

Fentanil: caracterização e presença no Brasil

4º Informe do Subsistema de Alerta Rápido sobre Drogas (SAR) | Maio de 2023

O fentanil

O fentanil é um opioide sintético originalmente utilizado como um analgésico e anestésico. Pertence à classe dos opioides, que é um termo genérico utilizado para uma série de substâncias que vão desde os opiáceos naturais extraídos da planta *Papaver somniferum* (papoula), tais como o ópio e a morfina, até os semissintéticos (heroína) e os sintéticos fabricados em laboratórios (tramadol), incluindo as Novas Substâncias Psicoativas (NSP) (acetilfentanil)^{1,2}.

Os opioides atuam ligando-se aos receptores opioides endógenos, localizados geralmente no Sistema Nervoso Central (SNC) e também no Sistema Nervoso Periférico (SNP), produzindo o efeito genérico de alívio em dores, sendo que o uso crônico dessas substâncias pode gerar tolerância, isto é, usuários necessitam de maiores doses da mesma substância, ou substâncias mais potentes, para produzir efeitos similares. A predisposição de usuários de opioides a overdoses é influenciada pelo tipo de opioide de acordo com sua potência, dose, frequência e meio de administração, assim como o uso conjunto com outras substâncias depressoras do SNC (álcool, benzodiazepínicos ou outros opioides) que possam produzir um efeito sinérgico^{1,2,3}.

Como analgésico, o fentanil é aproximadamente 100 vezes mais potente que a morfina e 50 vezes mais potente que a heroína, por isso é utilizado frequentemente para propósito médico, tanto para analgesia de curta duração durante o período anestésico ou quando necessário no período pós-operatório. O uso não médico do fentanil pode acarretar consequências severas à saúde dos usuários e à saúde pública, como observado pelo aumento paulatino

no número de mortes por overdoses atribuído ao uso de opioides na América do Norte durante os últimos anos. Uma dose letal de fentanil pode ser pequena (aproximadamente 2mg), sendo consumido sozinho ou em combinação com outras substâncias, geralmente na forma de comprimidos ou pó, podendo ser administrado por via venosa, ingerido, fumado ou cheirado. Produz efeitos similares a outros opioides, tais como: relaxamento, alívio da dor, sedação, náuseas, confusão mental, vômitos, retenção urinária, depressão respiratória e constrição pupilar (miose)^{2,4}.

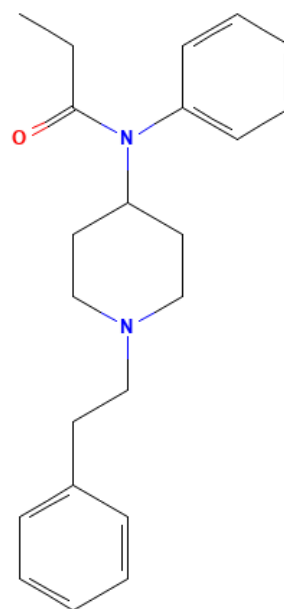


Figura 1. Estrutura molecular do fentanil (C₂₂H₂₈N₂O). O fentanil é um agonista opioide fenilpiperidina lipofílico com propriedades analgésicas e anestésicas. Essa substância ativa os receptores Mu (μ) no Sistema Nervoso Central, produzindo efeitos miméticos aos dos opiáceos endógenos.

Fonte: National Library of Medicine, National Institutes of Health (NIH), EUA⁵.

O fentanil foi desenvolvido pela primeira vez em 1959 e introduzido a partir de 1960 como um anestésico intravenoso. Possui sua produção, uso e distribuição limitada pela Convenção Única de Entorpecentes de 1961 das Nações Unidas, desde 1964, e é classificado como uma substância narcótica pela Ato sobre Controle de Substâncias de 1970 dos EUA. Atualmente, sua produção e comercialização é permitida pelo Food and Drug Administration (FDA) dos EUA e também está na lista de substâncias sujeitas a controle especial conforme Portaria 344/98 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) do Brasil^{1,2}.

Europa e América do Norte

O uso de fentanil e substâncias análogas já foi reportado por diversos países. No entanto, não existem indicativos de uma epidemia do uso não médico dessa substância e seus efeitos à saúde fora da América do Norte, onde tem se espalhado rapidamente. Na Europa, o seu uso tem se tornado mais frequente, como evidenciado pelo total de

15kg apreendido em 2019, reportado por 11 países, uma quantidade três vezes maior do que em 2018. No entanto, em 2020, 20 países reportaram apreensões totalizando 6,8kg. Da mesma maneira, alguns países europeus (Alemanha, Estônia e Suécia) têm reportado números decrescentes de mortes atribuídas ao uso de opioides em geral, incluindo o fentanil e substâncias análogas⁶.

Na contramão desse cenário, os EUA, desde 2013, têm experienciado um aumento repentino no número de mortes por overdoses, predominantemente ocasionado pelo uso de fentanil e seus análogos. Em 2021, os EUA atingiram o recorde histórico de mais de 106.000 pessoas mortas por overdose, incluindo drogas ilícitas e opioides com prescrição. Dessas, mais de 70.000 mortes foram ocasionadas por opioides sintéticos, representados em sua maioria pelo fentanil. Ressalta-se que as mulheres compõem aproximadamente 30% de todas as mortes por overdoses nos EUA⁷.

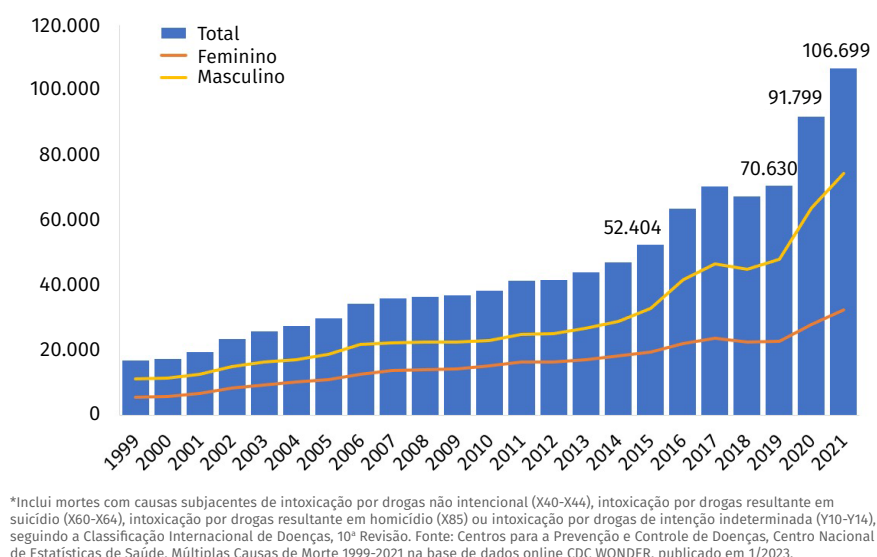
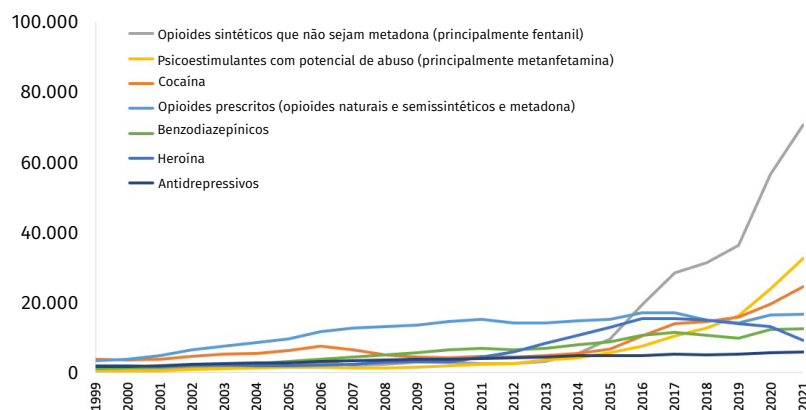


Figura 2. Número de mortes por overdoses de acordo com o gênero entre pessoas de todas as idades, de 1999 a 2021, nos EUA.

Fonte: Adaptado do National Institute on Drug Abuse (NIDA) dos EUA⁷.



*Inclui mortes com causas subjacentes de intoxicação por drogas não intencional (X40-X44), intoxicação por drogas resultante em suicídio (X60-X64), intoxicação por drogas resultante em homicídio (X85) ou intoxicação por drogas de intenção indeterminada (Y10-Y14), seguindo a Classificação Internacional de Doenças, 10ª Revisão. Fonte: Centros para a Prevenção e Controle de Doenças, Centro Nacional de Estatísticas de Saúde. Múltiplas Causas de Morte 1999-2021 na base de dados online CDC WONDER, publicado em 1/2023.

Figura 3. Número de mortes por overdoses entre pessoas de todas as idades, de 1999 a 2021, de acordo com os tipos de substâncias identificadas, nos EUA.

Fonte: Adaptado do NIDA dos EUA⁷.

No Canadá, as mortes por overdose relacionadas ao uso de opioides também têm aumentado nos últimos anos, principalmente pelo uso de fentanil. Na primeira metade de 2021, o fentanil foi encontrado em 86% das amostras oriundas de pessoas que tinham morrido de overdoses relacionadas ao uso de opioides no país. Já no México, o uso de opioides não é tão preocupante como nos EUA e Canadá, apesar de uma alta prevalência do uso de heroína já ter sido reportada na fronteira com os EUA, inclusive com misturas contendo fentanil⁶. Um estudo de 2019 realizado com usuários de heroína na forma de pó branco, localizados na fronteira norte do México (Tijuana, Baixa Califórnia), revelou que a maioria desses usuários estavam expostos ao consumo de fentanil sem ter conhecimento, com presença da substância em 93% das amostras coletadas⁸. Ainda, em 2021, foram encontrados 118kg de pasta contendo fentanil em um laboratório de drogas sintéticas ligado a criminosos do cartel de Sinaloa⁹.

O uso de fentanil em combinação com outras substâncias tem se tornado cada vez mais comum. Recentemente, o Drug Enforcement Administration (DEA) dos EUA emitiu um alerta sobre os riscos à saúde da presença de xilazina, um tranquilizante veterinário, em mistura com fentanil e outras drogas ilícitas, tais como cocaína e heroína¹⁰. Em um estudo recente do Departamento de Saúde Pública da Filadélfia, nos EUA, verificou-se que a presença de xilazina em overdoses fatais por heroína e/ou fentanil passou de 2% do total, entre 2010 e 2015, para 31% em 2019¹¹.

Estima-se que mais de um quarto das apreensões de fentanil nos EUA seja na forma de comprimidos, o que vem aumentando nos últimos anos, passando de 42.202 comprimidos de fentanil apreendidos no primeiro trimestre de 2018 para mais de 2 milhões no último trimestre de 2021. Esse pode ser considerado um dado alarmante, já que o fentanil tem sido cada vez mais incluído em comprimidos que mimetizam outras substâncias prescritas, como os opioides e benzodiazepínicos, o que eleva a probabilidade de usuários ingerirem uma substância potencialmente letal de forma desproporcional¹².

Atualmente, existem diversos análogos ao fentanil que possuem potências variadas e podem ser encontrados misturados a outras substâncias, oferecendo grande risco de overdoses. O carfentanil é um desses análogos, com uma potência 10.000 vezes maior que a morfina e 100 vezes maior que o fentanil. Utilizado como tranquilizante para elefantes ou grandes mamíferos, essa substância pode representar uma grande ameaça à saúde, aumentando significativamente o risco de overdoses fatais, mesmo entre usuários que já apresentam tolerância a opioides¹³. No início de 2022, o carfentanil foi identificado como adulterante em amostras de cocaína na Argentina que ocasionaram mais de 20 mortes de usuários¹⁴.

Brasil

No Brasil, existem relatos nos últimos anos do uso não-médico de fentanil, assim como a apreensão dessa substância com o propósito de tráfico para o mercado ilícito. No âmbito da Polícia Federal, existem registros de apreensões relevantes do medicamento citrato de fentanila desde 2009.

Em outubro desse ano, foram apreendidas oito caixas do medicamento Fentanest (citrato de fentanila) na zona leste do município de São Paulo, em conjunto com 108kg de cocaína. Essa ação acabou fornecendo indícios para a operação da Polícia Federal (PF) denominada “Alquimia” em Santos/SP, que confirmou o envolvimento dos investigados com a compra de 83 caixas do mesmo medicamento contendo fentanil (o equivalente a mais de 2.000 ampolas de 10ml cada do anestésico), todas comprovadamente desviadas para o narcotráfico¹⁵.



Figura 4. Imagem de uma das caixas de Fentanest apreendidas em 2009.

Fonte: Polícia Federal, MJSP¹⁵.

Em caso semelhante, no ano de 2015, no transcorrer das investigações relacionadas à operação da PF denominada “Batizado”, ocorrida em São Paulo, foram apreendidos mais 990 frascos de Fentanest¹⁶. Ainda, em 2019, a Polícia Federal, por meio da “Operação Ampulla” em parceria com o DEA dos EUA, realizou a prisão de suspeitos de participarem do desvio de fentanil de hospitais para comercialização por traficantes¹⁷. E, mais recentemente, em 2023, também foram apreendidos 31 frascos de fentanil pela Polícia Civil do Espírito Santo¹⁸.



Figura 5. Frascos de fentanil apreendidos em Cariacica, Grande Vitória, ES.

Fonte: G1 ES e TV Gazeta¹⁸.

Além disso, o fentanil também tem sido encontrado no país sob outras formas de apresentação, como em selos do tipo LSD¹⁹. Casos de intoxicações por drogas de abuso atendidos por unidades de emergência já foram relatados no país desde 2016. Um exemplo é o caso reportado pelo Laboratório de Análises Toxicológicas do Centro de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) de Campinas, no qual um paciente relatou ter consumido selo de LSD e álcool, mas foi admitido com manifestações clínicas típicas da intoxicação por opioides e teve a confirmação da presença de fentanil nas amostras biológicas coletadas²⁰. Em 2022, um jovem encontrado com sérios ferimentos na praia de Guarapari/ES apresentou resultado positivo para a presença de fentanil no sangue²¹. E mais recentemente, em 2023, o CIATox de Campinas novamente confirmou a presença de fentanil em casos de uso de diferentes substâncias, como “K2” (termo popular utilizado com frequência para canabinoides sintéticos), LSD e cocaína, em um caso provável do golpe “Boa Noite Cinderela”²².

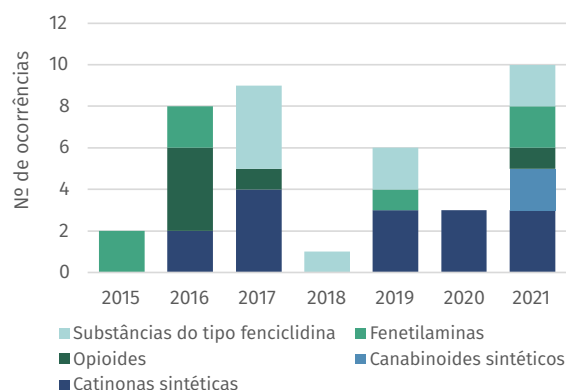


Figura 6. Classes de NSP detectadas em casos de intoxicação atendidos pelo Centro de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) de Campinas no período de 2015 a 2021²³.

Ainda, as NSP contendo opioides sintéticos totalizaram 7 registros oriundos de seis países da América do Sul, desde 2013²⁴. O dado diz respeito ao que foi reportado ao Global SMART (Synthetics Monitoring: Analyses, Reporting and Trends) Programme do UNODC, o único sistema de alerta global sobre NSP. Apesar de serem números ainda bastante inferiores comparados à Europa e América do Norte, a

identificação dessas substâncias tem se tornado cada vez mais frequente e rotineira por autoridades do país. Exemplos disso são os selos do tipo LSD contendo furanil fentanil, encontrados desde 2016, quando a substância era considerada uma NSP^{19,25}, assim como casos graves de intoxicação que requerem atendimento hospitalar²³.

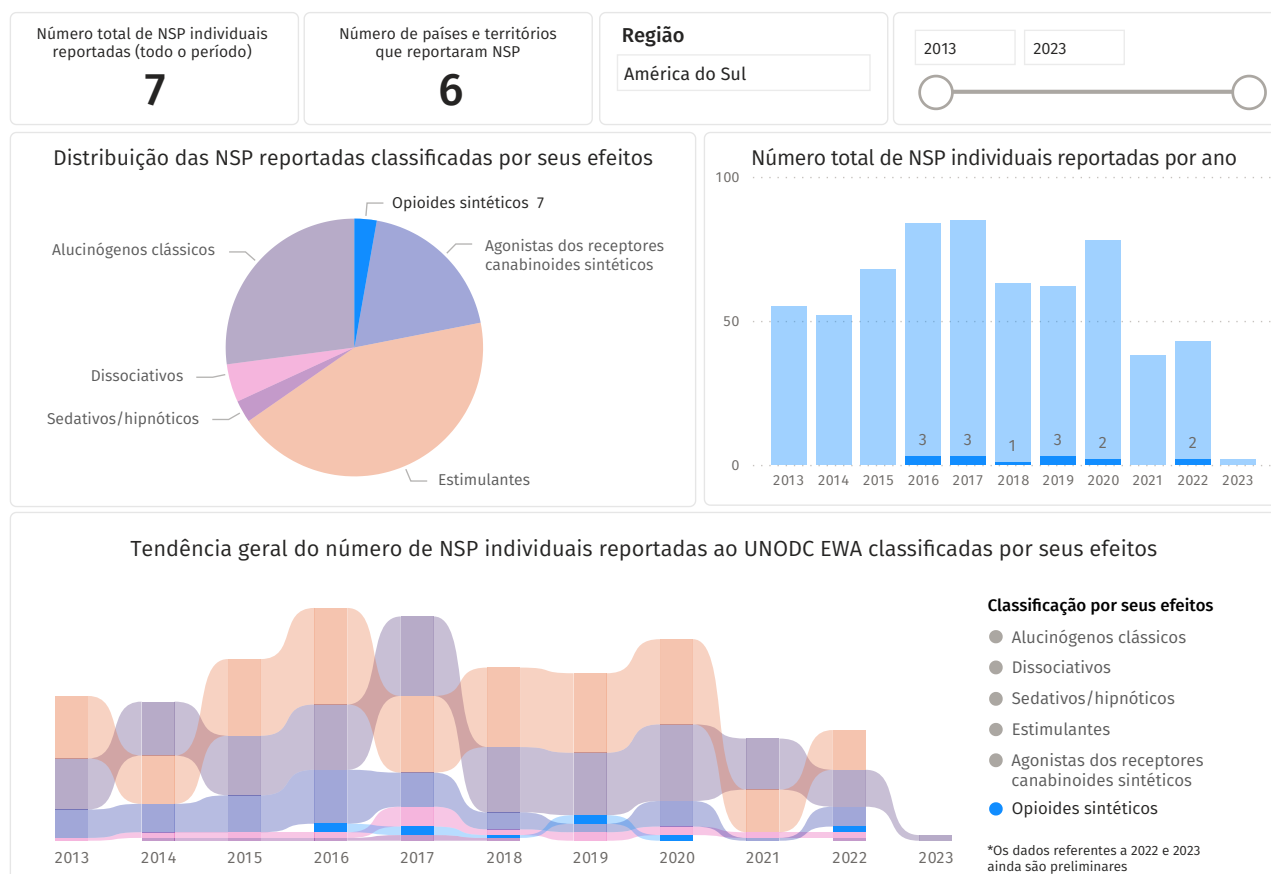


Figura 7. Dados referentes à descoberta de NSP contendo opioides sintéticos reportados ao UNODC Early Warning Advisory (EWA) por países da América do Sul.

Fonte: Adaptado do UNODC EWA²⁴. Acesso em 13 de abril de 2023.

No Brasil, os anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs, que consistem na soma dos anos de vida perdidos e anos vividos com incapacidade devido a uma causa específica) atribuídos aos transtornos por uso de opioides vêm aumentando desde a década de 1990, atingindo em 2019 a maior taxa da América do Sul (82 DALYs por 100.000 habitantes)²⁶. Ainda, de acordo com dados de 2014 a 2018 do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), da Anvisa, que monitora as movimentações de medicamentos comercializados em farmácias e droga-

rias privadas do país (particularmente os medicamentos sujeitos à Portaria 344/1998), a média anual de venda de medicamentos à base de opioides no Brasil ficou acima de 5.000 unidades por 100.000 habitantes no período avaliado, com São Paulo sendo o estado com mais opioides comercializados. Com base nesses dados, também se constatou que o fostato de codeína, seguido pelo cloridrato de tramadol, compõem a vasta maioria dos princípios ativos comercializados em medicamentos contendo opioides no território nacional²⁷.

No entanto, o uso de opioides no Brasil não apresenta proporções epidêmicas. De acordo com o III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira, que analisa dados coletados em 2015, o uso não prescrito ou o uso de forma diferente da receita de medicamentos de uso controlado foi declarado por 3% da população pesquisada, entre 12 e 65 anos²⁸.

Vale destacar que os medicamentos opioides são essenciais para o tratamento de diversas condições de saúde e que existe uma grande desigualdade de consumo desses analgésicos no mundo, permanecendo ainda inacessíveis para o atendimento da demanda médica da população de países de baixa e média renda, que poderiam usufruir dos benefícios à saúde e tratamento da dor que esses medicamentos oferecem, tal como no Brasil²⁹.

Conclusões e recomendações

- Em conclusão, o fentanil se tornou uma ameaça global à saúde pública, juntamente com o uso de opioides em geral, tornando cada vez mais desafiadora a atuação de profissionais da saúde e segurança pública frente ao uso não médico dessas substâncias.
- Recomenda-se que o medicamento naloxona (um antagonista opioide) esteja disponível em serviços de emergência para usuários que apresentem manifestações clínicas sugestivas de intoxicação por opioides (tais como diminuição das pupilas e/ou depressão respiratória). Em usuários com suspeita de abuso de diferentes substâncias psicoativas, sugere-se a coleta de amostras biológicas para identificação das substâncias presentes.
- Recomendamos, também, aos peritos criminais e demais profissionais vinculados aos órgãos componentes do SAR, que, em caso de detecção de alguma das substâncias tratadas neste informe, comuniquem seus represen-



Opioides como o fentanil possuem um antídoto eficaz, a **naloxona**.

Outro ponto relevante é que opioides como o fentanil possuem um antídoto eficaz, a naloxona. Em caso de crise relacionada ao uso dessas substâncias, os serviços de saúde devem estar preparados para atender casos de emergência, tendo disponibilidade imediata de naloxona, bem como dispondo de profissionais de saúde capacitados para a identificação e manejo dos casos de intoxicação por opioides.

tantes junto ao Comitê do SAR, ou, em caso de órgão que não componha o SAR, comuniquem à Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas e Gestão de Ativos do Ministério da Justiça e Segurança Pública (SENAD/MJSP) através do e-mail: senad@mj.gov.br. Além disso, é aconselhada a utilização de equipamentos de proteção individual, tais como luva, máscara e óculos, ao manipular substâncias suspeitas de conterem opioides.

- Finalmente, os Sistemas de Alerta Rápido, representados no Brasil pelo SAR, podem ser instrumentos essenciais na disseminação de informações sobre as ameaças relacionadas ao fentanil e substâncias análogas no território nacional, auxiliando na emissão de alertas para profissionais da área da saúde pública, agentes de segurança pública, usuários de substâncias lícitas e ilícitas e a população em geral, a fim de que os danos à saúde decorrentes dessas substâncias sejam evitados, e a vida das pessoas, preservada.

Referências

1. UNODC Global SMART Programme: <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS/Resources>
2. United States Drug Enforcement Administration (DEA): <https://www.dea.gov/factsheets/fentanyl>
3. Associação Médica Brasileira, 2012 – Projeto Diretrizes. Abuso e Dependência dos Opióides e Opiáceos. Disponível em: https://amb.org.br/files/BibliotecaAntiga/abuso_e_dependencia_de_opioides.pdf
4. Bulário eletrônico, Ministério da Saúde, Anvisa, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/bulario-eletronico>
5. National Library of Medicine: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fentanyl>
6. UNODC World Drug Report 2022: <https://www.unodc.org/unodc/data-and-analysis/world-drug-report-2022.html>
7. National Institute on Drug Abuse (NIDA): <https://nida.nih.gov/research-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>
8. Fleiz, C., Arredondo, J., Chavez, A., Pacheco, L., Segovia, L. A., Villatoro, J. A., Cruz, S. L., Medina-Mora, M. E., and de la Fuente, J. R. (2020) Fentanyl is used in Mexico's northern border: current challenges for drug health policies.
9. Ejército Mexicano, Guardia Nacional y F.G.R. detienen a Armando N (a) El Inge, líder del Cártel del Pacífico en Sinaloa: <https://www.gob.mx/sedena/prensa/ejercito-mexicano-guardia-nacional-y-f-g-r-detienen-a-armando-n-a-el-inge-lider-del-car-tel-del-pacifico-en-sinaloa>
10. The Growing Threat of Xylazine and its Mixture with Illicit Drugs: <https://www.dea.gov/alert/dea-reports-widespread-threat-fentanyl-mixed-xylazine>
11. Johnson J, Pizzicato L, Johnson C, et al. Increasing presence of xylazine in heroin and/or fentanyl deaths, Philadelphia, Pennsylvania, 2010–2019. Injury Prevention 2021;27:395–398. northern border: current challenges for drug health policies. Addiction, 115: 778– 781. <https://doi.org/10.1111/add.14934>.
12. Palamar, J. J., Ciccarone, D., Rutherford, C., Keyes, K. M., Carr, T. H., & Cottler, L. B. (2022). Trends in seizures of powders and pills containing illicit fentanyl in the United States, 2018 through 2021. Drug and alcohol dependence, 234, 109398. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2022.109398>
13. Jalal, H., and Burke, D. S. (2021) Carfentanil and the rise and fall of overdose deaths in the United States. Addiction, 116: 1593– 1599. <https://doi.org/10.1111/add.15260>.
14. Entenda o que é carfentanil, 'anestésico de elefante' identificado na cocaína envenenada na Argentina: <https://g1.globo.com/mundo/noticia/2022/02/10/entenda-o-que-e-carfentanil-anestesico-de-elefante-identificado-na-cocaina-envenenada-na-argentina.ghtml>
15. Coordenação Geral de Polícia de Repressão a Drogas e Facções Criminosas, Serviço de Repressão a Desvio de Produtos Químicos, Polícia Federal, Ministério da Justiça e Segurança Pública.
16. PF apreende produtos químicos usados em drogas e prende seis: <https://g1.globo.com/sao-paulo/noticia/2015/08/pf-apreende-produtos-quimicos-usados-em-drogas-e-prende-seis.html>
17. Em parceria com polícia do EUA, PF faz operação em SC e SP contra o tráfico internacional de opioide: <https://g1.globo.com/sc/santa-catarina/noticia/2019/07/16/em-parceria-com-policia-do-eua-pf-faz-operacao-em-sc-e-sp-contr-o-trafico-internacional-de-opioide.ghtml>
18. Fentanyl: droga que mais mata nos EUA é apreendida com traficantes pela primeira vez no Brasil: <https://g1.globo.com/fantastico/noticia/2023/03/19/fentanyl-droga-que-mais-mata-nos-eua-e-apreendida-com-trafficantes-pela-primeira-vez-no-brasil.ghtml>
19. Ministério da Justiça e Segurança Pública. Relatório 2018: Drogas Sintéticas. Brasília. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/pf/pt-br/acao-a-informacao/acoes-e-programas/relatorio-de-drogas-sinteticas-2018/drogas_sinteticas_2018.pdf
20. Alerta toxicológico sobre abuso de novas substâncias psicoativas; selos de "LSD" contendo fentanyl: <https://www.sbttox.org/post/2016/07/08/alerta-toxicol%C3%B3gico-sobre-abuso-de-novas-subst%C3%A2ncias-psicoativas-selos-de-ld-contendo>
21. Jovem ferido em praia: prontuário indica uso de fentanyl, droga 50 vezes mais forte que heroína: <https://g1.globo.com/es/espírito-santo/noticia/2022/02/08/jovem-ferido-em-praia-prontuario-indica-uso-de-fentanyl-droga-50-vezes-mais-forte-que-heroina.ghtml>
22. Alerta Toxicológico sobre abuso de novas substâncias contendo fentanyl. CIATox Campinas. Disponível em: https://www.fcm.unicamp.br/centros/sites/default/files/2023-03/Alerta%20Fentanyl_2023%20Ciatox_Cps.pdf
23. Terceiro Informe do Subsistema de Alerta Rápido Sobre Drogas (SAR) – 03/11/2022: https://drive.google.com/file/d/1z828Ffr8RrLz2KoSgjk-1Y5_qGv-Mim2w/view
24. UNODC Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances: <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS/DataVisualisations>

25. Barbosa, L d M, Santos, JM, de Moraes, DR, et al. Fast UHPLC–MS/MS method for analysis of furanylfentanyl in different seized blotter papers. *Drug Test Anal.* 2019; 11: 178– 183. <https://doi.org/10.1002/dta.2472>
26. Castaldelli-Maia JM, Wang Y-P, Brunoni AR, et al. Burden of disease due to amphetamines, cannabis, cocaine, and opioid use disorders in South America, 1990–2019: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* 2023; 10: 85–95.
27. CASTRO, R. L. de; ZANIN, L.; MORAES, L. A.; RAMACIATO, J. C.; BERGAMASCHI, C. de C.; FLÓRIO, F. M. Analysis of dispensation of opioids in Brazil: 2014-2018. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 11, n. 3, p. e9911326240, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i3.26240. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/26240>. Acesso em: 21 mar. 2023.
28. BASTOS, Francisco Inácio Pinkusfeld Monteiro et al. (Org.). III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/ICICT, 2017. 528 p.
29. No patient left behind: progress in ensuring adequate access to internationally controlled substances for medical and scientific purposes. Disponível em: https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2022/Press_Kits/Supplement_and_global_issues_eng.pdf