



UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA – UNEB
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA
BACHARELADO EM FARMÁCIA

MAIANE SOUSA COSTA

**O PAPEL DO FARMACÊUTICO NA PERÍCIA CRIMINAL DOS ASPECTOS
TOXICOLÓGICOS DO FENTANIL**

SALVADOR – BA

2023

MAIANE SOUSA COSTA

**O PAPEL DO FARMACÊUTICO NA PERÍCIA CRIMINAL DOS ASPECTOS
TOXICOLÓGICOS DO FENTANIL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao colegiado de Farmácia da
Universidade do Estado da Bahia como
requisito final avaliativo da disciplina.

Orientador: Prof. Dr. Aníbal de Freitas
Santos Júnior

SALVADOR – BA


2023

MAIANE SOUSA COSTA


**O PAPEL DO FARMACÊUTICO NA PERÍCIA CRIMINAL DOS ASPECTOS
TOXICOLÓGICOS DO FENTANIL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao colegiado de Farmácia da Universidade do
Estado da Bahia como requisito final avaliativo
da disciplina.


BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Anibal de Freitas Santos Júnior (Orientador)
Universidade do Estado da Bahia (UNEB)



Prof. Dr. André Lacerda Braga Teles (Examinador interno)
Universidade do Estado da Bahia (UNEB)



Prof. Espec. Gustavo de Argolo Ferreira (Examinador externo)
Universidade do Estado da Bahia (UNEB)

AGRADECIMENTOS

A DEUS, pela minha vida e por me ajudar a ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo do curso, dando-me forças para realização desse trabalho.

Agradeço aos meus pais e irmãos por todo incentivo e apoio nos momentos difíceis e por compreenderem a minha ausência enquanto eu me dedicava ao curso e a realização desse trabalho. A minha mãe SARA, quero expressar a minha eterna gratidão por não me permitir desistir do curso. Obrigada, minha rainha!

Aos meus amigos, obrigada pelo apoio! Em especial a Hamaibi, uma amiga que tive o prazer e a sorte de conhecer no início do curso e que sempre esteve ao meu lado. Obrigada pela amizade incondicional e pelo apoio demonstrado ao longo de todo o período de curso!

A Kell Bastos, obrigada por não soltar a minha mão e me fazer acreditar no meu potencial todos os dias.

Ao professor Aníbal, por ter sido meu orientador e ter desempenhado tal função com dedicação, paciência e amizade. Aos demais professores, pelos ensinamentos e conhecimentos.

Agradeço a UNEB, a qual foi a minha segunda casa durante esses 6 anos.

Enfim, agradeço a banca pela disponibilidade, carinho e por aceitar o convite, bem como a todas as pessoas que fizeram parte dessa etapa decisiva em minha vida.

RESUMO

Introdução: Os opioides são substâncias que se ligam a receptores opioides presentes no Sistema Nervoso Central (SNC) e diversos efeitos estão associados a essas substâncias, sendo que os principais são euforia, depressão do SNC e analgesia. Dentre os opioides comercializados no Brasil, o fentanil é utilizado amplamente para dores intensas, como anestésico e sedativo e é encontrado em diferentes formas farmacêuticas, como *sprays*, pastilhas, injetáveis e adesivos. Devido à utilização e conseqüentemente os efeitos causados pelo fentanil, alguns indivíduos passaram a consumi-lo de forma exacerbada, desencadeando conseqüentemente casos de dependência a essa droga. De acordo com os estudos envolvendo os opioides e notadamente o fentanil, percebe-se a importância do profissional farmacêutico. Nesse aspecto, pela formação generalista e conhecimentos sobre as drogas, o farmacêutico apresenta capacidade técnica científica para realizar análise de quantificação e qualificação do fentanil, bem como, contribuir para a perícia criminal e auxiliar na descoberta de drogas de abuso no envolvimento ilegal direto.

Objetivo: Propõe-se nesse trabalho compreender os aspectos toxicológicos do fentanil e o papel do farmacêutico na perícia criminal. E como aumento do consumo de fentanil leva a aprimorar os meios de identificação dessa substância dentre os criminalistas.

Materiais e métodos: O trabalho em questão é uma revisão integrada da literatura. As bases de dados que foram utilizadas: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System online (Medline), Portal Periódico Capes e google acadêmico.

Resultados e discussão: identificaram 15 artigos, organizados em duas tabelas: farmacológica e toxicológica, indicando que o fentanil pode apresentar uma ação ambivalente a partir da finalidade para a qual é utilizado. Sua ação pode ser tanto eficaz no processo terapêutico do paciente, como letal se consumido em altas doses. Os resultados obtidos foram importantes para compreender a crescente demanda pelo fentanil no processo terapêutico, a importância do farmacêutico nessa perspectiva. Os achados da tabela toxicológica demonstraram a potência letal do fentanil nos sistemas nervoso, respiratório, cardiovascular, musculoesquelético.

Considerações finais: Esse estudo auxiliou na compreensão do papel do farmacêutico criminal, bem como da análise toxicológica nessa circunstância.

Palavras-chave: Toxicologia; entorpecentes; fentanil; perícia criminal; medicamentos controlados.

ABSTRACT

Introduction: Opioids are substances that bind to opioid receptors present in the Central Nervous System (CNS) and several effects are associated with these substances, the main ones being euphoria, CNS depression and analgesia. Among the opioids marketed in Brazil, fentanyl is widely used for severe pain, as an anesthetic and sedative and is found in different pharmaceutical forms, such as sprays, pastilles, injectables and patches. Due to the use and consequently the effects caused by fentanyl, some individuals began to consume it in an exacerbated way, consequently triggering cases of dependence on this drug. According to studies involving opioids and notably fentanyl, the importance of the pharmaceutical professional is perceived. In this regard, due to generalist training and knowledge about drugs, the pharmacist has the scientific technical capacity to carry out fentanyl quantification and qualification analysis, as well as contribute to criminal expertise and assist in the discovery of drugs of abuse in direct illegal involvement. **Objective:** It is proposed in this work to understand the toxicological aspects of fentanyl and the role of the pharmacist in criminal expertise. And as the increase in fentanyl consumption leads to improved means of identifying this substance among criminalists.

Materials and methods: The work in question will be an integrated literature review. The databases that were used: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System online (Medline), Capes Journal Portal and academic google. **Results and discussion:** identified 15 articles, organized into two tables: pharmacological and toxicological, indicating that fentanyl may have an ambivalent action based on the purpose for which it is used. Its action can be both effective in the patient's therapeutic process and lethal if consumed in high doses. The results obtained were important to understand the growing demand for fentanyl in the therapeutic process, and the importance of the pharmacist in this perspective. The findings of the toxicological table demonstrated the lethal potency of fentanyl on the nervous, respiratory, cardiovascular and musculoskeletal systems. **Final considerations:** This study helped to understand the role of the forensic pharmacist, as well as toxicological analysis in this circumstance.

Keywords: Toxicology, narcotics; Fentanyl; Criminal Forensics; prescription drugs.

LISTA DE FIGURAS, GRÁFICOS E QUADRO

Figura 1: Estrutura química 2D da molécula da morfina

Figura 2: Estrutura química 2D da molécula do fentanil

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Tabela farmacológica com elementos de identificação dos trabalhos selecionados após aplicação das variáveis.....	31
Tabela 2 Tabela toxicológica com elementos de identificação dos trabalhos selecionados após aplicação das variáveis.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária BHE - Barreira hematoencefálica

CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas

DEA- Drug Enforcement Administration

δ - Delta κ - Kappa μ – Μμ

Medline - Medical Literature Analysis and Retrieval System online

OMS - Organização Mundial da Saúde

SciELO - Scientific Electronic Library Online

SNC – Sistema Nervoso Central

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	13
	2.1 Objetivo geral	13
	2.2 Objetivos específicos	13
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
	3.1 Dor	14
	3.2 Opioides	14
	3.2.1 Aspectos farmacológicos dos opioides	15
	3.2.2 Aspectos toxicológicos dos opioides.....	16
	3.3 Fentanil	17
	3.3.1 Aspectos farmacológicos do Fentanil.....	18
	3.3.2 Fentanil: mecanismo de ação, mecanismo de tolerância, abstinência, sintomas e tratamento.	19
	3.3.3 Intoxicação aguda e crônica	20
	3.3.4 Aspectos epidemiológicos, terapêuticos e recreativos do Fentanil	21
	3.3.5 Fentanil em associação com drogas ilícitas.....	22
	3.3.6 Técnicas analíticas para análise de Fentanil em amostras biológicas	24
	3.4 A Polícia Técnica, suas estruturas e o papel do farmacêutico na perícia criminal.....	26
4	MATERIAIS E MÉTODOS	29
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
	5.1. O papel do farmacêutico frente ao uso do fentanil: aspectos terapêuticos e toxicológicos	35
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
	REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

A Organização das Nações Unidas supõe que cerca de 271 milhões de indivíduos entre 15 e 64 anos utilizou alguma substância ilegal recentemente. Os dados apresentados constituem aproximadamente 5,5% da população mundial. A partir dos problemas associados a essas substâncias, 0,7% apresentam problemas com essas drogas, sendo os opioides responsáveis pela maioria dos casos que foram a óbito (UNODC, 2019).

Os opioides são utilizados pelo homem desde a antiguidade com a finalidade de apresentar propriedade analgésica para dores intensas, sendo que seu efeito é semelhante ao da morfina (Martins et al., 2012). Dentre os opioides destaca-se o Fentanil, opioide sintético utilizado para dores intensas em forma de pastilha, adesivos e injetáveis (DEA, 2020). Dea (2020), ainda afirma que devido ao feito do fentanil, indivíduos podem consumi-lo em doses excessivas, desencadeando uma tolerância ao fármaco. Apresenta potência elevada, com aproximadamente 100 vezes a potência da morfina e 40 vezes a potência da heroína.

Alguns estudos confirmam que seu uso, porém, tem se desviado cada vez mais do propósito médico e, com desdobramentos altamente destrutivos, vem viciando uma parcela da população mundial e tomando a forma de uma epidemia em países. A partir dos estudos foi percebido que o risco de overdose com uma injeção de fentanil apresentou-se duas vezes superior quando em comparação com a heroína, e oito vezes maior do que outros opioides (Gillespie et al., 1982; Misailidi et al., 2018).

O processo de descoberta de substâncias como o fentanil, envolve a análise e quantificação e está atrelado ao profissional farmacêutico. Nesse aspecto a química utiliza a parte experimental para realizar investigações criminais e farmacêutico apresenta formação acadêmica generalista, que inclui na sua matriz de processo curricular disciplinas diversas, como a química, farmacobotânica, farmacognosia, toxicologia e legislação farmacêutica. Nesse sentido, o farmacêutico é um dos profissionais que atua como perito criminal, integrando a equipe (Pereira, 2010; Damas et al., 2016).

É sabido que o Perito Criminal Farmacêutico pode acompanhar perícias em locais de infração penal, assim como pode obter informações conclusivas por meio da

toxicologia forense, pois suas funções abordam conhecimentos acerca dos exames que são aplicados, podendo esse profissional, por exemplo, identificar a presença de drogas no sangue por meio de exames. O perito criminal apresenta um papel importante, desde a coleta do vestígio biológico de forma correta até a apresentação do laudo pericial. Portanto, é necessária a sua presença e atualização dos seus conhecimentos sobre as novas técnicas e metodologias forenses. A sua principal responsabilidade está associada ao resultado apresentado (Santos, 2018).

O Trabalho em questão buscou contribuir com os trabalhos envolvendo medicamentos que podem causar dependência ao paciente. Nesse sentido, é de extrema importância e se faz necessário que o estudante de farmácia e futuro farmacêutico tenha familiaridade com a Portaria Nº 344, de 12 de maio de 1998 e as substâncias que ali contenham. Os opioides, bem como, o fentanil fazem parte da portaria supracitada, sua comercialização, utilização e responsabilidade quanto a dispensação é de cunho farmacêutico. Diante do apresentado, este trabalho procurou estudar os opioides com ênfase para o fentanil, bem como compreender o papel do farmacêutico na perícia criminal. A partir disso, constitui-se como parte de um processo de construção e entendimento ampliado sobre essas substâncias de controle especial.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Compreender os aspectos toxicológicos do fentanil e o papel do farmacêutico na perícia criminal.

2.2 Objetivos específicos

- Discutir as propriedades farmacológicas e toxicológicas do fentanil;
- Relatar sobre o uso do fentanil como prática terapêutica e seus aspectos legais;
- Descrever a rotina do perito criminal farmacêutico na análise do fentanil.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Dor

O conceito de dor foi designado pela primeira vez em 1986, através da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), nesse cenário evidencia-se uma experiência sensorial e emocional desagradável envolvida em lesões ou potenciais lesões. A dor quando associada com o reconhecimento do sistema nervoso, ou seja, a percepção de sinais dolorosos, que é formulada por informações relacionadas à lesão é denominada de nocicepção. Nesse cenário, o termo dor seria melhor apresentado a seres humanos do que aos animais, pelo fato deste termo envolver um componente emocional. No entanto, há uma convenção para a utilização do termo “dor” tanto para humanos como para animais (Hellebrekers, 2002).

A partir das experiências verifica-se que a dor é sempre subjetiva e cada pessoa aprende a utilizar o termo (Merskey e Bogduk.,1994). Nesse cenário, há algumas classificações quanto a dor, sendo que, a dor aguda está intimamente relacionada com ocorridos patológicos, sendo autolimitada e apresenta uma importante função fisiológica de aviso, atribuindo claramente uma resposta do organismo a um agente agressor, o que se explica para a necessidade de vigilância sistemática, apresenta início repentino e uma duração transitória (Howard E Steinmann., 2011).

Muitos fármacos estão associados ao tratamento da dor, dentre eles os opioides, que pertencem a uma classe de medicamentos utilizados como analgésicos para dores agudas e crônicas, sendo atribuída classificação natural, semissintética e sintética (Neves, 2016).

3.2 Opioides

O ópio caracteriza-se originalmente como uma substância natural complexa classificada com mais de 20 alcaloides, e é extraído de uma planta denominada papoula, na qual retira-se um líquido leitoso do interior de suas folhas, a planta é denominada cientificamente de *Papaversomniferum*, espécie dentre muitas da família das Papaveráceas.

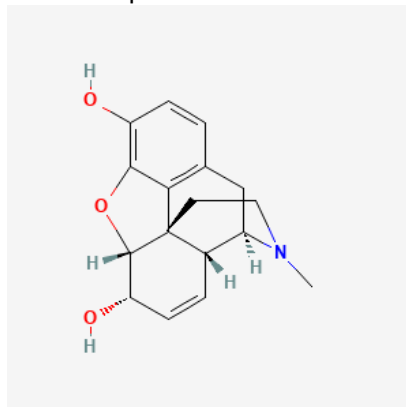
Papaver somniferum provavelmente evoluiu a partir de uma espécie silvestre

oriunda da Ásia Menor, ou de uma espécie denominada *Papaver setegirum*, que crescia nas proximidades do Mediterrâneo (Booth., 1998; Patrick, 2009; Rang *et al.*, 2011). O termo opioide foi mencionado pela primeira vez por Acheson para caracterizar as substâncias com ação semelhante à da morfina (figura 1), mas com estrutura química distinta. No entanto, a definição de opioides progrediu para envolver todas as substâncias naturais, semi-sintéticas ou sintéticas que reagem com os receptores opioides (Martin, 1983; Baltieri *et al.*, 2004).

Tradicionalmente, a morfina foi descoberta e isolada em 1803, purificada em escala comercial em 1833, seus grupos funcionais foram definidos em 1881, sua estrutura química suposta em 1925 por Sir Robert Robinson, sua síntese completa conseguida em 1952 e a confirmação de sua estrutura por cristalografia de raios X em 1968 (Patrick, 2009).

Fallon e colaboradores (2018) afirmam que a morfina apresenta pouca absorção no intestino, e é administrada por via intravenosa para dor aguda intensa e por via oral para o tratamento da dor crônica. Devido o metabolismo de primeira passagem, a utilização oral se torna menos potente que o uso injetável. Por via oral, seu início de ação ocorre entre 20 e 30 minutos, o pico plasmático entre 60 e 90 minutos e seu efeito dura de 3 a 6 horas.

Figura 1: Estrutura química 2D da molécula da morfina



Fonte: PUBCHEM, 2023.

3.2.1 Aspectos farmacológicos dos opioides

De maneira geral, os opioides, apresentam os receptores M μ (μ), Kappa (κ) e Delta (δ) por todo o Sistema Nervoso Central (SNC), nesse sentido, possuem diferentes efeitos dependendo do tipo de receptor ativado ou inibido, possuindo efeitos

analgésicos e depressores do SNC, podendo inclusive causar euforia. A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2014, destaca que cerca de 70 mil pessoas vão a óbito por ano por overdose de opioides (Krawczyk et al., 2018). De acordo, com os receptores verifica-se que cada um apresenta uma ação específica, delta é responsável pela analgesia e está localizado nas amígdalas, neurônios sensitivos periféricos, córtex cerebral e bulbo olfatório, nos humanos seus genes codificantes estão no cromossomo 1. Já apresenta kappa, ação de controle de diurese, termorregulação e nocicepção, presente no hipotálamo e neurônios sensitivos periféricos, seu gene codificante se encontra no cromossomo 8. Ademais, o mu possui função de regular o ciclorespiratório e o trânsito intestinal, e se encontra nas lâminas III e V do córtex cerebral, seu gene codificante encontra-se presente no cromossomo 3 (Martins et al., 2012).

No Brasil o uso mais comum de medicamentos opiáceos é para dor crônica e, segundo os dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2015), o número de prescrições médicas de opiáceos vendidos entre 2009 e 2015 no Brasil teve um salto de 465%, aumentando de 8,28 a 44,25 a cada 1000 pessoas em um período de 6 anos.

Dentre as principais indicações, verifica-se que os opioides podem ser utilizados por longos períodos para síndromes, como artrite reumatoide e lombalgia, durante o processo é preciso fazer acompanhamentos, devido sua elevada capacidade de causar dependência ao uso contínuo (Kraychete; Sakata, 2012).

3.2.2 Aspectos toxicológicos dos opioides

Os opioides são utilizados no tratamento da dor, como nos casos de dor pós-operatória e crônica quando não há resposta de analgésicos comuns ou mais fracos, como a morfina, além de fentanil, tramadol, codeína e metadona (Kraychete et al., 2012). No aspecto toxicológico, muitos efeitos podem ser causados pela utilização exacerbada dos opioides. A partir desses efeitos verifica-se a dependência física e/ou psicológica, que se apresenta na necessidade da substância psicoativa causada pela adaptação do organismo ao fármaco. Indivíduos com dependência sofrem síndrome de abstinência, que é definida pelo aparecimento de sintomas, quando há uma interrupção abrupta do tratamento. A tolerância pode ser verificada pela necessidade de doses cada vez maiores para se obter os mesmos efeitos causados inicialmente,

ou diminuição dos efeitos desejados com a mesma dose (Nascimento e Sakata, 2011).

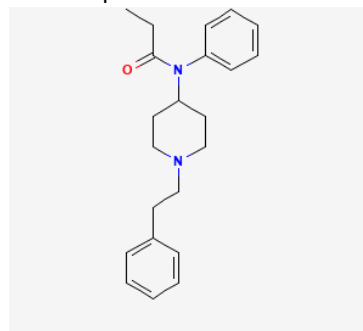
A Anvisa incluiu as substâncias 4-AP; 1-boc-4-AP e Norfentanil, as mais usadas na fabricação ilícita de fentanila, na lista D1 (substâncias precursoras de entorpecente ou psicotrópicos). A fentanila já é uma substância controlada no Brasil e faz parte da Lista A1, de entorpecentes, da Anvisa. A sua aplicação obedece a regras do Sistema Nacional de Políticas Públicas Sobre Drogas (Sisnad). Qualquer atividade com a fentanila está sujeita a controle, estabelecimentos que a vendem precisam ter autorização da Anvisa e o armazenamento deve ser “sob chave ou outro dispositivo que ofereça segurança” (OMS, 2014).

A utilização indiscriminada é frequentemente associada à automedicação além de prescrições incoerentes (Silva et al., 2020). O uso indiscriminado apresenta diferentes riscos à saúde tanto em nível físico como nível psicológico, e na maioria das vezes os indivíduos deixam uma terapêutica para outra, buscando tratar a dependência e até mesmo a abstinência que essas drogas causam. No entanto, os estudos ainda são escassos e novas discussões são necessárias para orientações seguras.

3.3 Fentanil

Dentre os derivados sintéticos que foram produzidos a partir da morfina, encontra-se o grupo fenilpiperidina. Nesse sentido, são fármacos mais potentes, com ação mais rápida e curta, tais como: alfentanil, sufentanil, remifentanil e o fentanil (Patrick, 2009; Rang et al., 2011).

Figura 2: Estrutura química 2D da molécula do fentanil



Fonte: PUBCHEM, 2023.

Segundo Dea (2020), a partir do uso medicinal do fentanil de acordo com a sua indicação, que se baseia no alívio das dores intensas, a sua utilização se dá com

pastilhas, adesivos e injetáveis. De acordo com os efeitos associados ao seu uso, percebe-se situações de exposição excessiva ao medicamento, que pode ocorrer uma tolerância ao efeito do fármaco, levando a necessidade de dosagens cada vez maiores para que sua ação seja alcançada. Entretanto, é possível a ocorrência de dependência ao medicamento como consequência de seu uso indiscriminado.

3.3.1 Aspectos farmacológicos do Fentanil

O fentanil possui uma potência de 50 a 100 vezes maior que a morfina e um índice terapêutico cinco vezes maior. Dentre os opioides, certamente sua força de atuação, se comparado a outros, torna mais delicado o seu manuseio e a sua resposta mais imediata, dando uma base do seu potencial. Comparando-os à morfina, vemos o potencial de atuação muito mais elevado do fentanil e dos compostos similares.

Composto	Atividade analgésica	Potência analgésica
Morfina	13.9	1
Furanilfentanil	0,02	7
Alfentanil	0,044	75
Remifentanil	0,73	220
Fentanil	0,062	224
Sufentanil	0,00071	4520

Fonte: UNODC, 2017.

Observou-se que todos os análogos do fentanil têm maior potência analgésica do que a morfina, podendo alguns ser mais potentes do que o próprio fentanil. Entre si, os análogos dão uma noção de potência similar, ou seja, a atuação é caracterizada por efeitos agudos.

É classificado como um agonista opioide, com curta duração quando administrado por via intravenosa, subcutânea ou intramuscular, com tempo estimado de 30 minutos a 2 horas. Pode ser administrado também por via de administração transdérmica, pois já apresenta sua farmacocinética, eficácia e margem de segurança definidas (Lumb; Jones et al, 2017). O fentanil pode ser obtido rapidamente pela remoção dos anéis estruturais B, C e D, é um potente agonista do receptor μ e altamente lipofílico, facilitando a passagem na barreira hematoencefálica (BHE) eficientemente. Ao comparar a molécula da morfina a sua potência é 100 vezes superior (Patrick, 2009).

Dentre os benefícios da utilização do fentanil incluem a rápida ação como

supracitado, bem como, a ausência de metabólitos ativos, que aumentariam a chance dos efeitos adversos, como a rápida depressão do miocárdio, hipotensão arterial por redução do débito cardíaco, diminuição do consumo de O₂ pelo miocárdio e do aporte sanguíneo coronariano, incluindo depressão respiratória dose-dependente, diminuição da saturação de O₂ e acidose metabólica e respiratória (Luna et al, 2016; Fleet et al, 2017).

O fentanil é um analgésico opioide que interage predominantemente com o receptor μ -opioide. Ao ligar-se a receptores estereoespecíficos em muitos locais do Sistema Nervoso Central, aumenta o limiar da dor, altera a recepção da dor e inibe as vias ascendentes da dor.

O início da ação intranasal é de 5 a 10 minutos em crianças de 3 a 12 anos. Nos adultos, a ação se inicia 7 a 8 minutos intramuscular e quase imediato via endovenosa. No caso de adesivo transdérmico, a ação se inicia com 6 horas, ocorrendo um aumento gradual da concentração sérica nas primeiras 12 a 24 horas, seguido por concentrações bastante constantes no restante do intervalo de dosagem.

A substância é rapidamente metabolizada, principalmente no fígado pela via CYP3A4, sendo o principal metabólito a norfentanila. Aproximadamente 75% da dose administrada é excretada na urina em 24 horas, e apenas 10% da dose eliminada na urina está presente como fármaco inalterado.

3.3.2 Fentanil: mecanismo de ação, mecanismo de tolerância, abstinência, sintomas e tratamento.

Os opioides exercem a sua atuação nas células presentes em todo sistema nervoso central (SNC), notoriamente no núcleo do trato solitário, área cinzenta periaquedutal, córtex cerebral, tálamo e substância gelatinosa da medula espinhal. Estão ligados às proteínas G inibitórias, reduzindo a excitabilidade neuronal (TRIVEDI et al., s.d.).

O fentanil se liga a receptores opioides no cérebro, na medula e na musculatura intestinal, que inibem o trajeto do impulso doloroso, levando a constrição pupilar, constipação, diminuição da consciência, euforia e depressão respiratória dose-dependente, podendo levar à morte. O principal mecanismo é a depressão respiratória, levando a condições de patologia, tais como espuma nas vias aéreas e

edema cerebral pulmonar (UNODC, 2017).

O processo de desintoxicação deve ser feito de forma ambulatorial, utilizando-se medicamentos como metadona, buprenorfina, naltrexona oral ou intravenosa e clonidina, além da substituição dos opioides mais fortes pelos menos danosos, levando ao desmame gradual. O acompanhamento deverá levar em consideração a possibilidade de eventual crise de abstinência, na qual se recorrerá ao manejo clínico. A metadona é considerada o primeiro fármaco no tratamento desse quadro (AMB, s.d.).

A utilização dos opioides de forma inadequada está associada a sensação de bem-estar, como o prazer. Nesses casos, não há presença de enfermidade ou dor. Internacionalmente, na Europa e América do Norte existem inúmeros indivíduos utilizando abusivamente morfina, heroína. No Brasil, os índices felizmente foram menores, e um levantamento realizado pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID), em residências das 24 maiores cidades do Estado de São Paulo, em 1999, não houve nenhum relato de uso dessas substâncias. Entretanto, raramente os hospitais e clínicas brasileiras tratavam casos de pessoas dependentes de morfina ou heroína; (CEBRID, 2002). Ao longo dos anos, houve um aumento significativo de overdoses fatais envolvendo opioides sintéticos, incluindo o fentanil e seus ilícitos. Em 2020, mais de 56.000 pessoas foram a óbito por overdose envolvendo opioides sintéticos. Infelizmente, fentanil e seus análogos encontram-se associados como os principais impulsionadores de overdoses recentes de opioides, além de overdoses envolvendo outras substâncias, como cocaína e metanfetamina (Owens; Smalling; Fitzpatrick, 2021).

A toxicidade do fentanil causa diminuição da consciência, depressão respiratória dose-dependente, euforia, constrição pupilar, dentre os efeitos eufóricos podem causar à habituação e dependência. (UNODC, 2017)

Alguns fatores de risco contribuem para o quadro de overdose, dentre eles: consumir fentanil com álcool, benzodiazepínicos, metanfetamina, cocaína e associações com outros opioides. (Tameline; Mondoni, 2019).

3.3.3 Intoxicação aguda e crônica

A dependência do fentanil é uma patologia crônica com frequentes recaídas. O seu tratamento deve ser específico, em condição especializada, ou seja, além da

atuação médica, é necessária a utilização de técnicas não-medicamentosas, intervindo terapêuticamente no psicológico do dependente. Acerca da tolerância, essa se desenvolve de forma rápida, exigindo ajustes necessários para o controle da dor (UNODC, 2017).

Em caso de dor crônica, o fentanil é administrado por um adesivo transdérmico. Para uso cirúrgico e anestesia, é administrado por métodos intramusculares ou intratecais como bloqueio nervoso ou por métodos intravenosos.

Alguns dos sintomas da intoxicação aguda são a depressão neurológica, depressão respiratória e miose, bem como midríase, aumento de 10 mmHg da pressão sistólica e 10 bpm da frequência cardíaca, podendo existir sudorese, calafrios, suspiros, dores no corpo, diarreia, rinorreia e lacrimejamento (Brasil, 2017).

3.3.4 Aspectos epidemiológicos, terapêuticos e recreativos do Fentanil

Dentre os aspectos terapêuticos percebe-se que o fentanil apresenta indicação para efeitos analgésicos, bem como, com finalidade sedativa. Nesse sentido, a principal indicação terapêutica é o tratamento da dor severa e anestesia. Fentanil, de forma geral, é indicado para analgesia de curta duração durante o período anestésico (pré-medicação, indução e manutenção) ou quando necessário no período pós-operatório imediato, para utilização como componente analgésico da anestesia geral e suplemento da anestesia regional (Félix, 2021).

Já de acordo com a utilização de drogas psicoativas, como exemplo do fentanil, sabe-se que se encontra intimamente relacionado a existência humana. É notório, que estudos que envolvem a arqueológica sugerem que o consumo de álcool data de 6.000 a.C. Nesse cenário, o consumo desses psicoativos está atrelado a muitos motivos, como em contextos religiosos, culturais, para fins medicinais, com finalidade recreativa e até mesmo, como medida de facilitar a socialização (Machado; Boarini, 2013).

Internacionalmente, países como Estados Unidos e México estiveram envolvidos na utilização de drogas com finalidade recreativa, como a heroína e o fentanil. A ligação entre o controle e o mercado das drogas viabilizou a formação de “mercados lícitos e ilícitos multibilionários em todo o mundo, dentre os principais envolvidos encontra-se, respectivamente, corporações farmacêuticas transnacionais

e grupos criminosos organizados”. Neste cenário, é válido destacar que nas dinâmicas consideradas ilícitas, a utilização de opioides apresentam uma dimensão de recreação que é determinante para a compreensão do processo de modificação do uso médico prescrito em tratamentos da dor para o chamado uso recreativo, que é comumente realizado através de superdose de medicamentos lícitos e também de medicamentos falsos (Pereira, 2021).

Nos EUA, entende-se que acontece uma das mais elevadas crises mundiais pela utilização de opioides, para o fentanil e seus análogos já foram associadas mais de 5.000 mortes desde o ano de 2013. Nesse cenário, o uso inapropriado destes medicamentos por diferentes vias de administração, com utilização, por exemplo, inserção de adesivos transdérmicos diretamente nas mucosas ou extração do ativo do adesivo para utilização por via intranasal ou endovenosa, que pode desencadear intoxicação grave dos usuários por falta de controle da dose administrada (Silva e Marinho, 2020).

No Brasil, em 2016 a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), informou que 6 casos estariam associados à intoxicação grave causada por fentanil, os envolvidos responsáveis, ou seja, pesquisadores, apresentaram que provavelmente as vítimas não tivessem conhecimento que o composto estava sendo ingerido pois sua aparência é semelhante ao da Dietilamida do Ácido Lisérgico, conhecida amplamente como LSD, uma das mais fortes drogas com propriedades alucinógenas (ONU, 2017).

Nos Estados Unidos e Canadá aponta-se uma estimativa de mais de 107 mil mortes por overdose de fentanil em 2021 (ONU, 2022).

3.3.5 Fentanil em associação com drogas ilícitas

O consumo de drogas ilícitas é uma das grandes problemáticas hodiernas. O uso recorrente faz com que o tema ganhe expressiva discussão, haja vista os aspectos prejudiciais que porta consigo. A questão da liceidade no uso de determinadas drogas difere na intensidade do seu consumo, nos efeitos que traz consigo e nas substâncias que as compõe.

Assim, o estudo apresentado por Araújo, Vieira e Mascarenhas (2018), que procurou avaliar a incidência dessas drogas no ambiente universitário, identificou uma

tendência ao uso de substâncias por parte daqueles que ingressam nesse universo. Substâncias como o álcool, a maconha e o tabaco foram registrados como padrão de risco para os jovens estudantes. Em grande parte, o consumo deriva da exposição à vida estressante fruto dessa condição e ao efeito causado no sistema central por esses entorpecentes.

No contexto atual, há grande facilidade de acesso às drogas ilícitas, tornando-se necessário avaliar as consequências pelas quais o uso abusivo pode fazer vir à tona uma série de efeitos colaterais. Em recente estudo desenvolvido por Roriz (s/d), foi levantada a possibilidade de uma crise de opioides na Europa, levando-se em consideração aquela que já está em andamento nos EUA. Em muitas circunstâncias, a falta de esclarecimento a respeito dos seus efeitos é o principal indutor do uso desregular, em busca de resultados imediatos. É possível perceber que essa crise não só é possível, como de fato já está em andamento, agravada pelo evento COVID-19, requerendo formas alternativas de planejamento para um sentido reverso.

Conforme Santos et al. (2022), o uso abusivo do fentanil já deixou um resultado de estimadamente 5.000 mortes nos EUA, devido as intoxicações e overdoses severas decorrentes do seu uso desregrado. Quer seja lícito ou ilícito, o crescimento em larga escala possibilita condicionamentos prejudiciais devido aos seus efeitos. O uso do fentanil em combinação com outras substâncias tem se tornado comum, acendendo o alerta de risco à saúde pública (Brasil, 2023).

O Instituto Nacional de Abuso de Drogas (NIDA) reconheceu o aumento de casos de overdose relacionados ao uso abusivo de fentanil, tanto na indução do próprio paciente como nos casos acidentais, quando o usuário não desconhecia a mistura do fentanil com a droga (Santos et al., 2022). Em recente artigo publicado pela Fiocruz, no mês de maio, é pedido uma maior vigilância do governo brasileiro, através dos seus vários setores, para que não se reflita no Brasil o quanto visto nos EUA (Bastos; Krawczyk, 2023).

Segundo os estudos de Santos et al. (2022), o uso abusivo do fentanil pode causar overdose. A chance também aumenta quando a substância é consumida com outras substâncias ilícitas, a exemplo do álcool, benzodiazepínicos, metanfetamina. A título de exemplificação, quando misturado com o álcool, o efeito pode ser letal. De acordo com registros, o álcool estava envolvido em 18,5% das internações de pronto-

socorro por abuso de opioides e 22,1% das mortes relacionadas a opioides também envolviam álcool, podendo causar desde náusea até irregularidade cardíaca e dificuldade de respiração (Stevens, 2022).

Na mistura do fentanil com os benzodiazepínicos, houve também uma significativa taxa de fatalidade. Segundo estudos realizados no Canadá, as mortes por overdose contendo benzodiazepínicos e fentanil saltaram de 15% em meados de 2020 para 60% em meados de 2021, considerando elevado aumento também na taxa de apreensão de ambos (Pardo, 2021).

Nesse viés, o uso de opioides como o fentanil é preconizado em casos de real necessidade, não justificado para sanar dores de baixa intensidade e sem complicações. Sendo necessária a prescrição de opioides, a prioridade recai sobre os que tem menor potencial de causar abuso e dependência, em relação aos opioides com maior potencial (Boehm et al., 2018).

3.3.6 Técnicas analíticas para análise de Fentanil em amostras biológicas

A disciplina da química e sua metodologia instrumental para análise são ferramentas importantes para o processo de investigação, primariamente, quando mencionamos um processo criminal, fato que está associado ao saber exclusivo e determinante. Nesse aspecto, a química pode abranger diversas áreas do conhecimento, dentre elas temos a química analítica, que dispõe do trabalho investigativo e procedimentos de análise de componentes, quantificação e caracterização de possíveis substâncias envolvidas em análises (Pereira, 2010).

Dentre as técnicas utilizadas para a análise observa-se a Cromatografia Gasosa (CG), Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) e a Espectroscopia de Massas (EM). A CG é um método de análise, que permite separar, identificar os compostos presentes em misturas de substâncias voláteis e semi-voláteis pela diferente interação dos componentes da amostra, apresenta uma fase estacionária (líquido ou sólido) e uma fase móvel (gás), é utilizada para diferentes finalidades, incluindo a perícia forense (Lizotet et al., 2012).

A CLAE é semelhante ao método anterior, no entanto, envolve misturas de substâncias não voláteis ou instáveis termicamente, responsável pela identificação, quantificação e purificação dessas substâncias, a CLAE tem capacidade de realizar

separações e análises quantitativas de compostos presentes em vários tipos de amostras. Já a EM é um método utilizado para a identificação de substâncias de interesse por meio da sua massa e estrutura química, ela está atrelada a análise dos átomos e moléculas através da relação massa/carga dos íons presentes nas substâncias analisadas no estado gasoso (Feitosa et al., 2012).

Para análises de amostras biológicas em indivíduos vivos, o sangue total é coletado no tubo EDTA e pode ser armazenado até 1 semana em temperatura ambiente. O sangue femoral ou periférico é melhor analisado para fins de toxicologia forense. A urina permanece estável por 24 horas em temperatura ambiente e é usada para demonstrar se o indivíduo teve exposição prévia ou histórica da droga. Tecidos, como fígado, pode ser testado em investigações *post mortem* na ausência de sangue ou urina, como ocorre após a putrefação. Ainda assim, existe o humor vítreo, uma substância gelatinosa concentrada na retina do olho, utilizado em casos de toxicologia *post mortem*.

Nota-se que inclusão das substâncias usadas na produção do fentanil na lista de “precursores de entorpecentes e psicotrópicos” é uma medida importante para combater o aumento do uso do fentanil no Brasil. A droga, que é cem vezes mais potente que a morfina, é muito eficiente em reduzir a dor a algo suportável, mas pode bloquear a circulação respiratória, causando a morte. Embora o Brasil tenha um bom controle sobre esses medicamentos, a inclusão na lista de “precursores de entorpecentes e psicotrópicos” se tornou necessária diante do risco de surtos de dependência como há nos Estados Unidos (Lizotet et al., 2012).

Assim, pode-se afirmar que o fentanil é um analgésico sintético usado para induzir e manter anestésias e sedações, sendo um fármaco de elevada potência, chegando a ser 80 vezes mais potente que a morfina. Diversos casos de intoxicações graves ou mesmo mortes por overdose causada por estas substâncias têm sido descritos na literatura recente, o que justifica a necessidade do desenvolvimento de estratégias analíticas que permitam a identificação e quantificação deste tipo de substância em exames toxicológicos (Machado; Boarini, 2013).

3.4 A Polícia Técnica, suas estruturas e o papel do farmacêutico na perícia criminal.

A Polícia Técnica, chamada também de Polícia Científica, data da metade do século XIX, na França. O Departamento de Polícia Técnica (DPT) é uma unidade subordinada à Secretaria da Segurança Pública que tem como objetivo planejar, coordenar, controlar, fiscalizar e executar os serviços no campo técnico-científico visando a prova pericial. Para exercício do cargo, o perito criminal necessita de conhecimentos técnico-científicos.

O DPT possui uma Direção-Geral à qual estão vinculados a Corregedoria e o Conselho de Polícia Científica, estando subordinados o Gabinete e a Assessoria Técnica. Seguem vinculados a Inteligência Pericial, o CPL, a Biossegurança, a Cadeia de Custódia, o Laboratório de DNA, o Laboratório Forense (Química, Biologia e Toxicologia), Departamento de Criminalística (Informática Forense, Balística, Trânsito, Meio Ambiente, Perícias Especiais (Crime contra a vida e patrimônio), Departamento de Medicina Legal (Clínica, Odontologia, Psiquiatria, Tanatologia e Sexologia), Departamento de Identificação Civil e Criminal (Identificação Civil e Criminal, Processo e Arquivo, Perícia Papiloscópica), Departamento de Apoio Administrativo e Núcleos do Interior. O farmacêutico desempenha o seu papel mais específico no Laboratório Forense (Brasil, s.d).

Os conhecimentos envolvendo a perícia criminal pertencem a dois grandes grupos, a criminalística e a medicina legal. A criminalística é denominada também como ciência forense, e abrange inúmeros conhecimentos científicos que com o passar do tempo foi considerada ciência e não uma área de conhecimento. Esta ciência é tão ampla quanto aos conhecimentos que aborda, desde competências laboratoriais até competências contábeis. A perícia, como prática, um exame, consiste em um procedimento que busca, a partir dos conhecimentos de natureza técnica, científica ou artística, contribuir a justiça no esclarecimento de fatos, presumidamente, criminosos (Espindula, 2009).

Compete ao farmacêutico o cuidado redobrado no manuseio das substâncias associadas ao fentanil, haja vista que o mínimo contato pode trazer consequentes danos à saúde. O manuseio deve ser feito com luvas de nitrilo, máscara de poeira N-95, proteção para os olhos, roupa de papel descartável ou macacão de papel e capas

para sapatos (U.S. Department of Justice, s.d.).

A perícia apresenta primariamente o objetivo de produzir documentos forenses, que por sua vez buscam contribuir no conhecimento que envolve um fato de cunho jurídico, mas que necessita de conhecimento específico, frequentemente de natureza científica. Para construção dos documentos os peritos visitam o local dos crimes e realizam a coleta dos vestígios. Para esse último, atribui-se a definição de qualquer elemento presente no local do crime e que na percepção dos peritos tenham interligação direta com o fato delituoso, mas que exclusivamente após exame pode-se caracterizar como elemento que está ou não associado ao delito praticado deixando, desse modo, de ser vestígio e passando a ser evidência. As evidências consistem nos vestígios que em seguida analisados têm evidente relação com o crime (Cavedon e Amador, 2012).

A partir da investigação e resolução de um caso criminal é necessário o envolvimento e consequentemente articulação de uma equipe multiprofissional, que em muitos casos busca realizar exames em laboratórios. O profissional farmacêutico apresenta formação acadêmica generalista, e inclui na sua matriz de processo curricular disciplinas diversas, como a química, farmacobotânica, farmacognosia, toxicologia e legislação farmacêutica. Nesse sentido, o farmacêutico é um dos profissionais que atua como perito criminal, integrando a equipe (Damas et al., 2016).

O exame de uma substância controlada divide-se em três etapas. Primeiro a inspeção visual da substância para determinar provisoriamente a sua identidade; seguida pelos exames de cores para precisar a lista de substâncias; por fim, um exame confirmatório para identificar as substâncias e a quantidade de presença de cada uma (Santos, 2019).

Vale sublinhar que dentre as técnicas de manuseio seguras para as amostras de fentanil no ambiente laboratorial, os farmacêuticos devem estar amparados por ambientes seguros, já que se expõem ao risco de infecção, hepatite e HIV. Os agentes da emergência e outros profissionais devem saber reconhecer os sintomas decorrentes do contato com essa substância iniciando o seu processo de reversão. As análises podem ser procedidas através do sangue e da urina, em indivíduos vivos; nos falecidos por lenços e humor vítreo. Sobre a sua conservação e, consequentemente, potencial, a estabilidade do fentanil no plasma à temperatura

ambiente durou 6 horas, ao passo que a -20° chegou aos 6 meses. No sangue fluoretado, permaneceu estável 1 semana em temperatura ambiente, e na urina por 24 horas (UNODC, 2017).

Dentre os conhecimentos que estão intimamente atrelados ao farmacêutico encontra-se a botânica. Dessa maneira, a probabilidade do farmacêutico trabalhar no âmbito criminalístico é ampla, e os seus conhecimentos contribuem para investigação de toxinas vegetais, análise do conteúdo estomacal em caso de suspeita de morte por envenenamento e rastreamento do ponto de origem do carregamento de drogas ilícitas e entre outros. O perito criminal desenvolve o seu trabalho com a aplicação de técnicas de análises sobre os vestígios encontrados na cena do crime. Isso aborda fragmentos vegetais, pólen, substâncias químicas de plantas, entre outros (Coyle et al, 2001; Santos, 2018).

A Polícia técnica da Bahia é composta pelo Diretor Geral, ao qual estão associadas a Chefia de Gabinete e a Corregedoria. Ao Diretor se ligam cinco setores: Planejamento, Assessoria de Comunicação, Ensino e Pesquisas, Assessoria Técnica e Administrativa Financeira. O Planejamento abrange os campos de Padronização e Qualidade, Tecnologia da Informação, Suporte Técnico, Banco de Dados e Infraestrutura. À Administração Financeira: Gestão de Pessoal, Material e Patrimônio, Serviços Gerais e Financeira Orçamentária (DPT-BA, s/d).

O farmacêutico pode estar ligado à perícia criminal através do desenvolvimento de pesquisas acadêmicas com parcerias das Universidades com a Polícia Federal, desencadeados por meio de acordos formais ou informais, buscando contribuir com o trabalho técnico- científico através de seus conhecimentos para a ciência (Souza, 2011).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho envolveu uma revisão integrada da literatura que consistiu em um método com finalidade de sintetizar resultados obtidos em pesquisas sobre determinado tema. De maneira geral, ocorreu de forma sistemática, ordenada e abrangente, visto que é a mais ampla abordagem metodológica referente às revisões, permitindo a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais para um entendimento completa de fenômenos verificados e que envolveu também dados teóricos e empíricos, além de ter incorporar um vasto leque de propósitos: definição de conceitos, revisão de teorias e evidências, e análise de problemas metodológicos de um tópico particular (Brito et al, 2014).

Nesse cenário, a presente revisão integrada da literatura foi realizada a partir da busca e fundamentação do conteúdo em bases de dados no campo farmacêutico estreitando conceitos entre o estudo farmacológico e toxicológico da substância, o uso indiscriminado do Fentanil e o papel da perícia farmacêutica, no uso especificamente deste opioide. As bases de dados que foram utilizadas: Scientific Eletronic Library Online (SciELO), PubMed, Medical Literature Analysis and Retrieval Sistem online (Medline), Portal Periódico Capes e Google acadêmico. A busca incluiu artigos, dissertações e teses com os descritores em português: opioides, fentanil, toxicologia e perícia criminal e com os descritores em inglês: opioids, fentanyl, toxicology and forensics. Foram avaliadas as produções científicas nos últimos 25 anos. Os critérios de inclusão foram: Estudos dentro da temática do projeto, idioma português e inglês, estudos epidemiológicos, livros, teses, dissertações, disponibilidade de texto integral. O critério de exclusão foi: inexistência do texto integral, artigos em duplicata, resenhas, resumos e reportagens. As variáveis são as seguintes: Dose fentanil e associações, aspectos toxicológicos, dados sobre a perícia criminal e técnicas analíticas.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra final desta revisão foi constituída por 15 artigos científicos, selecionados pelos critérios inclusivos previamente estabelecidos, tendo sido encontrados na Scientific Electronic Library Online (SCIELO), no PubMed e no GOOGLE ACADÊMICO. Os resultados desses artigos selecionados estão demonstrados nas tabelas a seguir.

Tabela 1: Tabela farmacológica com elementos de identificação dos trabalhos selecionados após aplicação das variáveis

Autor	Revista	Objetivo	Aspectos Metodológicos	Posologia	Usos Terapêuticos	Observações Importantes
Armenian et al. (2018)	Neuropharmacology	Discutir os aspectos multifatoriais do fentanil, do análogo do fentanil e dos novos opioides sintéticos em relação à epidemiologia, situação legal, farmacologia, detecção e cuidado do paciente intoxicado.	Doses variantes de 0,3 a 0,7 ng/ml, fornecendo apenas analgesia, até >3 ng/ml.	De 0,3–0,7 ng/ml a >3 ng/ml	Os efeitos clínicos são dose-dependentes, variando de concentrações séricas de 0,3–0,7 ng/ml proporcionando analgesia isolada a >3 ng/ml, causando perda de reflexos protetores das vias aéreas e depressão do SNC em pacientes nos quais ainda não haviam sido aplicados opioides.	Triagem imunotécnica padrão no cenário clínico não detecta opioides sintéticos. Os imunoenaios opiáceos aprovados pela FDA incluídos nos testes toxicológicos de urina de rotina não reagem de forma cruzada com os opioides sintéticos, uma vez que eles têm pouca homologia estrutural com a morfina.
Chia et al. (1999)	Canadian Journal of Anesthesia	Comparar o efeito analgésico pós-operatório e o consumo da dose de fentanil após administração intraoperatória de altas doses e baixas doses de fentanil.	Sessenta pacientes do sexo feminino, estado físico ASA I-II, submetidas a histerectomia abdominal.	Os pacientes foram alocados aleatoriamente igualmente para receber 1 pg Kg ⁻¹ fentanil (grupo de dose baixa, n = 30) ou 15 pg-kg ^{-x} fentanil (grupo de dose alta, n = 30) por via intravenosa lenta infusão durante 20 minutos antes da indução da anestesia. Após administração de 5 mg.kg ⁻¹ de tiopental e 0,1 mg.kg ⁻¹ de vecurônio, a traqueia foi intubada e os pulmões ventilados com oxigênio a 50%.	O limite superior da dose de quatro horas foi fixado em 300 pg de fentanil. A hora do primeiro fentanil a demanda foi definida como a duração desde o final da anestesia à primeira demanda de fentanil pelo paciente.	A frequência respiratória pós-operatória não foi diferente entre os dois grupos de 4 a 16 horas de pós-operatório, e nenhum paciente apresentou depressão respiratória em ambos os grupos. Apenas quatro pacientes (13,3%) no grupo de alta dose tiveram frequência respiratória de 11-14 bpm e aumento da pressão parcial arterial de dióxido de carbono para 45 mmHg durante o período de recuperação pós-anestésica.
Cravero et al. (2003)	Anesth Analg	Medir o efeito de uma pequena dose de fentanil IV nas características de emergência de pacientes pediátricos submetidos à anestesia com sevoflurano sem qualquer intervenção cirúrgica	O fentanil foi aplicado durante a realização de ressonância magnética em pacientes pediátricos após anestesia com sevoflurano sem cirurgia	O anestésico de manutenção foi administrado em uma concentração que manteve a frequência cardíaca, a pressão arterial e a pressão arterial estáveis. frequência respiratória	Administração de 2 g/kg de fentanil intranasal após a indução com sevoflurano.	Resultou em níveis séricos terapêuticos de fentanil e diminuição da agitação após a colocação do tubo auditivo.
Lejus et al. (2011)	Pediatric Anesthesia	Avaliar a analgesia proporcionada pela infusão peridural de bupivacaína e fentanil após diferentes tipos de	Avaliar a analgesia proporcionada pela infusão peridural de bupivacaína e fentanil após diferentes tipos de cirurgia em crianças.	Bupivacaína (concentração média 0,185%) e fentanil (5 µg Kg ⁻¹ dia ⁻¹) foram administrados na enfermaria cirúrgica.	348 analgesias peridural em 87 crianças menores de 2 anos, em 80 crianças entre 2 e 6 anos e 181 acima de 6 anos, com duração mediana de 43 horas de pós-operatório.	A combinação de bupivacaína-fentanil proporciona analgesia segura após cirurgia de grande porte em crianças com acompanhamento clínico frequente. Avaliações regulares

		cirurgia em crianças.				de intensidade e duração da dor são úteis para melhorar a qualidade da analgesia pós-operatória.
Martin et al. (2021)	ASAIO Journal	Comparar a hidromorfona ao fentanil em pacientes que receberam oxigenação por membrana extracorpórea.	Estudo unicêntrico que avaliou pacientes adultos recebendo terapia com ECMO venovenosa (VV) ou venoarterial (VA) para suporte pulmonar ou cardíaco	Pacientes consecutivos com mais de 18 anos de idade que foram apoiados por ECMO e ventilação mecânica enquanto necessitavam de infusão contínua de opioides de fentanil ou hidromorfona para pelo menos 48 horas.	Opioides iniciados em todos os pacientes após a canulação como parte de uma abordagem de analgesia para mitigação da dor e da agitação. 168 mg de fentanil.	Pacientes que receberam terapia com ECMO demonstraram necessidades gerais mais baixas em pacientes que receberam hidromorfona em comparação ao fentanil.
Santos et al. (2022)	Ânima Educação	Revisar as informações sobre a dose terapêutica e tóxica, bem como os efeitos do uso destas substâncias a curto e longo prazo. Avaliar dados epidemiológicos recentes e verificar a ocorrência do uso de opioides e opiáceos principalmente no Brasil.	Utilizado na analgesia mediada por opiáceos para o tratamento da dor crônica.	A administração do (Fentanil) pode ser realizada por via epidural, intramuscular, intravenosa; normalmente a solução injetável não aceita mistura com outros produtos, com exceção da mistura com cloreto de sódio ou glicose para infusão intravenosa.	A composição de 1mL da solução injetável isotônica estéril é composta de 78,5 mcg de citrato de fentanila, que é o equivalente a 50 mcg de fentanil. É indicado sobre prescrição médica para pacientes com dores intensas em casos de câncer, grandes queimaduras, politraumatizados dentre outras situações clínicas. Ele reduz a intensidade da dor em pelo menos 30%.	O número de casos de óbitos por overdose pelo opioide em países como Estados Unidos e Canadá, tiveram um aumento notório em um período de 10 anos, o que implica na culminância da crise dos opioides.
Schönfeld et al. (2019)	Ciência Forense Internacional	Investigar o motivo das taxas de detecção relativamente baixas de opioides e fentanil, em particular em casos post-mortem no estado de Hamburgo	Após 5 min de agitação a fase líquida foi separada por centrifugação (13.000 g, 5 min). A camada orgânica superior foi removida e evaporado sob corrente suave de nitrogênio a 40 C. Os extratos foram reconstituídos em 0,2 mL de metanol e 0,2 mL de água destilada e analisados por Cromatografia Líquida/ Espectrometria de Massa Tandem. Foram utilizadas três curvas de calibração diferentes com intervalos diferentes no sangue, com sete níveis de calibração incrementados, cada um de 0,5–10mg/L, 5–100mg/L e 50–1000mg/L.	Uma alíquota de 0,5 mL da amostra (soro/sangue) foi enriquecida com 10 mL da solução de mistura de padrão interno deuterada (500 ng/mL). Após mistura vigorosa, seguiu-se a extração líquido/líquido após adição de 0,25 mL de tampão pH 8,5 e 1,0 mL de 1-clorbutano.	Os cinco casos em que o envolvimento do fentanil no evento relacionado à morte não foi estabelecido foram corretamente classificados como casos de DRD devido à intoxicação por metadona (e combinação com outras drogas de abuso). Contudo, os resultados mostram que a estratégia analítica dos laboratórios pode ter um impacto considerável nas prevalências de substâncias comunicadas. Esta situação também se revelou mais pronunciada na Suécia, onde o número de casos detectados de fentanil quase duplicou quando houve uma mudança dos anteriores testes de drogas relacionados com a ocasião para o rastreio abrangente («completo») de todas as mortes investigadas forenses em setembro de 2011. Uma análise recente das práticas de estratégias de toxicologia post-mortem de casos de DRD em 28 países da UE, Turquia e Noruega mostrou que 25,9% dos laboratórios utilizam métodos multialvo para toxicologia post-mortem /MS, 26% realizam uma triagem imunológica.	Os resultados do nosso estudo, em conjunto com os resultados do inquérito laboratorial, mostram que os dados de prevalência em casos de DRD recolhidos em toda a Europa devem ser interpretados com cautela. Apesar do problema mundial do abuso de opiáceos, as suas manifestações variam e uma monitorização adicional a nível nacional é importante

Tabela 2: Tabela toxicológica com elementos de identificação dos trabalhos selecionados após aplicação das variáveis

Autores	Sistema afetado	Dose / Sobredosagem	Mecanismo Toxicológico	Técnicas analíticas	Exames biológicos / Biomarcadores
Buxton et al. (2018)	Sistema Musculoesquelético	Injeção IV lenta (geralmente suficiente para doses menores), uso de benzodiazepínicos na pré-medicação ou uso de relaxantes neuromusculares.	Altas doses de opioide podem ocasionar rigidez muscular generalizada, especialmente na musculatura da parede torácica o que pode interferir na ventilação.	O fentanil e seus análogos são detectados por: cromatografia gasosa acoplado à espectrometria de massa (GC-MS), Triagem por cromatografia líquida/ espectrometria de massa de alta resolução (LC-HRMS) e espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier refletância total atenuada	Para a realização do exame de detecção são utilizados materiais biológicos, em pacientes vivos é coletado o sangue total no tubo de EDTA, podendo permanecer por uma semana na temperatura ambiente. Quando se quer saber sobre a exposição anterior ou sobre histórico de drogas e utilizado amostras de urina que podem ser guardadas por 24 horas em temperatura ambiente, em casos de post-mortem são usadas amostras de tecidos próximos ao local onde se aplicava os injetáveis ou o humor vítreo, substância gelatinosa concentrada atrás da retina (UNODC, 2017).
Galletly, D. C. et al. (1994)	Sistema Cardiovascular	Fentanil pode provocar bradicardia, que embora seja revertida pela atropina, implica o seu uso com cautela em pacientes portadores de bradiarritmia.	Discreta bradicardia pela redução do tônus simpático e efeito direto sobre o nó sinoatrial. Vasodilatação periférica causada pela liberação de histamina e redução do tônus simpático que pode levar à hipotensão, principalmente em caso de hipovolemia associada.		
Trivedi et al. (s/d)	Sistema Respiratório	No período pós-operatório, quando houver necessidade de analgésicos com atividade opioide, deve-se ter em mente a dose total de Fentanil já administrada. Como o efeito depressor respiratório de Fentanil pode se prolongar além da duração de seu efeito analgésico, as doses de analgésicos opioides devem ser reduzidas a 1/4 ou 1/3 das habitualmente recomendadas.	Depressão respiratória mediada pelos receptores MOP localizados no centro respiratório do tronco cerebral. Ocorre a diminuição na frequência respiratória e a dessensibilização dos quimiorreceptores centrais às alterações de pressão parcial de dióxido de carbono. O uso de opioides associados a drogas depressoras do SNC, como benzodiazepínicos e halogenados, pode agravar a depressão respiratória.		
Trivedi et al. (s/d)	Sistema Nervoso Central	Se for tomada a decisão de administrar Fentanil concomitantemente com um depressor do SNC, especialmente um benzodiazepínico ou medicamento relacionado, deve ser administrada a menor dose eficaz de ambos os medicamentos, durante o período mais curto de utilização concomitante.	<i>Analgesia:</i> eficazes para alívio de dores leves, contínuas e sem localização específica proveniente de órgãos internos, como intestinos. Menos eficaz para dores superficiais tipo pontada. <i>Sedação:</i> dificuldade de concentração e sonolência são efeitos comuns. O alívio da dor pode ocasionar o sono. Opioides não atuam como hipnóticos. <i>Euforia e disforia:</i> morfina e os demais opioides geram uma sensação de bem-estar (euforia). Caso não haja dor, a morfina pode causar agitação e inquietação (disforia). <i>Alucinações:</i> principalmente após o uso de opioides agonistas KOP, porém agonistas MOP, como a		

			morfina, também podem desencadear alucinações.		
Chatterton; Scott-Ham (2018)	Sistema Nervoso Central	As concentrações médias de fentanil no sangue post mortem foram de 13,2 ng/mL (femoral), 19,1 ng/mL (ilíaca) e 42,0 ng/mL (subclávia). As concentrações médias de fentanil e norfentanil no vítreo foram de 10,8 ng/mL e 3,5 ng/mL, respectivamente. As concentrações médias de fentanil e norfentanil no fígado foram de 185,5 ng/g e 18,8 ng/g, respectivamente.	249 relatos de casos post mortem que foram positivos para fentanil/norfentanil.	Amostras post mortem foram coletadas de mais de um local anatômico e analisadas para fentanil e norfentanil usando cromatografia líquida.	Sangue coletado, sempre que possível, tanto em locais “periféricos” quanto centrais. O sangue “periférico” coletado foi obtido usando a abordagem “cega” de uma veia femoral não ligada na região da virilha.
Kucuk et al. (2016)	Sistema Respiratório	Três adesivos transdérmicos de fentanil.	Mulher de 32 anos apresentou-se ao pronto-socorro com síncope e dor torácica simulando síndrome coronariana aguda. Pressão arterial era de 100/60 mmHg, a frequência cardíaca era de 55 batimentos/min e a frequência respiratória era de 14 por minuto	Amostras para testes laboratoriais.	Realização de exames de sangue e urina em laboratório de análise toxicológica.
Peeters et al. (2022)	Sistema Nervoso	Dose total de fentanil em adesivos 1.310 µg/hora e incluiu 39 adesivos de 12,5 µg/hora. Suspeitou-se que 30 comprimidos de 100 µg de fentanil e uma quantidade desconhecida de cocaína usados simultaneamente com os adesivos.	Óbito decorrente de overdose. Após a morte, a circulação no corpo para, causando morte celular, vazamento de fluidos e, portanto, redistribuição post-mortem de drogas.	Amostras de urina e sangue foram coletadas de acordo com os procedimentos locais padrão, para obter mais informações sobre o papel das substâncias na causa da morte. A urina foi coletada por meio de punção e o sangue subclávio foi coletado, pois não foi possível coletar sangue femoral. Seguida da realização de rastreio toxicológico, no âmbito de um procedimento padrão de inspeção do médico legista registrado em protocolo local.	Realização de exames de sangue e urina, seguida pelo método da cromatografia líquida de ultra-desempenho-espectrometria de massa em tandem.
Rabá; Flanagan; Hudson (2019)	Sistema Nervoso Central	A mediana (intervalo) da concentração de fentanil no sangue post-mortem foi de 2,66 (0,21–107) µg/L e a mediana (intervalo) da concentração de carfentanil foi de 0,24 (0,03–1,66) µg/L.	Amostras biológicas selecionadas obtidas post-mortem de fevereiro de 2017 a final de janeiro de 2018.	Combinação de GC-MS, cromatografia líquida-espectrometria de massa (LC-MS) e cromatografia gasosa com ionização de chama ou detecção de nitrogênio-fósforo.	Coleta de sangue

5.1. O papel do farmacêutico frente ao uso do fentanil: aspectos terapêuticos e toxicológicos

Os resultados obtidos foram importantes por constatarem a crescente demanda pelo fentanil no processo terapêutico, a importância do farmacêutico nessa perspectiva, sublinhada pela sua relação com o uso do fentanil. A abordagem dos vários métodos experimentais permitiu colher um parecer, ao menos previamente consolidado, de como o fentanil, ao mesmo tempo em que colabora no exercício do profissional farmacêutico, é um agressivo opioide se manuseado de forma incorreta ou usado em doses além do permitido.

Os estudos acima elencados demonstraram, na tabela 1, que o fentanil é muito usado em tratamentos diversos, sejam eles para anestesia, depressão respiratória, entre outros. Embora potencialmente ofensivo, a sua ação quando aplicada em terapia medicamentosa ocupa bons resultados na recuperação do paciente. Além disso, o uso abusivo pode levar o indivíduo a desenvolver dependência ou tolerância à substância utilizada.

Conforme relatou Chia et al. (1999) em estudo desenvolvido com sessenta pacientes do sexo feminino, o uso de fentanil não apresentou maiores riscos no período de recuperação pós-anestésica. Como também os estudos de Cravero et al. (2003) constataram a diminuição da agitação após o uso do tubo auditivo. Apenas a título de exemplo, tais estudos demonstram que o uso do fentanil, extremamente letal se usado de forma desregrada, quando direcionado para o tratamento, está positivamente respaldado em pesquisas científicas.

O consumo do fentanil começou a dar os seus primeiros sinais na Alemanha em 2005, quando foi registrada a primeira morte. Quase 10 anos depois, em 2013, o índice de óbitos causado por essa substância representou 52% das mortes causadas por opioides (Sinicina; Sanchs; Keil, 2017). Esse alto índice é devido sobretudo ao fato de a aplicação ser intravenosa. O profissional da perícia criminal deve procurar coletar informações precisas para compreender as tendências na morte prematura, os casos de intoxicação que desencadearam o seu desproporcional uso.

Efeitos adversos clínicos consequentes podem ocorrer inesperadamente com o uso normal de fentanil transdérmico ou se utilizado indevidamente ou abusado. O

uso indevido e o erro terapêutico podem ser amplamente evitáveis através de uma melhor educação em todos os níveis, tanto para o prescritor como para o paciente.

Ao profissional farmacêutico que tem a sua área de atuação na perícia criminal, são requisitados diversos cuidados preliminares a fim de não desenvolver riscos à saúde na exposição a substância. A carência de materiais específicos acerca da atuação do farmacêutico faz com que o tema seja demasiado desafiador e um instigante convite a percorrer um campo ainda inexplorado.

O farmacêutico criminal está numa posição favorável na abordagem dos múltiplos aspectos da crise dos opiáceos, particularmente do fentanil, servindo de ponte na promoção do combate à sua proliferação. Como profissional forense, o farmacêutico criminal é uma sentinela no contexto da infraestrutura da saúde pública, fornecendo dados significativos, analisando os casos periciais e determinando as substâncias utilizadas no desencadear do óbito.

Mas não apenas o farmacêutico detecta as situações de abuso dos opioides que desencadeiam óbitos, como pode ser o vínculo para evitar as prescrições ilegais por parte dos médicos, que se encontra fortemente marcante sobretudo hoje. Conforme lembrou a BBC News em notícia veiculada em setembro de 2023, a primeira onda de overdoses aconteceu ao final dos anos 1990 justamente por meio da prescrição médica (BBC, 2023).

De acordo o Departamento de Justiça dos EUA, todos os dias 180 americanos morrem de overdose de drogas, levando à redução da expectativa de vida entre os americanos em 2015 e 2016, principal causa de morte na faixa etária abaixo de 50 anos (U.S. Department of Justice, 2018).

O perito criminal não se limita apenas a saber qual a causa e as substâncias envolvidas no óbito, mas o que levou ao seu desencadear. Embora em muitos casos a causa da morte possa ser confirmada objetivamente, decifrar a forma de morte para determinar quem morreu por abuso de fentanil e não por suicídio é muitas vezes uma tarefa difícil.

Dessa forma, o papel do farmacêutico é crucial no âmbito da perícia criminal, pois como parte de um sistema orgânico, nos testes toxicológicos, depende dele a detecção com precisão do consumo de fentanil ou de quaisquer outros opiáceos.

Torna-se, portanto, um elo tanto para as autoridades policiais como para os procuradores na interpretação dos dados toxicológicos e, conseqüentemente, no destrinchar de um caso.

Os achados da tabela toxicológica (tabela 2) demonstraram a potência letal do fentanil nos sistemas nervoso, respiratório, cardiovascular, musculoesquelético. Os casos relacionados à perícia criminal especificamente ainda são escassos no desenvolvimento de estudos. Os poucos disponíveis oferecem a oportunidade de alinhar resultados mais detalhados, em sua maioria na língua inglesa.

Os dados da tabela toxicológica ajudaram a perceber que a aplicação do fentanil de forma irregular, tanto em seu ingerimento oral quanto na sua aplicação intravenosa ou transdérmica, leva a conseqüências colaterais. O fentanil possui muitas das propriedades físico-químicas essenciais para uso transdérmico, e dada a sua alta taxa de letalidade, produz efeitos altamente potentes.

Com relação ao uso transdérmico do fentanil, um estudo identificou parecer ser o meio mais adequado para pacientes com dor diária persistente e um componente incidente mínimo à dor. Dadas as farmacocinéticas únicas do fentanil quando administrado por esta via, o uso liberal de analgésicos de ação curta para dosagem de “resgate” é geralmente necessário, especialmente quando a terapia está sendo iniciada e/ou a dose está sendo alterada. Por isso, o consumo médio de analgésicos de “resgate” deve ser usado como base para calcular os incrementos de dose de fentanil transdérmico no momento da próxima troca do adesivo. Pacientes com síndromes de dor aguda não são candidatos apropriados para fentanil transdérmico. Este grupo corre o risco de desenvolver toxicidade por opioides como estímulo doloroso agudo e seus efeitos associados necessidades analgésicas, resolve. (Payne, 1992; Nelson; Schwanet, 2009).

Essa letalidade pode ser tanto intencional quanto não intencional. Conforme estudo desenvolvido em Ohio por Daniulaityte et al (2017), os homens foram responsáveis por 181 (64,4%) mortes por overdose não intencionais e 257 (91,5%) falecidos eram brancos; essa proporção foi maior nos condados rurais (98,7%) e nos Apalaches (96,8%). Mais da metade (57,7%) das mortes ocorreram em pessoas com idade entre 25 e 44 anos. Aproximadamente 90% das mortes não intencionais por

overdose em 24 condados de Ohio que ocorreram durante janeiro e fevereiro de 2017 envolveram fentanil, análogos de fentanil ou ambos.

Em um caso post-mortem intencional com mais de 67 adesivos de fentanil, a concentração encontrada do opioide parece estar em linha com o número de adesivos aplicados. A clara overdose de adesivos de fentanil em combinação com o local da coleta de sangue e o possível uso de diversas outras substâncias dão um caráter singular ao caso (Peeters, 2022).

Em casos de perícia com suspeita de overdose em fentanil, torna-se indispensável para elucidar a *causa mortis*, o rastreio toxicológico no sangue e o teste rápido imunocromatográfico na urina. Esses métodos são usados em adição a uma vareta multidroga usada na cena do crime. Além de identificar substâncias, tanto o rastreio toxicológico como o teste imunocromatográfico podem fornecer valores semiquantitativos de algumas substâncias.

O estudo desenvolvido com 249 relatos post-mortem indica o desencadear de alterações no Sistema Nervoso Central levando a overdoses. O estudo de GEILE et al. (2019) acena para uma perspectiva na mesma direção, trazendo relatos de um caso no qual uma esposa induziu seu marido, de forma não intencional, a uma overdose, a fim de minimizar as fortes dores que sentia nas costas. Ela lhe aplicou dois adesivos de fentanil (50 µg/h cada) durante cinco dias e um adesivo com a mesma dosagem um dia anterior à sua morte.

Conforme demonstrou Cooper (2022), uma pesquisa desenvolvida com 83 amostras de casos post-mortem apresentou concentrações de fentanil >100ng/ml e 84% destas foram atribuídas a uma overdose acidental de drogas. Nesse caso, o fentanil estava acompanhado por outras drogas que embasaram a sua letalidade. 93,6% das amostras de sangue femoral apresentaram concentrações de fentanil <50 ng/mL. Embora as concentrações sanguíneas cardíaca e subclávia >100 ng/mL tenham taxas de prevalência percentuais mais altas em comparação com o sangue femoral, todas elas são baixas, de 1,5% a 3% de todas as concentrações medidas, respectivamente. Com isso, as concentrações post-mortem aumentaram duas vezes entre 2020 e 2021.

A parada respiratória é a causa mais comum de morte por intoxicação por fentanil (Moon; Chun, 2011). Os efeitos colaterais cardiovasculares listados na

monografia do produto para fentanil transdérmico incluem hipotensão, bradicardia e raramente arritmias. Outro relatório implicou o fentanil como uma causa potencial de pulso alternante em um paciente com estenose aórtica e insuficiência cardíaca congestiva (Freeman; Steinbrook, 1985).

Os resultados permitiram identificar as técnicas analíticas mais utilizadas, como a cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa e a cromatografia líquida. A cromatografia gasosa é uma das técnicas mais usuais da atualidade, devido sobretudo a sua simplicidade, sensibilidade e efetividade na separação dos componentes. Apresenta exatidão elevada dos seus resultados atua em várias áreas de atribuição do controle e na porcentagem do princípio ativo (Santos et al. 2016).

O uso dos EPIs é recomendado pelo Conselho Federal de Farmácia no manuseio do farmacêutico com os opioides sintéticos, particularmente do fentanil, dada a potencialidade da substância. Sua intenção é barrar a exposição do profissional à toxina, sabendo dos danos que pode causar. O uso da quantidade de equipamentos varia de acordo a quantidade de substância, mas nunca é dispensada a proteção.

Diante do exposto, dada a alta taxa de fatalidade do fentanil, o farmacêutico deve ter redobrado cuidado no seu manuseio, fazendo uso dos necessários materiais e evitando entrar em direto contato com a substância.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

À guisa de conclusão, esse estudo auxiliou na compreensão do papel do farmacêutico criminal, bem como da análise toxicológica nessa circunstância. Foi visto que o farmacêutico é peça chave na identificação das substâncias opiáceas, nesse caso específico do fentanil, contribuindo no curso da perícia. Sua importância está vinculada ao papel que deve desempenhar no campo da perícia criminal, no cuidado e discernimento das substâncias utilizadas. Tal atuação é crucial, fazendo com que os casos encontrem resolução. Nesse sentido, o profissional farmacêutico é um dos elos entre o ato criminoso e o seu desfecho, por meio do qual a perícia pode concluir a investigação com precisão.

Foi identificada como principal técnica analítica o método de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa, sendo mais viável pela sua exatidão e praticidade.

O aumento do consumo de fentanil leva a aprimorar os meios de identificação dessa substância dentre os criminalistas. Nos resultados das tabelas 1 e 2 foram encontrados estudos que identificaram a atuação do fentanil sobre os sistemas nervoso, respiratório, cardiovascular e musculoesquelético, tendo, de acordo a tabela 1, resultados satisfatórios com a sua aplicação no pós-operatório, na diminuição da agitação após a colocação de um tubo auditivo e controle de batimentos cardíacos. Na tabela 2, percebeu-se como efeito colateral mais reproduzido do fentanil a depressão respiratória, batimentos acelerados e o óbito decorrente de overdose.

Percebe-se tratar antes de tudo de uma questão da dosagem administrada. Se utilizada no tratamento médico, pode servir como potente subsídio na ação terapêutica; caso contrário, pode ser uma arma danosa e letal. Não sem razão cresce a preocupação pelo consumo de tais substâncias e da sua comercialização, mesmo na medicina.

As limitações do estudo são: poucos artigos em se tratando da toxicologia do fentanil na perícia criminal, visto se tratar de uma área ainda pouco explorada; algumas das pesquisas encontradas não estavam disponíveis gratuitamente. É necessária maior abordagem, sobretudo na dimensão toxicológica, de estudos em campo específico da Farmacologia Legal.

REFERÊNCIAS

- ARAUJO, C. M.; VIEIRA, C. X.; MASCARENHAS, C. H. M. Prevalência do consumo de drogas lícitas e ilícitas por estudantes universitários. **Rev. Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog.** v. 14, n. 4, p. 144-150, 2018.
- ARMENIAN, P. et al. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. **Neuropharmacology.** Vol. 15, 2018. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.10.016.
- Associação Médica Brasileira (AMB). Abuso e dependência dos opioides e opiáceos. Disponível em: https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/abuso_e_dependencia_de_opioides.pdf. Acesso em: 14 ago. 2023.
- BALTIERI, D. A.; STRAIN, E. C., et al. Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opioides no Brasil. **Revista brasileira de psiquiatria,** São Paulo, Brasil, v. 26, n. 4, p. 259–269, 2004.
- BASTOS, F.; KRAWCZYK, N. Reports of rising use of fentanyl in contemporary Brazil is of concern, but a US-like crisis may still be averted. **The Lancet.** DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100507>. Acesso em: 13 ago. 2023.
- BBC. Fentanil: como nova onda de overdoses assola EUA e mata quase 300 por dia. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/articles/cne8k28ggdyo>. Acesso em: 25 out. 2023.
- BOEHM, A. B.; SALOMÃO, D.; BAUMER, J. D.; DELATORRE, L. D. Chiaradia; LEMES, P. M. Diretriz de Tratamento Farmacológico da Dor nos Pronto Atendimento. Secretaria da Saúde, JOINVILLE – SC 2018.
- BOOTH, M. **Opium: a history.** Nova York, St Martin's Griffin. 1998.
- BRASIL, Fentanil: caracterização e presença no Brasil. Disponível em: https://www.gov.br/mj/pt-br/assuntos/sua-protecao/politicas-sobre-drogas/subsistema-de-alerta-rapido-sobre-drogas-sar/4o_informe_sar-02-05-2023.pdf. Acesso em: 13 ago. 2023.
- BRASIL, POLÍCIA CIENTÍFICA-AP. **Organograma.** s.d. Disponível em: <http://policiacientifica.ap.gov.br/conteudo/institucional/organograma>. Acesso em: 16 ago. 2023.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE/SNVS. **Portaria nº344** de 12 de maio de 1998 Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 31 de dez. de 1998.
- BRASIL, Prefeitura de Fortaleza-CE. Intoxicações agudas: guia prático para o tratamento. Fortaleza: Soneto Editora, 2017.

BRITO, G. F.; PICANÇO, V. **Manual ABNT: regras gerais de estilo e formatação de trabalhos acadêmicos**. 4ª edição Revisada e Ampliada, São Paulo, 2014.

BUXTON, J. A; GAUTHIER, T.; KINSHELLA, M. W.; GODWIN, J. A A 52-year-old man with fentanyl-induced muscle rigidity. **CMAJ**. Vol. 190, n. 17, 2018. Doi: 10.1503/cmaj.171468.

CAVEDON, B, Z.; AMADOR, F.S. Quando a Morte é o Começo da Atividade: Análise do Trabalho Pericial Sob o Ponto de Vista da Clínica da Atividade Barbarói, **Santa Cruz do Sul** v.37, p. 177-202,2012.

CHATTERTON, C. N.; SCOTT-HAM, M. The distribution and redistribution of fentanyl & norfentanyl in post mortem samples. **Forensic Science International**. Vol. 284. Doi: 10.1016/j.forsciint.2017.12.031.

CHIA, Y. et al. Intraoperative High Dose Fentanyl Induces Postoperative Fentanyl Tolerance. **Canadian Journal of Anesthesia**. Vol. 46, No. 9, 1999, pp. 872-877. doi:10.1007/BF03012978

CONCHEIRO, M. et al. Postmortem Toxicology of New Synthetic Opioids. **Frontiers in Pharmacology**. Vol. 9, 2018. Doi: 10.3389/fphar.2018.01210.

COOPER, G. The rise and rise of fentanyl in postmortem casework. **Journal of Forensic Sciences**. Vol 68, n. 5, 2022. Doi: 10.1111/1556-4029.15353.

COYLE, Heather Miller; LEE, Cheng-Lung; LIN, Wen-Yu, LEE, Henry C.; PALMBACK, Timothy M. Forensic Botany: Using Plant Evidence to Aid in Forensic Death Investigation. *Croatian Medical Journal*, Meriden, **Connecticut**, USA, vol. 46, n. 4, p. 606-612, may 2005.

CHATTERTON, C.N.; SCOTT-HAM, M. The distribution and redistribution of fentanyl & norfentanyl in post mortem samples. **Forensic Science International**. Vol. 284, 2018. p. 146-152. Doi: 10.1016/j.forsciint.2017.12.031

CRAVERO, J. P. et al. The effect of small dose fentanyl on the emergence characteristics of pediatric patients after sevoflurane anesthesia without surgery. **Anesth Analg**. 2003 Aug;97(2):364-367. doi: 10.1213/01.ANE.0000070227.78670.43.

DAMAS, M. A.; JAMAR, J. A.; et al. A Botânica Forense e a Ciência Farmacêutica no Auxílio à Resolução de Crimes. **Revista Brasileira de Criminalística**, Brasília, DF, vol. 5, n. 1, p. 27-34, mar. 2016.

DANIULAITYTE, R. Overdose Deaths Related to Fentanyl and Its Analogs - Ohio, January-February 2017. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**. Doi: 10.15585/mmwr.mm6634a3.

DEPARTAMENTO DE POLÍCIA TÉCNICA – BAHIA (DPT-BA). Organograma. Disponível em: <http://www.dpt.ba.gov.br/arquivos/File/Organograma1DPTSite.png>. Acesso em: 19 dez. 2023.

ESPINDULA, A. **Perícia Criminal e Cível: uma visão geral para peritos e usuários da perícia**. 3ª Ed. Brasil: Millennium Editora, p. 9-198, 2009.

FÉLIX JR., E. Fentanil: conheça a droga que matou Prince! **Sanar**. 4 de maio de 2021.

FALLON, M. *et al.* Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Annals of Oncology**, v. 29, Suppl. 4, p. 166-191, Oct. 2018.

FEITOSA, L.G.P.; GUARATINI, T.; et al. Aplicação de espectrometria de massas com ionização por elétron na análise de alcaloides do mulungu. **Química Nova**, v. 35, p. 2177-2180, 2012.

FLEET, J. A.; JONES, M.; et al. Taking the alternative route: Women's experience of intranasal fentanyl, subcutaneous fentanyl or intramuscular pethidine for labour analgesia. **Midwifery**, 2017.

FREEMAN, A. B.; STEINBROOK, R. A. Recurrence of pulsus alternans after fentanyl injection in a patient with aortic stenosis and congestive heart failure. **Can Anaesth Soc J**. Vol. 32, 1985.

GALLETLY, D. C.; WESTENBERG, A. M.; ROBINSON, B. J.; CORFIATIS, T. Effect of halothane, isoflurane and fentanyl on spectral components of heart rate variability. **British Journal of Anaesthesia**. Vol. 72, 1994. Doi: 10.1093/bja/72.2.177.

GEILE, J. et al. Fatal misuse of transdermal fentanyl patches. **Forensic Science International**. Vol. 302, 2019. Doi: 10.1016/j.forsciint.2019.06.016

GILLESPIE, T. J.; GANDOLFI, A. J.; et al. Identification and quantification of alpha-methylfentanyl in post mortem specimens. **J Anal Toxicol**, v. 6, p. 139–142, 1982.

HELLEBREKERS, L. J. **Dor em Animais**. São Paulo: Manole, p. 69-79, 2002.

HOWARD, P.; STEINMANN, R. **Enfermagem de urgência: Da teoria à prática**. Lusociência, 6ª Ed. Portugal, 2011.

KRAYCHETE, D. C., TSA, SAKATA, K. R., TSA, Uso e rotação de opioides para dor crônica não oncológica. **Revista brasileira de anestesiologia**, v. 62, n. 4, p. 558–562, 2012.

KUCUK, H. O.; KUCUK, U.; KOLCU, Z.; BALTA, S.; DEMIROL, S. Misuse of fentanyl transdermal patch mixed with acute coronary syndrome. **Human and Experimental Toxicology**. Vol. 35, n. 1, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1177/09603271155775>.

LIZOTET, L. F.; SILVA, L. L.; et al. Determinação rápida de fármacos básicos em

plasma por cromatografia a gás com detector de nitrogênio e fósforo. **Química Nova**, v. 35, p. 1222-1227, 2012.

LUMB e JONES.; et al. **Anestesiologia e Analgesia em Veterinária**. Guanabara Koogan, 5ª edição. Rio de Janeiro. p. 271-290, 2017.

LUNA, S. P. L.; NETO, F. J. T.; et al. **Anestesiologia em Pequenos Animais**. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, UNESP, Botucatu, 2016.

MACHADO, L. V.; BOARINI, M. L. Políticas sobre drogas no Brasil: a estratégia de redução de danos. **Psicologia: Ciência e Profissão**, v. 33, n. 3, p. 580–595, 2013.

MARTIN, N. J. et al.; PEITZ, G. J. OLSEN, K. M.; MERRITT, H. M. Hydromorphone Compared to Fentanyl in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. **ASAIO J.** vol. 67, 2021. Doi: 10.1097/MAT.0000000000001253

MARTIN, W. R. Pharmacology of opioids. **Pharmacol Ver**, v.35, p. 283-303, 1983.

MARTINS, R. T.; ALMEIDA, B. D., MONTEIRO, R. M. F., KOWACS, A. P., RAMINA, R. Receptores opióides até o contexto atual. **Revista Dor**, v. 13, n. 1, p. 75–79, 2012.

MERSKEY, H.; BOGDUK, N. **Classification of chronic pain**: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2ª Ed. Seattle, 1994.

MISAILIDI, N.; PAPOUTSIS, I.; et al. Athanaselis Fentanyls continue to replace heroin in the drug arena: the cases of oxycodone and carfentanyl. **Forensic Toxicol**, v. 36, p.12–32, 2018.

MOON, J.M.; CHUN, B.J. Fentanyl intoxication caused by abuse of transdermal fentanyl. **J Emerg Med**. Vol. 40, 2011.

NASCIMENTO, D. C. H., & Sakata, R. K. Dependência de opioide em pacientes com dor crônica. **Revista Dor**, v. 2, p. 160-165, 2011.

NELSON, L.; SCHWANER, R. Transdermal fentanyl: Pharmacology and toxicology. **Journal of Medical Toxicology**. Vol. 5, 2009. P. 230-241.

NEVES, J. R. D. S. **Análise toxicológica de opióides em contexto forense**. Dissertação (Mestrado) – Universidade Fernando Pessoa, Faculdade Ciências da Saúde, Porto, p. 88, 2016.

NOA, KRAWCZYK, CLAIRE, M. G.; et al. Tendências crescentes das vendas de opióides sob prescrição no Brasil contemporâneo, 2009–2015 **American Journal of Public Health**, v. 108, p. 666-668, 2018.

NAÇÕES UNIDAS NO BRASIL. **Risco de overdose por fentanil é duas vezes mais alto que por heroína**. ONU. 2017.

NAÇÕES UNIDAS NO BRASIL. **Número de pessoas que usaram drogas em 2020**

é 26% maior que em 2010. ONU. 2022

NELSON, L.; SCHWANER, R. Transdermal fentanyl: pharmacology and toxicology. **Journal of Medical Toxicology**. Vol. 5, n. 4, 2009. P. 230-241. Doi: 10.1007/BF03178274.

OWENS, R.; SMALLING, M.; FITZPATRICK, J. Saúde mental, transtorno por uso de substâncias e transtorno por uso de opioides: atualizações e estratégias de tratamento. SMAD, **Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool e Drogas** (Edição em Português), [S. l.], v. 17, n. 3, p.88-100, 2021.

PARDO, B. Insights Into Mixing Fentanyl and Benzodiazepines From Canadian Drug Seizures. **Jama Psychiatry**, vol. 79, n. 1, 2021.

PATRICK, Graham L. Opioid analgesics. **An introduction to medicinal chemistry**. 4th ed. New York: Oxford University Press, cap. 24, p. 632-652, 2009.

PAYNE, R. Transdermal Fentanyl: Suggested Recommendations for Clinical Use. **Journal of Pain and Symptom Management**. vol. 7, n. 3, 1992.

PEREIRA, C.B.C. **A utilização da química forense na investigação criminal**. Monografia. Fundação Educacional do Município de Assis. Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis, 2010.

PEREIRA, P. **Drugs, Violence, and Capitalism: The Expansion of Opioid Use in the Americas**. Latin American Perspectives, v. 48, n. 1, p. 187-197, 2021.

PEETERS, L. E. J. et al. Case report on postmortem fentanyl measurement after overdose with more than 67 fentanyl patches. **Forensic Toxicology**. 2022. P. 199-203. Doi: 10.1007/s11419-021-00598-3.

RAB, E.; FLANAGAN, R. J.; HUDSON, S. Detection of fentanyl and fentanyl analogues in biological samples using liquid chromatography-high resolution mass spectrometry. Vol. 300, 2019. Doi: 10.1016/j.forsciint.2019.04.008.

RAB, E.; FLANAGAN, R. J.; HUDSON, S. Detection of fentanyl and fentanyl analogues in biological samples using liquid chromatography – high resolution mass spectrometry. Vol. 300, 2019. Doi: 10.1016/j.forsciint.2019.04.008.

RANG, H. P. *et al.* Fármacos analgésicos. **Rang & Dale: farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 41, p. 503-524, 2011.

RORIZ, T. S. Há risco de uma epidemia dos opioides na Europa? **Dor On Line**. Disponível em: <http://www.dol.inf.br/html/EditoriaisAnteriores/Editorial253.pdf>. Acesso em: 12 ago. 2023.

SANTOS, A. E. dos. As principais linhas da biologia forense e como auxiliam na resolução de crimes. **Revista Brasileira de Criminalística**, Brasília, DF, vol. 7, n. 3, p. 12-20, out. 2018.

SANTOS, A. L. R. et al. Uso abusivo de opioides: aspectos clínicos e toxicológicos do fentanil. **Ânima Educação**. Disponível em: https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/29543/1/USO%20ABUSIVO%20DE%20OPIOIDES_%20ASPECTOS%20CLICC%81NICOS%20E%20TOXICOLO%81GICOS%20DO%20FENTANIL.docx.pdf. Acesso em: 13 ago. 2023.

SANTOS, J. T. Relatório de estágio supervisionado desenvolvido no Instituto Geral de Perícias na cidade de Florianópolis - Santa Catarina. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/202615/Relat%C3%B3rio%20de%20Est%C3%A1gio.pdf?sequence=1>. Acesso em: 17 ago. 2023.

SANTOS, M. T. et al. Cromatografia Gasosa acoplada a Espectômetro de massas (CG-EM) e suas diversas aplicações. **Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde**. Disponível em: https://www.editorarealize.com.br/editora/anais/conbracis/2016/TRABALHO_EV055_MD4_SA3_ID361_26052016180556.pdf. Acesso em: 19 dez. 2023.

SCHÖNFELD, T. Post-mortem analysis of prescription opioids—A follow-up examination by LC–MS/MS with focus on fentanyl. **Forensic Science International**. 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2019.109970>.

SOUZA, R. O. **A perícia criminal no Brasil: explanação histórica, legislativa e a função do perito**. Monografia (Licenciatura em Química) - Instituto de Química da Universidade de Brasília, Brasília, DF, 2011.

SILVA, F. S. G; MARINHO, P. A. Opioides sintéticos: uma nova geração de substâncias psicoativas utilizadas como drogas de abuso. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v.2, n.2, p.57-68, 2020.

SILVA, J. C. S.; SOUZA, F. C. R., 2020. A incidência do uso indiscriminado de medicamentos. **Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde**, v.2, p. 95-99, 2020.

SINICINA, I.; SANCHS, H. KEIL, W. Post-mortem review of fentanyl-related overdose deaths among identified drug users in Southern Bavaria, Germany, 2005–2014. **Drug and Alcohol Dependence**. 2017, p. 286-291. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.08.021>.

STEVENS, K. **Mixing Fentanyl and Alcohol**. 2022. Disponível em: <https://alcohol.org/mixing-with/fentanyl/>. Acesso em: 15 ago. 2023.

TRIVEDI, M.; SHAIKH, S. et al. Farmacologia dos Opioides (parte 1) [s.d]. Disponível em: <https://tutoriaisdeanestesia.paginas.ufsc.br/files/2013/03/Farmacologia-dos-opi%C3%B3ides-parte-1.pdf>. Acesso em 14 ago. 2023.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). **UNODC launches publication to help member states counter opioid crisis**. 2017. Disponível em <https://www.unodc.org/unodc/en/frontpage/2017/December/unodc-launches-publication-to-help-member-states-counter-opioid-crisis.html>. Acesso em Mar. 2023.

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

2017. **UNODC**. Disponível em:

<https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/recommended-methods-for-the-identification-and-analysis-of-fentanyl-and-its-analogues-in-biological-specimens.html>. Acesso em Março 2023.

UNITED STATES DRUG ENFORCEMENT ADMINISTRATION. FENTANYL. **DEA**.

April. 2020. Disponível em: <https://www.dea.gov/factsheets/fentanyl>, Acesso em Fev. 2023.

U.S. DEPARTMENT OF JUSTICE. **Fentanyl: a briefing guide for first responders**.

s.d. Disponível em:

http://dig.abclocal.go.com/wls/documents/DEA_Fentanyl_Publication.pdf. Acesso em: 15 ago. 2023.

U.S. DEPARTMENT OF JUSTICE. **Attorney General Sessions Announces New Prescription Interdiction & Litigation Task Force**. 2018. Disponível em:

<https://www.justice.gov/opa/pr/attorney-general-sessions-announces-new-prescription-interdiction-litigation-task-force>. Acesso em: 25 out. 2023.

TAMELINE, Melissa Garcia; MONDONI, Susan Meire. Dependência de Substâncias Psicoativas. **MedicinaNet**. 1 de fevereiro de 2019. Disponível em:

https://www.medicinanet.com.br/conteudos/artigos/1545/dependencia_de_substancias_psicoativas.htm. Acesso em Jun. 2023.