

NOVOS OPIÓIDES SINTÉTICOS NA TOXICOLOGIA FORENSE

Ana Carolina Policarpo¹, Carolina Gorjão¹, Cristina Lourenço¹, Érica Feiteira¹, Joana Couceiro², Catarina Bernardes²

¹ Estudante e ² Docente da Unidade Curricular Ciências Forenses Aplicadas, Licenciatura em Ciências Biomédicas Laboratoriais – Escola Superior de Saúde Egas Moniz, Caparica, Portugal

INTRODUÇÃO

Com o desenvolvimento de vários análogos sintéticos não farmacêuticos do fentanil e da heroína, verificou-se um aumento acentuado de mortes devido à introdução e uso indevido destes opióides [1]. Assim, estes apresentam-se como uma nova ameaça para a saúde pública. A expansão destes novos opióides sintéticos constitui um desafio importante na toxicologia forense. Este desafio deve-se principalmente ao facto destas substâncias não serem detetadas nos métodos de rastreio ou presuntivos devido às doses baixas utilizadas destes fármacos. As concentrações esperadas nas amostras são bastantes baixas, na gama dos pg para ng, precisando de métodos de análise extremamente sensíveis. Os métodos confirmatórios atualmente utilizados são a cromatografia gasosa combinada com espectrometria de massa e a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em Tandem (LC-MS/MS), sendo esta última a mais utilizada. São as técnicas mais comuns devido à sua sensibilidade e especificidade [2].

DESENVOLVIMENTO

Os opióides sintéticos constituem um grupo heterogéneo com efeito imediato, uma potência de cerca de 200 vezes superior à morfina, mas com uma duração de ação relativamente curta [1, 2].

Desde 2017, foram detetados 10 novos análogos sintéticos não farmacêuticos do fentanil no mercado ilícito de drogas na Europa. Isto contribuiu para o aumento da maioria das mortes por fentanil, por exemplo, em Inglaterra (Quadro 1). Para além destes análogos sintéticos, o fentanil farmacêutico que é encontrado tanto em âmbito hospitalar, por prescrição médica, como ilegalmente, teve uma elevada taxa de implicação de morte por prescrição médica (Quadro 1). Este facto está relacionado com o aumento das prescrições farmacêuticas sem supervisão direta dos profissionais de saúde, ou seja, os pacientes não terão recebido qualquer orientação sobre a sua utilização adequada (por exemplo, doses e duração da administração) ou avisos relativos a contraindicações ou efeitos secundários. O aumento da disponibilidade na comunidade em resultado do aumento das prescrições de fentanil facilita o desvio ilegal [1].

Foram detetados vários opióides sintéticos em análises *post-mortem*, sendo os mais frequentes o fentanil e seus análogos (furanilfentanil, 4-ANPP, acetilfentanil, carfentanil, butirfentanil e ciclopropilfentanil), e dois derivados da heroína, U-47700 e U-49900 [2]. As análises de autópsias em mortes causadas por análogos do fentanil demonstraram edema cerebral e pulmonar, hemorragia alveolar, depressão respiratória e morte súbita. Nas autópsias a mortes causadas por derivados da heroína, os achados *post-mortem* demonstraram edema pulmonar, edema cerebral e cardiomegalia [3].

Quadro 1: Origem, fonte de obtenção e taxas de implicações do fentanil nas mortes relatadas em Inglaterra. Adaptado de Claridge et al., 2020 [1]

ORIGEM DO FENTANIL	FONTE DE OBTENÇÃO	IMPLICAÇÃO NA MORTE
FARMACÊUTICO	Hospital	5,6 %
	Prescrição	93,7%
	Ilícito	84,5%
	Desconhecido	73,7%
FARMACÊUTICO E ANÁLOGOS SINTÉTICOS NÃO FARMACÊUTICOS	Ilícito e desconhecido	100%
ANÁLOGOS SINTÉTICOS NÃO FARMACÊUTICOS	Ilícito	97,5%

Nas análises *post-mortem* foram mais comumente encontrados vários opióides em simultâneo, nomeadamente o acetilfentanil e o fentanil. Foram também detetados com outros medicamentos, especialmente depressores do SNC, tais como benzodiazepinas e etanol. Estas combinações podem produzir uma interação farmacodinâmica e aumentar o risco de depressão respiratória [2].

Relativamente aos análogos do fentanil com potências 170 vezes superiores à morfina, mostraram concentrações de gamas baixas no sangue (ng/mL ou pg/mL), enquanto os análogos com potências semelhantes à morfina mostraram concentrações de centenas de ng/mL (Quadro 2) [2].

Quadro 2: Concentrações *post-mortem* de opióides sintéticos em amostras de sangue. Adaptado de Concheiro et al., 2018 [2]

SUBSTÂNCIA	CONCENTRAÇÃO (ng/mL) EM AMOSTRAS SANGUÍNEAS			
	FEMORAL	CARDÍACO	SUBCLÁVIA	NÃO ESPECIFICADO
3-METILFENTANIL	-	-	-	0.4 (0.3-0.9) n=3
4-FLUORBUTILFENTANIL	-	-	-	91-112 n= 2
ACETILFENTANIL	223.5 (16-600) n=12	270 (170-2.100) n=11	220 n=1	-
ACRILFENTANIL	0.2 (0.01-5) n=42	-	-	-
BUTIRFENTANIL	99(66-145.2) n=3	60.5 (39-220) n=3	-	-
CARFENTANIL	0.2 (0.01-0.5) n=9	0.1-0.2 n=2	0.03 n=1	-
FENTANIL	11 (1-60) n=207	13 (1.8-139) n=81	-	13 (2-383) n=66
FURANILFENTANIL	2.7 (0.4-42.9) n=13	2.8 n=1	-	-
OCFENTANIL	9.1 (3.7-15.3) n=3	23.3 (3.9-27.9) n=3	-	-
AH-7921	350 (30-9.100) n=13	480-3.900 n=2	-	-
MT-45	520-660 n=2	1.300 n=1	-	-
U-47700	358 (189-1.460) n=12	691.5 (260-1.347) n=4	-	-

CONCLUSÃO

Além dos desafios analíticos associados aos opióides sintéticos, a interpretação dos resultados é extremamente difícil devido à falta de dados *post-mortem*. A realização de interpretações toxicológicas *post-mortem* apresenta uma série de desafios muito significativos para os toxicologistas forenses. Esta revisão chama a atenção para o número elevado de mortes associadas ao consumo de opioides sintéticos, independentemente da sua aquisição. Adicionalmente, são apresentados os opioides sintéticos mais comumente encontrados em análises *post-mortem* com as suas respetivas concentrações.

Referências:

- [1] Claridge, H., Williams, B. D., & Copeland, C. S. (2020). A deadly trend in fentanyl fatalities (England, 1998-2017). *Br J Clin Pharmacol*, 86(3), 437-444. <https://doi.org/10.1111/bcp.14135>
- [2] Concheiro, M., Chesser, R., Pardi, J., & Cooper, G. (2018). Postmortem Toxicology of New Synthetic Opioids. *Front Pharmacol*, 9, 1210. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01210>
- [3] Tabarra, I., Soares, S., Rosado, T., Gonçalves, J., Luís, Á., Malaca, S., . . . Gallardo, E. (2019). Novel synthetic opioids - toxicological aspects and analysis. *Forensic Sci Res*, 4(2), 111-140. <https://doi.org/10.1080/20961790.2019.1588933>