruturalmente semelhante a U-47700, que foi desenvolvido em meados da década de 1970, com extensa pesquisa em animais, porém não comercializada para humanos. Esta substância foi identificada em 2012 na Europa em amostras de um produto chamado "Doxylam", que foi utilizado pelos usuários na Internet como um nome alternativo para a droga. Ela entrou recentemente no mercado de drogas ilícitas em países como Japão, EUA e na Europa, resultando em várias mortes e intoxicações. O AH-7921 é um agonista de receptores  $\mu$  e  $\kappa$  opióides, com uma seletividade moderada para os primeiros, possui uma janela terapêutica estreita e pode causar dependência química. É 1,7 vezes mais potente do

que a morfina em induzir depressão respiratória em camundongos, o que indica maior risco para efeitos adversos em seres humanos. A droga é comercializada no mercado virtual, sob o pretexto de ser substância química para pesquisa e não destinada ao consumo humano, tentando, assim, burlar a fiscalização local. Doze metabólitos da AH-7921 já foram identificados, sendo gerados principalmente por desmetilação e, menos predominantemente, por hidroxilação e combinações de outros processos de biotransformação. Os dois principais metabólitos identificados em amostra de urina foram o desmetil e di-desmetil-AH-7921. Usuários descrevem seus efeitos adversos semelhantes aos dos opióides clássicos, incluindo euforia, relaxamento mental e elevação de humor. A substância é vendida sob a forma de cápsulas, comprimidos e pós, sendo utilizada pelas vias oral, respiratória, intravenosa, sublingual e intra-renal, com doses típicas entre 10 a 25 mg. Em 2013, AH-7921 foi detectada em vários casos de intoxicação aguda, causando até mortes nos EUA e países europeus, como na Suécia, Reino Unido e Noruega, combinada com outras substâncias como maconha, álcool, benzodiazepínicos ou gabapentina. Em todas as mortes relatadas, a causa de morte foi atribuída à depressão respiratória, uma vez que foi evidenciada durante a autópsia que a maioria das vítimas apresentava edema pulmonar grave. Mortes decorrentes do uso da droga ocorreram em 2013 na Suécia e a concentração encontrada no sangue das vítimas foi de 0,03 a 0,99 mg/L (WHO, 2014; SOLIMINI et al., 2018).

As inúmeras possibilidades de criar novos compostos por pequenas mudanças na estrutura química representam um desafio cada vez maior para o controle internacional de drogas. Entre 2012 e 2016, dezessete análogos do fentanil foram relatados aos órgãos governamentais dos países da Ásia, Europa e América do Norte (SKULSKA, 2005). As identificações químicas nestes materiais, nem sempre são triviais,



tendo em vista a alta similaridade estrutural entre os compostos, o que pode dificultar a elucidação molecular do composto.

No Brasil, de acordo com o relatório da Anvisa, em 2017, os opioides sintéticos detectados pelos laboratórios forenses foram U-47700, furanilfentanil e fentanil (ANVISA, 2019; MACHADO et al., 2018). O relatório sobre drogas sintéticas do Instituto Nacional de Criminalística, da Polícia Federal, mostrou que o fentanil tem sido comercializado ilegalmente em selos, líquidos e na forma de sólido (MINISTÉRIO DA JUSTIÇA, 2020). Tal relato corrobora com os achados do laboratório do Instituto Geral de Perícias de Santa Catarina, onde 12, 3% dos selos analisados em 2017 possuíam fentanil (BOFF et al., 2019). Em 2016, o laboratório de toxicologia da Faculdade de Medicina da UNICAMP informou que seis mortes ocorridas no Estado de São Paulo estavam relacionadas com o uso de fentanil conjuntamente com butilona, uma catinona sintética (UNODC, 2017a).

## **LEGISLAÇÃO INTERNACIONAL E NACIONAL SOBRE CONTROLE DOS OPIOIDES**

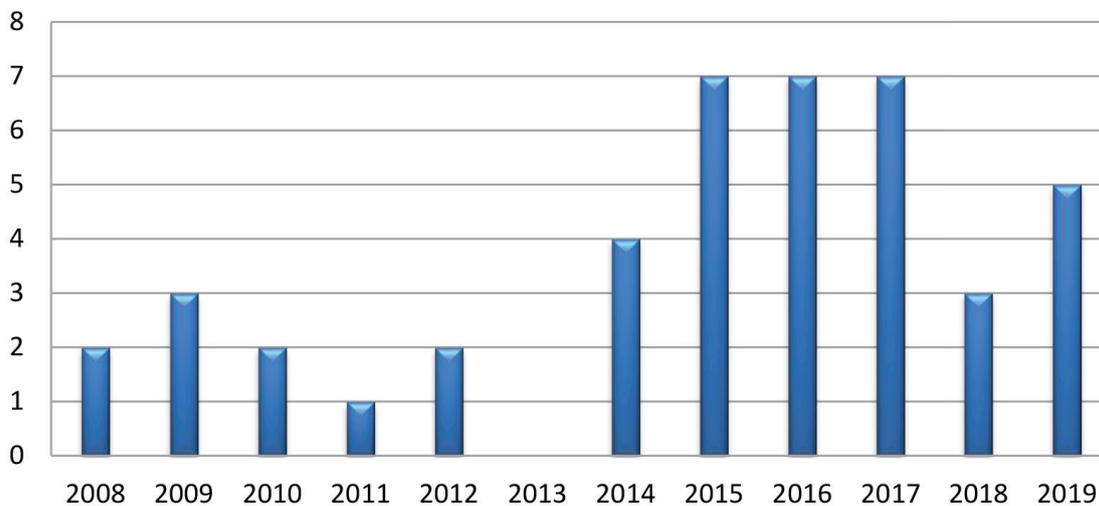
O controle legal sobre o uso de drogas se iniciou basicamente no início do século XX. Na época, havia um intenso comércio de ópio, levando ao consumo exagerado da droga, principalmente pela China, o que culminou com a reunião de países na Comissão do Ópio de Xangai, em 1909, para discutir sobre esta questão e inaugurou uma nova época no cenário mundial sobre controle de drogas. A Convenção Única sobre Entorpecentes das Nações Unidas (ONU), de 1961, alterou os tratados anteriores sobre drogas, herdados da Liga das Nações, e estabeleceu as bases do atual regime internacional de controle de drogas, criando listas de substâncias com graus de controle que vão desde a proibição de comercialização, até o uso médico controlado. Desde 1964 o fentanil já se encontra incluído nesta lista, tendo seu

comércio controlado pelos países signatários da convenção, enquanto o sufentanil, o alfentanil e remifentanil foram incluídos em 1980, 1984 e 1999 respectivamente. Já o carfentanil, apenas em 2018 foi incluído nas listas I e IV na Convenção Única sobre Entorpecentes (PASSAGLI, 2018; UNODC, 2017a).

Após alguns anos, outras duas novas Convenções da ONU foram estabelecidas: a Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas, em 1971, e a Convenção das Nações Unidas contra o Tráfico Ilícito de Entorpecentes e Substâncias Psicotrópicas, em 1988. Considerando que o comércio de drogas tem interface intercontinental, medidas rigorosas são necessárias para restringir o uso de tais substâncias, requerendo coordenação e ação universal entre os países que participam das convenções.

Ao longo dos últimos anos o anexo I da Portaria 344/98 da Anvisa foi, diversas vezes, atualizado para incluir vários novos opioides, sendo alguns para uso médico humano (ex: sufentanil em 1980, alfentanil em 1984 e remifentanil em 1999). Já outros análogos do fentanil, que não foram desenvolvidos para finalidade farmacêutica, foram colocados sob o controle internacional pela ONU entre 1988 e 1990 (acetil-alfa-metilfentanil, 3-metilfentanil, alfa-tiofentanil, beta-hidroxi-fentanil, beta-hidroxi-3-metilfentanil e 3-metil-tiofentanil) (UNODC, 2017a).

Tendo em vista o cenário mundial sobre o consumo de novas substâncias psicoativas, as leis sobre drogas dos países tiveram que acompanhar esta tendência e atualizações mais céleres foram necessárias, a fim de incluir as substâncias reportadas pelos laboratórios forenses na listagem de controle de drogas de cada país. No Brasil, não foi diferente, ocorrendo, a partir de 2014, um aumento significativo no número de atualizações do anexo I da Portaria 344/98 da Anvisa, para inclusão de novas substâncias psicoativas (Figura 2).



**FIGURA 2:** Número de atualizações do anexo I da Portaria 344/98 da Anvisa entre 2008 e 2019.

A atualização constante do anexo I da Portaria 344/98 é de extrema importância para o sistema judicial criminal, tendo em vista que a inclusão da substância em uma das listas permite às autoridades judiciais tipificar a conduta do indivíduo que estaria portando ou comercializando ilicitamente estes compostos. A Polícia Federal tem identificado a presença de análogos de fentanil em amostras apreendidas (selos e sólidos), como ocorreu em 2016 e 2017, onde foi reportada a presença de furanilfentanil nas amostras analisadas (MINISTÉRIO DA JUSTIÇA, 2018). No entanto, apenas em 2019, por meio da RDC 227, de 17/05/2018, esta substância foi incluída na lista F1 da Portaria 344/98 da Anvisa, passando a ser proscria no território nacional. Assim, as amostras, contendo furanilfentanil, apreendidas antes da publicação da RDC 227/2018, não estariam em desacordo com a lei de drogas brasileira, tendo em vista que a substância identificada não se encontrava nominalmente relacionada na Portaria 344/98 da Anvisa, não sendo ato ilícito e punível o porte de tal material naquele período.

Para tornar a lei mais eficiente no combate ao porte e tráfico de drogas, a Anvisa passou a adotar, além da

lista nominal, o sistema genérico de controle de drogas, com a publicação das RDC 79, de 23 de maio de 2016; RDC 175, de 19 de setembro de 2017; e RDC 325, de 03 de dezembro 2019, que passaram a controlar classes químicas estruturais relacionadas aos agonistas sintéticos de receptores canabinoides, catinonas sintéticas e fenetilaminas respectivamente (ANVISA, 2019). No entanto, o mesmo sistema não foi adotado, ainda, para os opioides sintéticos, provavelmente, pela pequena casuística de apreensão destas drogas em comparação com as demais.

Anualmente especialistas das Nações Unidas se reúnem para discutir e adotar resoluções relacionadas ao controle internacional de drogas por meio da Comissão de Drogas Narcóticas, vigente desde 1946. Em 2019, esta comissão decidiu por incluir, na lista I da Convenção Única sobre Entorpecentes, oxiclopropilfentanil, metoxi-acetilfentanil, orto-fluorofentanil e 4-fluoro-butirfentanil. Já em 2020, o crotonilfentanil e o valerilfentanil também foram incluídos na mesma lista e passaram a ser controlados mundialmente. A tabela 1 apresenta os opioides controlados ou proscrios no Brasil atualmente.

**Tabela 1:** Lista dos opioides sujeitos a controle especial no Brasil de acordo com Portaria 344 de 1998 da Anvisa.

Opioide	Lista da Portaria 344/98	Data da inclusão	Opioide	Lista da Portaria 344/98	Data da inclusão
Acetilmetadol	A1	12 de maio de 1998	Fenazocina	A1	12 de maio de 1998
Alfacetilmetadol	A1	12 de maio de 1998	Fenomorfano	A1	12 de maio de 1998
Alfameprodina	A1	12 de maio de 1998	Fenoperidina	A1	12 de maio de 1998
Alfametadol	A1	12 de maio de 1998	Fentanil	A1	12 de maio de 1998
Alfaprodina	A1	12 de maio de 1998	Furetidina	A1	12 de maio de 1998
Alfentanila	A1	12 de maio de 1998	Hidrocodona	A1	12 de maio de 1998
Alilprodina	A1	12 de maio de 1998	Hidromorfinol	A1	12 de maio de 1998
Anileridina	A1	12 de maio de 1998	Hidromorfona	A1	12 de maio de 1998
Bezetramida	A1	12 de maio de 1998	Hidroxiptetidina	A1	12 de maio de 1998
Benzetidina	A1	12 de maio de 1998	Isometadona	A1	12 de maio de 1998
Benzilmorfina	A1	12 de maio de 1998	Levofenacilmorfano	A1	12 de maio de 1998
Benzoilmorfina	A1	12 de maio de 1998	Levometorfano	A1	12 de maio de 1998
Betacetilmetadol	A1	12 de maio de 1998	Levomoramida	A1	12 de maio de 1998
Betameprodina	A1	12 de maio de 1998	Levorfanol	A1	12 de maio de 1998
Betametadol	A1	12 de maio de 1998	Metadona	A1	12 de maio de 1998
Betaprodina	A1	12 de maio de 1998	Metazocina	A1	12 de maio de 1998
Buprenorfina	A1	12 de maio de 1998	Metildesorfina	A1	12 de maio de 1998
Butorfanol	A1	12 de maio de 1998	Metildiidromorfina	A1	12 de maio de 1998
Clonitazeno	A1	12 de maio de 1998	Metopona	A1	12 de maio de 1998
Codoxima	A1	12 de maio de 1998	Miofina	A1	12 de maio de 1998
Dextromoramida	A1	12 de maio de 1998	Morferidina	A1	12 de maio de 1998
Diampromida	A1	12 de maio de 1998	Morfina	A1	12 de maio de 1998
Dietiltiambuteno	A1	12 de maio de 1998	Morinamida	A1	12 de maio de 1998
Difenoxilato	A1	12 de maio de 1998	Nicomorfina	A1	12 de maio de 1998
Difenoxina	A1	12 de maio de 1998	Noracimetadol	A1	08 de janeiro de 2004
Diidromorfina	A1	12 de maio de 1998	Norlevorfanol	A1	12 de maio de 1998
Dimefeptanol (metadol)	A1	12 de maio de 1998	Normetadona	A1	12 de maio de 1998
Dimenoxadol	A1	12 de maio de 1998	Normorfina	A1	12 de maio de 1998
Dimetiltiambuteno	A1	12 de maio de 1998	Norpipanona	A1	12 de maio de 1998
Dioxafetila	A1	12 de maio de 1998	N-oxicodona	A1	12 de maio de 1998
Dipipanona	A1	12 de maio de 1998	N-oximorfina	A1	28 de maio de 1999
Drotebanol	A1	12 de maio de 1998	Ópio	A1	12 de maio de 1998
Etilmetiltiambuteno	A1	12 de maio de 1998	Oripavina	A1	01 de março de 2007
Etonitazeno	A1	12 de maio de 1998	Oxicodona	A1	12 de maio de 1998
Etoxidina	A1	12 de maio de 1998	Oximorfona	A1	12 de maio de 1998
Fenadoxona	A1	12 de maio de 1998	Petidina	A1	08 de janeiro de 2004
Fenampromida	A1	12 de maio de 1998	Piminodina	A1	12 de maio de 1998

**Tabela 1:** Lista dos opioides sujeitos a controle especial no Brasil de acordo com Portaria 344 de 1998 da Anvisa.

Opioide	Lista da Portaria 344/98	Data da inclusão
Piritramida	A1	12 de maio de 1998
Proeptazina	A1	12 de maio de 1998
Properidina	A1	12 de maio de 1998
Racemotorfano	A1	12 de maio de 1998
Racemoramida	A1	12 de maio de 1998
Racemorfano	A1	12 de maio de 1998
Remifentanila	A1	28 de maio de 1999
Sufentanila	A1	12 de maio de 1998
Tapentadol	A1	18 de fevereiro de 2014
Tebacona	A1	08 de janeiro de 2004
Tebaína	A1	12 de maio de 1998
Tilidina	A1	12 de maio de 1998
Trimeperidina	A1	12 de maio de 1998
Acetildihidrocodeína	A2	12 de maio de 1998
Codeína	A2	12 de maio de 1998
Dextropropoxifeno	A2	12 de maio de 1998
Diidrocodeína	A2	12 de maio de 1998
Etilmorfina	A2	12 de maio de 1998
Folcodina	A2	12 de maio de 1998
Nalbufina	A2	12 de maio de 1998
Nalorfina	A2	12 de maio de 1998
Nicodina	A2	12 de maio de 1998
Nicodicodina	A2	12 de maio de 1998
Norcodeína	A2	12 de maio de 1998
Propiram	A2	12 de maio de 1998
Tramadol	A2	12 de maio de 1998
3-Metilfentanil	F1	12 de maio de 1998

Opioide	Lista da Portaria 344/98	Data da inclusão
3-Metiltiofentanil	F1	12 de maio de 1998
4-Fluoroisobutirfentanil	F1	21 de agosto de 2018
Acetil-Alfa-Metilfentanil	F1	12 de maio de 1998
Acetilfentanil	F1	28 de junho de 2016
Acetorfina	F1	20 de novembro de 2000
Acriiofentanil	F1	21 de agosto de 2018
AH-7921	F1	13 de maio de 2015
Alfa-Metilfentanila	F1	12 de maio de 1998
Alfa-Metiltiofentanila	F1	12 de maio de 1998
Beta-Hidroxi-3-Metilfentanil	F1	12 de maio de 1998
Beta-hidroxi-fentanil	F1	12 de maio de 1998
Butirfentanil	F1	17 de março de 2017
Carfentanil	F1	13 de novembro de 2017
Cetobemidona	F1	20 de novembro de 2000
Desomorfina	F1	12 de maio de 1998
Diidroetorfina	F1	05 de setembro de 2002
Etorfina	F1	20 de novembro de 2000
Furanilfentanil	F1	17 de maio de 2018
Heroína	F1	12 de maio de 1998
MPPP	F1	12 de maio de 1998
MT-45	F1	28 de junho de 2016
Ocfentanil	F1	21 de agosto de 2018
Para- fluorofentanila	F1	12 de maio de 1998
PEPAP	F1	12 de maio de 1998
Tetrahidrofuranilfentanil	F1	21/08/2018
Tiofentanil	F1	12 de maio de 1998
U-47700	F1	17 de março de 2017



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de opioides sintéticos sem prescrição médica teve um aumento considerável nos últimos anos, provocando diversos casos de intoxicação e morte na Europa e culminando na maior crise de uso abusivo de opioides nos EUA. Desta forma, agências governamentais têm dedicado esforços na disseminação das informações relacionadas aos sinais clínicos, mecanismo de ação, tratamento, uso abusivo e rotas de tráfico destes novos compostos, para que os riscos associados ao seu consumo diminuam.

O uso de opioides, apesar de beneficiarem terapêuticamente milhões de pessoas, também provocam quadros clínicos de intoxicações, dependência química e overdose, muitas vezes, fatais. Esta problemática tem crescido nos últimos anos devido ao surgimento de novos opioides sintéticos, em especial os análogos do fentanil, que possuem toxicidade maior do que os opioides clássicos.

Desta forma, a produção de conhecimento sobre os aspectos toxicológicos dos análogos do fentanil pode servir para nortear outras linhas de pesquisa como desenvolvimento de métodos analíticos com finalidade clínica e forense, estabelecimento de protocolos de terapia em vítimas de intoxicação, ensaios *in silico* para verificar potencial toxicológico de novos opioides, bem como prover as agências regulatórias com evidências para embasar a tomada de decisão sobre o controle legal destas drogas.

Espera-se que as autoridades públicas brasileiras relacionadas com saúde, segurança e educação estejam atentas ao que está ocorrendo nos países europeus e nos EUA, para que caso ocorra algo semelhante no Brasil, as medidas de controle legais e sanitárias, possam ser implementadas de forma rápida e efetiva.

## DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Relatório de atividades 2017/2018. 2019. Disponível em <<https://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/5206942/RELAT%C3%93RIO+DE+ATIVIDADES+2017-2018+FINAL.pdf/cda80c22-7146-4b87-abb2-3c5ec5c1b45b>>, acesso em 10 de maio de 2020>.

AHMAD, F.B.; ROSSEN, L.M.; SUTTON, P. Provisional drug overdose death counts. National Center for Health Statistics. 2020. Disponível em <<https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/drug-overdose-data.html>, acesso em 10 de maio de 2020>.

BICCA, C.; RAMOS, F.L.P.; CAMPOS V.R.; ASSIS F.D.; PULCHINELLI J.R.A.; LERMEN J.R.N.; MARQUES A.C.P.R.; RIBEIRO M.; LARANJEIRA R.R.; ANDRADA N.C. Abuso e dependência dos opioides e opiáceos. 2012. Disponível em <[https://diretrizes.amb.org.br/\\_BibliotecaAntiga/abuso\\_e\\_dependencia\\_de\\_opioides.pdf](https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/abuso_e_dependencia_de_opioides.pdf)>, acesso em: 10 abril de 2020.

BOFF, B.; SILVEIRA F.J.; NONEMACHER, K.; DRIESSEN S.S.; DUTRA A.M. New psychoactive substances (NPS) prevalence over LSD in blotter seized in State of Santa Catarina, Brazil: a six-year retrospective study. *Forensic Science International*, 306: 1-6 2019.

DUFFY, J.; URBAS, A.; NIEMITZ, M.; LIPPA, K.; MARGINEAN, I. . Differentiation of fentanyl analogues by low-field NMR spectroscopy. *Analytica Chimica Acta*, 1049: 161-169, 2019.

EUROPEAN MONITORING CENTER FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION (EMCDDA). Fentanils and synthetic cannabinoids: driving greater complexity into the drug situation. 2018.

EUROPEAN MONITORING CENTER FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION (EMCDDA). Joint Report on a new psychoactive substance: N-phenyl-N- [1- (2-phenylethyl) piperidin-4-yl]-furan-2-carboxamide (furanlylfentanyl), 2017.

MACHADO, Y.; COELHO NETO, J.; LORDEIRO, R.A.; SILVA, M.F.; PICCIN E. Profile of new psychoactive substances (NPS) and other synthetic drugs in seized materials analysed in a Brazilian forensic laboratory. *Forensic Toxicol*; (37) : 265-271, 2018.

MCINTYRE, I.M.; TROCHTA, A.; GARY, R.D.; WRIGHT, J.; MENA, O. An acute butyr-fentanyl fatality: a case report with postmortem concentrations. *J Anal Toxicol*, 40 (2) : 162-166, 2015.

MINISTÉRIO DA JUSTIÇA. Polícia Federal. Relatório 2018 -



Drogas Sintéticas. Brasília, 2020. Disponível em < <http://www.pf.gov.br/institucional/acessoainformacao/acoes-e-programas/relatorio-de-drogas-sinteticas-2018>>, acesso em 10 de maio de 2020.

PASSAGLI, M. Toxicologia forense – teoria e prática. 5 ed. São Paulo: Millennium, 2018. 524 p.

SCHUELER, H.E. Emerging synthetic fentanyl analogs. *Academic Forensic Pathology*, 7 (1) : 36-40, 2017.

SKULSKA, A.; KAŁA, M.; PARCZEWSKI, A. Fentanyl and its analogues in clinical and forensic toxicology, 62 (6) : 581-584, 2005.

SOLIMINI, R.; PICHINI, S.; PACIFICI, R.; BUSARDÒ, F.P.; GIORGETTI, R. Pharmacotoxicology of non-fentanyl derived new synthetic opioids. *Front. Pharmacol*, 9: 654, 2018.

TABARRA, I.; SOARES, S.; ROSADO, T.; GONÇALVES, J.; LUÍS, Â.; MALACA, S.; BARROSO, M.; KELLER, T.; RESTOLHO, J.; GALLARDO, E. Novel synthetic opioids - toxicological aspects and analysis. *Forensic Sci Res*, 4 (2) : 111-140, 2019.

TISCIONE, N.B.; ALFORD, I. Carfentanil in impaired driving cases and the importance of drug seizure data. *J Anal Toxicol*, 42 (7) : 476-484, 2018.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC).

Fentanyl and its analogues - 50 years on. *Global Smart Update*. 2017a.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). UNODC launches publication to help member states counter opioid crisis. 2017b. Disponível em <<https://www.unodc.org/unodc/en/frontpage/2017/December/unodc-launches-publication-to-help-member-states-counter-opioid-crisis.html>>, acesso em 10 de maio de 2020>.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). Recommended methods for the identification and analysis of fentanyl and its analogues in biological specimens. 2017c.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUG AND CRIME (UNODC). World drug report. 2019a.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). Understanding the global opioid crisis. *Global Smart Update*. 2019b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). AH-7921 - Critical review report. Geneva: WHO. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Carfentanil - critical review report. Geneva: WHO. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). U-47700 - critical review report. Geneva: WHO. 2016.