Análogos de Fentanilo em Amostras Forenses: Desafios Analíticos e Técnicas Instrumentais

Amanda Pedro[1], Catarina Melo[1]

[1] Mestrado em Tecnologias Laboratoriais em Ciências Forenses, Instituto Universitário Egas Moniz, Monte da Caparica, 2829-511, Almada, Portugal

INTRODUÇÃO

O fentanilo é um opioide sintético cerca de 50 a 100 vezes mais potente do que a morfina, e alguns dos seus análogos, como o carfentanilo, são ainda mais potentes. Modificações na estrutura da molécula, feitas em laboratórios clandestinos, originam continuamente novos análogos (Figura 1), cuja semelhança estrutural dificulta a deteção pelos métodos laboratoriais tradicionais.

A sua identificação é difícil por várias razões: a coeluição e as interferências entre isómeros, as quantidades muito baixas presentes nas amostras, e a necessidade de atualizar métodos e bibliotecas espetrais com novos padrões de referência. Por isso, a escolha da técnica instrumental adequada em cada etapa da análise é uma questão central em contexto forense (Figura 2).

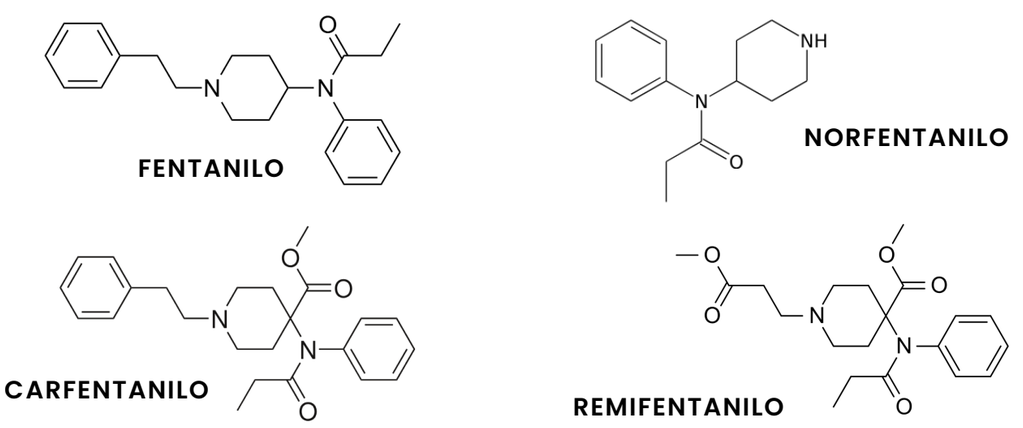

Figura 1. Estrutura química do fentanilo, do seu metabolito norfentanilo e dos análogos carfentanilo e remifentanilo.

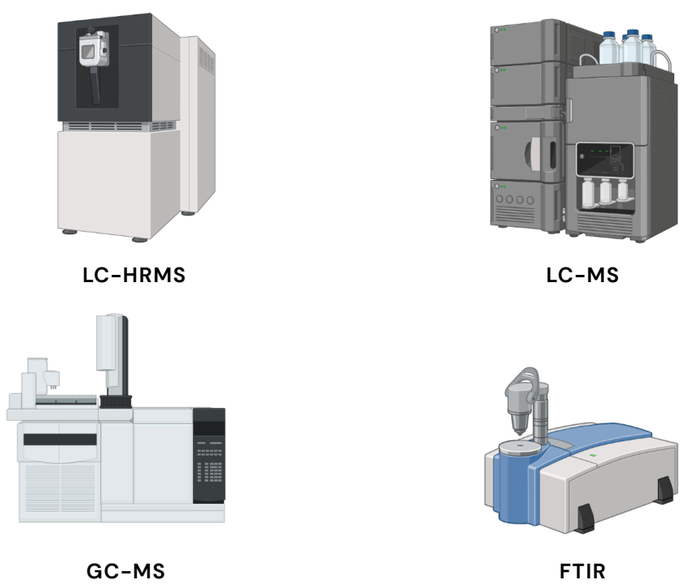

Figura 2.Exemplo de equipamentos usados na análise de análogos de fentanilo. Criada com BioRender.com.

OBJETIVO

Rever os métodos instrumentais usados no rastreio, identificação, confirmação e quantificação de análogos de fentanilo em amostras forenses.

METODOLOGIA

Tabela 1. Metodologia de pesquisa bibliográfica utilizada na seleção dos estudos.

Critério	Detalhes
Bases de dados	PubMed, Google Scholar, Web Of Science
Palavras-chave	fentanyl analogs, LC-MS/MS, LC-HRMS, GC-MS, blood, urine, hair, oral fluid, isomers
Inclusão	Artigos originais e revisões sobre análogos de fentanilo em matrizes biológicas ou padrões analíticos; métodos de rastreio, confirmação e quantificação
Exclusão	Estudos sem relação com o tema; trabalhos sem informação analítica explícita (técnica, matriz, desempenho); estudos exclusivamente em animais
Período e data	2017–2026; pesquisa bibliográfica realizada em outubro de 2026
Estratégia	Combinação de palavras-chave booleanas; análise de referências dos trabalhos mais relevantes; comparação direta entre LC-MS/MS, LC-HRMS e GC-MS

DESENVOLVIMENTO

RASTREIO
Imunoensaios · HRMS não direcionado
Indica rapidamente a presença de opioides, sem identificar o composto.

IDENTIFICAÇÃO
GC-MS · LC-HRMS
Atribui uma estrutura ao composto detetado.

CONFIRMAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO
LC-MS/MS
Exige sensibilidade e seletividade, porque as concentrações são muito baixas.

MATERIAIS APREENDIDOS
FTIR · Raman · GC-EI-MS
Concentração alta e matriz simples.

Tabela 2. Principais técnicas analíticas utilizadas na análise forense de análogos de fentanilo, incluindo as respetivas aplicações, matrizes, preparação de amostras e limites de deteção (LOD).

Etapa	Técnica analítica	Matriz	Preparação	LOD	Observações	DOI
Rastreio	ELISA (kit Neogen)	Sangue total, urina	Diluição direta	0,25 ng/mL (sangue); 0,5 ng/mL (urina)	Validação forense (SWGTOX) em sangue e urina; boa precisão (CV < 5,6% na urina e < 2,4% no sangue); desenhado para fentanilo.	10.1093/jat/bkx005
Rastreio	LC-HRMS	Urina, soro	Diluição (urina); precipitação de proteínas (soro)	1–10 ng/mL (urina); 0,25–2,5 ng/mL (soro)	Rastreio abrangente; testado em amostras de rotina; análogos quase sempre com fentanilo.	10.1016/j.jmsacl.2022.07.005
Identificação	GC-EI-MS (full scan e SIM; coluna HP-5MS; 70 eV; ~20 min)	Padrões em metanol; amostras sólidas apreendidas	Dissolução em metanol e filtração; concentração de trabalho ~15 µg/mL; padrão interno eicosano (5 µg/mL); sem derivatização	0,007–0,822 µg/mL	Identificação de 18 fentanilos (fentanilo e 17 análogos), 5 substâncias controladas e 4 adulterantes numa só corrida; co-eluições (ciclopropil e metoxiacetilfentanilo, 13,6 min) resolvidas por espectro de massa e iões SIM. Método validado (ICH) e quantitativo; aplicado a 7 amostras de rua, com fentanilo em 2.	10.1002/dta.2771
Identificação	UHPLC-Q-Orbitrap-HRMS (full MS/dd-MS²)	Padrões em metanol; pós apreendidos	Dissolução em metanol, centrifugação e filtração (0,22 µm)	0,5 ng/mL	32 substâncias, incluindo 17 isómeros em 7 conjuntos, separados em 20 min numa C18; erro de massa < 1 ppm; exatidão 99–106%; aplicado a 5 pós apreendidos.	10.1002/jssc.202000168
Confirmação e quantificação	LC-MS/MS (MRM)	Sangue completo	Precipitação de proteínas com acetonitrilo	0,017–0,056 ng/mL	Método multiplex de referência (gold standard) para mais de 24 análogos e metabolitos em sangue; utilização de padrões internos deuterados.	10.1021/acsomega.7b01536
Confirmação e quantificação	LC-MS/MS	Cabelo	Lavagem da matriz, digestão/imersão ácida e SPE	0,05 pg/mg	Avaliação do perfil histórico de consumo a longo prazo; exige elevadíssima sensibilidade para concentrações ultrabaixas em matrizes queratinizadas.	10.3724/SP.J.1123.2025.12005
Materiais apreendidos	SERS	Pós, comprimidos e amostras sólidas	Nenhuma / Direta (análise não-destrutiva por ATR)	N/A (amostras brutas/massa)	Análise ultrarrápida no local de apreensão; sem destruição de prova; diferenciação de isómeros em misturas com adulterantes.	10.1016/j.vibspec.2023.103567

Nota: **ELISA** – ensaio imunoenzimático (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay); **LC-HRMS** – cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa de alta resolução; **GC-EI-MS** – cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa com ionização por impacto eletrónico; **UHPLC-Q-Orbitrap-HRMS** – cromatografia líquida de ultra-alta eficiência acoplada à espectrometria de massa de alta resolução com analisador quadrupolo-Orbitrap; **LC-MS/MS** – cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa em tandem; **MRM** – monitorização de reações múltiplas (Multiple Reaction Monitoring); **SERS** – espectroscopia Raman amplificada por superfície (Surface-Enhanced Raman Spectroscopy).

CONCLUSÃO

A LC-MS/MS em modo MRM é a referência para confirmar e quantificar fentanilóides conhecidos, enquanto a LC-HRMS, com massa exata e rastreio não direcionado, responde melhor a novos análogos. A GC-MS é complementar e, em materiais apreendidos, FTIR, Raman e GC-EI-MS permitem uma caracterização rápida. Isómeros e efeito de matriz continuam a ser os principais desafios, exigindo preparação de amostra adequada e bibliotecas espetrais atualizadas.

Referências

- Bojarska, E., Zajaczkowski, W., Furtak, E., Stela, M., Gorniak, L., Podogrocki, M., & Bijak, M. (2025). Modern Methods for Detection of Fentanyl and Its Analogues: A Comprehensive Review of Technologies and Applications. Molecules, 30(17), 3577. https://doi.org/10.3390/molecules30173577

Agradecimentos

Agradecemos à Professora Doutora Paula Correia da Silva e ao Professor Doutor Nuno R. Neng pela orientação e pelo apoio na elaboração deste trabalho. Agradecemos também à Egas Moniz School of Health and Science, ao Egas Moniz Center for Interdisciplinary Research (CiiEM) e à comissão organizadora das Jornadas Científicas Egas Moniz pela oportunidade de apresentar e partilhar este trabalho com a comunidade académica.