

## Fentanilo no tratamento da dor crónica

### Introdução

O fentanilo parentérico foi desenvolvido pela Janssen nos anos 60 do século XX, o qual foi aprovado pela FDA em 1968 e, em 1990, a forma transdérmica ficou disponível; a partir de 1998 apareceram várias formas transmucosas de acção rápida para a dor irruptiva [1].

O aparecimento do fentanilo injectável teve um grande impacto na anestesia ao combinar a analgesia profunda com estabilidade hemodinâmica. No entanto, rapidamente se revelaram os seus efeitos laterais únicos.

É um opióide sintético. É cerca de 100 vezes mais potente do que a morfina oral. Em cuidados paliativos usam-se no tratamento de manutenção da dor moderada a intensa. Não é adequado para titular a dose eficaz. Para isso deve usar-se um opióide numa forma mais flexível. Não deve ser usado em doentes não expostos anteriormente a opióides

### Farmacologia

Existe na forma transdérmica (TD) como uma unidade rectangular transparente que se cola à pele. A formulação é bem tolerada embora possam ocorrer reacções cutâneas menores. Não há metabolismo significativo cutâneo do fentanilo, de modo que 92% da dose atinge a circulação sistémica como fentanilo inalterado. A sua absorção é essencialmente a mesma no tórax, abdómen e coxas. A quantidade libertada e as concentrações séricas atingidas são proporcionais à superfície. As áreas da pele devem ser rodadas em cada aplicação. Não deve ser aplicado em áreas de pele lesada nem em áreas com pêlos. Se não houver alternativa, as áreas peludas não devem ser 'barbeadas', sendo preferível cortar os pêlos com uma tesoura. Em alguns doentes é necessário aplicar um adesivo por cima para melhorar a aderência.

A pele absorve fentanilo, formando-se um depósito nas camadas superficiais. Após a difusão através da pele o fármaco fica disponível para a circulação sistémica. O fentanilo demora cerca de 2 horas a ser detectado no sangue e 8 a 16 a atingir o seu efeito clínico máximo; há grande variabilidade nestes tempos [2]. Após a remoção do fentanilo há um declínio gradual da concentração para 50% em 16 horas.

A via principal da metabolização do fentanilo é a N-desalquilação pela CYP3A4 para norfentanilo e hidroxifentanilo [3]. Estes metabolitos são considerados inactivos. A actividade do CYP3A4 é inibida pelos macrólidos (claritromicina e eritromicina) e por antifúngicos (cetoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol). O uso destes inibidores prolonga a eliminação e a duração de acção do fentanilo [3]. Ao contrário, o uso de anti-retrovirais e a rifampicina aceleram o metabolismo do fentanilo [3]. Cerca de 8 a 10% de fentanilo inalterado é excretado pelo rim e tracto gastrointestinal [1].

O fentanilo liga-se fortemente às proteínas plasmáticas e é pouco solúvel em água. Tem um grande volume de distribuição. Por estes motivos não é dialisável. Como os seus metabolitos são inactivos, pode ser administrado em doentes com insuficiência renal sem problemas. No entanto, já foram descritos casos de sedação prolongada em doentes críticos [3].

### **Uso e doses do fentanilo transdérmico**

O fentanilo transdérmico existe nas doses de 12, 25, 50, 75 e 100 µg/h. Devido ao atraso no início da analgesia, esta forma não deve ser empregue na determinação da dose terapêutica. É preferível iniciar o tratamento com morfina oral ou parenteral fazendo depois a conversão como se indica em baixo. É necessário manter a dose de morfina que se vinha administrando durante 12 a 24 horas na primeira aplicação devido ao atraso no início da acção do fentanilo. Na maioria dos estudos o fentanilo é mudado a cada 72 horas, mas alguns doentes necessitam de mudanças mais frequentes que podem chegar a cada 48 horas (quadro 1). Deve prescrever-se morfina de libertação normal, oral ou SC, ou fentanilo de acção rápida para a dor irruptiva.

---

**Quadro 1. Fentanilo TD**

---

- Mais útil para os doentes que não podem deglutir ou absorver opióides por via oral
  - Doentes com problemas de adesão ao tratamento
  - Obstipação intensa provocada pelos opióides
  - Dor estável
  - Duração de acção 72 h (em alguns casos 48 h)
  - Pico de concentração depois das 12 horas
  - Absorção acelerada pela febre ou calor externo
  - Doses extra: opióide de libertação normal ou fentanilo de acção rápida
- 

O fentanilo TD existe em duas formas, a matriz e o reservatório. Na forma reservatório, o fármaco está contido entre uma camada impermeável e uma membrana microporosa que controla a velocidade da libertação do fármaco; por isso, ao cortar-se o penso a dose total fica imediatamente disponível, pelo que não se deve fazê-lo [4]. No sistema matriz o fármaco está uniformemente distribuído no adesivo, sendo o fármaco disponível directamente proporcional à área do adesivo; neste caso, é possível cortar o adesivo, mas é sempre preferível não o fazer e prescrever a dose necessária com o sistema TD intacto [4].

É importante avisar os doentes de que a absorção do fármaco depende da circulação ao nível da pele e que o calor aumenta a absorção do fármaco, por vezes para níveis tóxicos. Por isso, o uso de compressas aquecidas, aquecedores, sauna, etc. deve ser evitado [5].

Outra questão é a do risco dos adesivos usados, porque vários estudos mostraram que ao fim do seu uso durante o período de 3 dias, restam no adesivo ainda 30% a 50% do fármaco. Portanto, a remoção do adesivo deve fazer-se de modo a evitar uma exposição inadvertida. Há muitas vezes a tendência de não ver o sistema TD como um medicamento e não o tratar como tal. Há casos descritos de crianças que morreram por terem metido à boca um adesivo de fentanilo usado [5]

**Conversão de morfina oral em fentanilo transdérmico**

Partindo da relação de potência de 100:1, multiplica-se a dose de morfina diária em mg por 10, obtendo-se assim a dose de 24 horas em µg de fentanilo. Depois divide-se a dose obtida por 24 para obter a dose do adesivo em µg/h. A razão de se multiplicar por 10 é a seguinte: para converter mg em

$\mu\text{g}$  teria de se multiplicar por 1000 e depois, como a diferença de potência é de 100:1, teria de se dividir por 100; ora multiplicar por 1000 e depois dividir por 100 é o mesmo que multiplicar por 10. Por exemplo, um doente a fazer 200 mg de morfina, para se converter para fentanilo TD multiplica-se por 10 e obtém-se 2000  $\mu\text{g}$  e dividindo por 24 obtém-se 83,3; o adesivo com a dose mais próxima é a de 75  $\mu\text{g}/\text{h}$  e seria essa que se deveria usar. Resumindo as contas, na verdade basta dividir a dose de morfina por 2,4 para se obter a dose de fentanilo TD ( $200:2,4=83,3$ ).

### **Fentanilo no tratamento da dor irruptiva**

Os fármacos para o tratamento da dor irruptiva devem ter um início de acção curto e uma duração também curta. Nesse sentido foram desenvolvidas várias formulações de fentanilo transmucoso de acção rápida que foram introduzidas no mercado há relativamente pouco tempo.

O citrato de fentanilo transmucoso oral (OTFC) foi a primeira forma de um fármaco especificamente criada para a dor irruptiva. Actualmente, há outras formas de uso mais simples e mais prático.

Os comprimidos oralmente desintegrativos (Abstral®) devem ser administrados directamente debaixo da língua. O comprimido desintegra-se quase imediatamente em pequenas partículas ligadas a um componente mucoadesivo. Após a adesão, este componente dissolve-se libertando o fentanilo. O comprimido não deve ser engolido, mas deixado dissolver na cavidade sublingual sem mastigar ou sugar. Os doentes não devem comer nem beber até o comprimido estar completamente dissolvido. Se os doentes tiverem xerostomia podem usar água para humedecer a mucosa oral antes de tomarem o comprimido [6].

O comprimido bucal Effentora® é uma formulação efervescente que baixa inicialmente o pH local, tornando o fentanilo mais solúvel na saliva. Segue-se a libertação de  $\text{CO}_2$  que aumenta o pH aumentando a proporção do fentanilo dissolvido não ionizado, o que permite a absorção e aumenta a permeabilidade do tecido da mucosa. O comprimido deve ser colocado a nível dos dentes molares entre a mucosa jugal superior e a gengiva, mantendo no local até se desintegrar, geralmente entre 14

e 25 minutos. O comprimido não deve ser sugado, mastigado ou engolido. Pode também ser usado por via sublingual, mas não há estudos sobre isso [6].

Existe ainda um filme bucal solúvel de fentanilo que consiste num pequeno filme de um polímero bioerodível para aplicação na mucosa jugal. Dissolve-se completamente em 15 a 30 minutos [6].

Há formas em *spray* nasal que são administradas colocando o bocal a cerca de 1 cm na narina e pressionando o dispositivo com os dedos dos 2 lados até se ouvir um estalido e o número no contador avançar 1. Os doentes devem ser avisados de que podem não sentir a administração do *spray* e, portanto, devem confiar no estalido audível e no número no contador. Os doentes devem ser avisados de que não devem soprar pelo nariz imediatamente após a administração do fármaco [6].

A absorção em termos de extensão e velocidade é muito variável e contribui para a variabilidade da resposta clínica. Há também uma variabilidade muito alta na resposta clínica a cada dose individual de todas as formulações. A absorção das formulações sublinguais pode ser mais lenta em doentes com baixos fluxos de saliva, mas humedecer a cavidade oral pode resolver esse problema [7].

Não existem estudos rigorosos comparando a eficácia das diferentes formulações e é improvável que venham a existir, pelo menos, num futuro próximo visto que seria necessário que as empresas farmacêuticas concordassem em comparar os seus produtos. Portanto, é difícil tirar conclusões sobre a eficácia e a tolerabilidade relativas das diferentes formulações [6].

Há vários estudos que mostram a eficácia de várias formas de fentanilo transmucoso de acção rápida para a dor irruptiva em comparação com placebo [8-13]. No entanto, a comparação com placebo não é muito útil para a decisão quanto à escolha de uma destas formas de fentanilo relativamente a outras alternativas das quais se destaca a morfina de libertação normal.

Vários estudos compararam o fentanilo nestas formas com morfina de libertação normal administrada por via oral [14,15], por via subcutânea [16] e mesmo por via IV [17]. Daqui resulta que há provas

limitadas de que as formulações de fentanilo actuam mais rapidamente (ou não é inferior) do que a morfina de libertação normal. No entanto, a dor irruptiva é uma entidade heterogénea difícil de definir e caracterizar, pelo que o seu estudo não é fácil.

Concluindo, pode-se dizer que os produtos de acção rápida do fentanilo são estatisticamente melhores do que os opióide orais de libertação normal para a dor irruptiva nos doentes oncológicos. No entanto, as respostas não são clinicamente significativas. Por outro lado, os custos envolvidos no uso das formas de fentanilo de acção rápida são grandes, tornando desproporcionado o custo em relação à eficiência [18]. A grande diferença nos custos foram a razão principal porque o National Institute of Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido recomendou a morfina de libertação normal como a primeira escolha para a dor irruptiva, afirmando mesmo que não se deve usar o fentanilo de acção rápida como resgate de primeira linha [19].

### **Efeitos indesejáveis**

Os dos opióides (ver efeitos indesejáveis dos opióides).

Foi descrito um caso de bradicardia associada ao início do tratamento com fentanilo TD num doente que fazia anteriormente hidromorfona SC. Há descrições de bradicardia associada a outros opióides em anestesia. O mecanismo que induz a bradicardia não é claro, mas com base em experiências em animais, crê-se que o fentanilo causa bradicardia através dos receptores  $\mu$  que suprimem a neurotransmissão GABAérgica para os neurónios eferentes vagais do núcleo ambíguo [10]. A bradicardia pode aparecer sem outros sinais de toxicidade.

### **A epidemia de casos fatais de toxicidade que têm ocorrido nos Estados Unidos**

Em Dezembro de 2018, o Centers for Disease Control declarou o fentanilo como a droga mais mortal na América [21]. O fentanilo é actualmente o responsável principal pelas mortes por *overdose*, tendo

substituído neste papel a oxicodona e a heroína. Essas fatalidades resultam em grande parte de formas não farmacêuticas do fentanilo [1].

Estudos demonstraram a estreiteza da relação entre a dose a que a analgesia ocorre e a dose que causa depressão respiratória. Além da depressão respiratória, a morte pode ocorrer rapidamente (1 a 2 minutos após uma injeção e dura cerca de 8 a 15 minutos) devido ao *wooden chest syndrome* (WCS) que consiste na combinação de rigidez muscular torácica rápida e laringospasmo. Manifesta-se por rigidez muscular, comportamento semelhante a convulsão, cianose e perda da consciência dentro de minutos de uma injeção de fentanilo. A parede torácica e o diafragma tornam-se rígidos com laringospasmo que torna difícil ou impossível a intubação traqueal [1], requerendo a administração de fármacos que paralisam os músculos como a succinilcolina [21], e dificultando mesmo a compressão torácica para a ressuscitação. Pode ocorrer com qualquer via de administração do fentanilo, sendo a sua frequência dependente da dose e da velocidade da administração. Esta síndrome é bem conhecida dos anestesistas, mas é relativamente desconhecida pelos médicos em geral [1]. WCS foi também descrita com outros opióides lipofílicos como o alfentanilo e o sufentanil. As mortes podem ocorrer tão rapidamente que o norfentanilo pode não ser detectado no plasma em exames pós-morte. O WCS, ao contrário da depressão respiratória, não é revertido pela naloxona que pode mesmo agravar a rigidez e o laringospasmo pela libertação de norepinefrina em indivíduos tolerantes aos opióides [1]. O fentanilo penetra livre e rapidamente a barreira hematoencefálica e liga-se aos receptores  $\mu$ , mas também aos receptores  $\alpha$ -1 adrenérgicos no locus ceruleus, libertando norepinefrina. Os receptores e locais responsáveis pela WCS e os responsáveis pela depressão respiratória são distintos. No caso da WCS os receptores  $\alpha$ -1 adrenérgicos parecem ser a causa, porque os antagonistas deste receptor como a prazosina e o droperidol previnem esta síndrome [1]. A WCS é distinta da depressão respiratória e causa a morte mais rapidamente.

A depressão respiratória parece ser um efeito básico de todos os agonistas do receptor opióide  $\mu$ . Mas, o fentanilo produz uma grande redução nos níveis de oxigénio cerebrais. Ao contrário, a morfina

e a oxicodona em doses baixas a moderadas aumentam os níveis de oxigénio cerebrais por compensação neurovascular, embora em níveis altos essa capacidade compensatória seja ultrapassada e os níveis baixem [18]. Quando o fentanilo é adicionado a heroína, a combinação produz uma redução maior no oxigénio cerebral do que o fentanilo ou a heroína isoladamente [1]. A morfina reduz a frequência respiratória, mas não o volume corrente enquanto o fentanilo reduz a frequência respiratória e o volume corrente. Não há também tolerância cruzada à depressão respiratória entre a morfina e o fentanilo.

Foi descrito, também, uma síndrome amnésica aguda associada a *overdose* de fentanilo. É uma amnésia anterógrada que pode durar meses ou mais que se pode associar a défices em outros domínios cognitivos como a orientação e a atenção. Caracteriza-se por sinal hiperintenso envolvendo ambos os hipocampos. Os mecanismos potenciais da lesão do hipocampo incluem a isquemia cerebral ou hipoxemia ou excitotoxicidade, já que o fentanilo mostrou induzir hipermetabolismo neuronal e dano agudo neuronal no hipocampo de ratos [22].

O risco de *overdose* na população a fazer fentanilo é 2 vezes superior à da heroína e 8 vezes superior à de outros opióides. A sobrevivência nos serviços de urgência é inferior com o fentanilo relativamente à heroína. A reversão das *overdoses* de fentanilo requerem uma média de 3,6 mg de naloxona, muito superior à da morfina [1].

Os sistemas transdérmico de fentanilo são frequentemente usados por toxicod dependentes porque são facilmente violados com receitas disponíveis nos *websites* da *darknet* com taxas de extracção de 100%, sendo o sistema matrix preferido em relação ao reservatório [1]. Os sistemas transdérmico de fentanilo têm sido também usados de outro modo para abuso. Tem havido também mortes resultantes de heroína e cocaína adulterados com fentanilo e também do alprazolam e oxicodona de fontes não farmacêuticas.

---

Esta crise causada pelos opióides e em particular pelo fentanilo, embora tenha uma expressão maior nos Estados Unidos, tem ocorrido também na Europa sobretudo na Estónia [1].

## Referências

1. Davis MP, Behm B. Reasons to avoid fentanyl. *Ann Palliat Med* 2020;9:611-624.
2. Zech DFJ, Lehmann KA, Grond S. A new treatment option for chronic cancer pain. *Eur J Palliative Care* 1994;1:26-30.
3. Prommer E. The role of fentanyl in cancer-related pain. *J Palliat Med* 2009;12:947-954.
4. Institute for Safe Medication Practices. The danger with cutting medication patches. *Pharmacy today* 2013;19:88.
5. Paparella SF. A serious threat to patient safety: the unintended misuse of fentanyl patches. *J Emerg Nurs* 2013;39:245-247.
6. Janknegt R, van den Beuken M, Schiere S, et al. Rapid acting fentanyl formulations in breakthrough pain in cancer. Drug selection by means of the System of Objectified Judgement Analysis *Eur J Hosp Pharm* 2018;25:e2.
7. Davies A, Munding G, Vriens J, et al. The influence of low salivary flow rates on the absorption of a sublingual fentanyl citrate formulation for breakthrough cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2016;51:538–545.
8. Rauck RL, Tark M, Reyes E, et al. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2877–2885.
9. Kosugi T, Hamada S, Takigawa C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablets for breakthrough pain: efficacy and safety in Japanese cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:990–1000.
10. Novotna S, Valentova K, Fricova J, et al. A randomized, placebo-controlled study of a new sublingual formulation of fentanyl citrate (fentanyl ethypharm) for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin Ther* 2014;36:357–367.
11. Portenoy RK, Taylor D, Messina J, et al. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain* 2006;22:805–811.

12. Shimoyama N, Gomyo I, Katakami N, et al. Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet at doses determined by titration for the treatment of breakthrough pain in Japanese cancer patients: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase III trial. *Int J Clin Oncol* 2015;20:198–206.
13. Farrar JT, Cleary J, Rauck R, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:611–616
14. Velazquez Rivera I, Munoz Garrido JC, Garcia Velasco P, et al. Efficacy of sublingual fentanyl vs oral morphine for cancer-related breakthrough pain. *Adv Ther* 2014;31:107–117.
15. Mercadante S, Aielli F, Adile C, et al. Fentanyl pectin nasal spray versus oral morphine in doses proportional to the basal opioid regimen for the management of breakthrough cancer pain: a comparative study. *J Pain Symptom Manage* 2016;52:27–34.
16. Zecca E, Brunelli C, Centurioni F, Manzoni A, Pigni A, Caraceni A. Fentanyl sublingual tablets versus subcutaneous morphine for the management of severe cancer pain episodes in patients receiving opioid treatment: a double-blind, randomized, noninferiority trial. *J Clin Oncol* 2017;35:759-765.
17. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al. Transmucosal fentanyl vs intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain. *Br J Cancer* 2007;96:1828–1833.
18. Kiyatkin EA. Respiratory depression and brain hypoxia induced by opioid drugs: Morphine, oxycodone, heroin, and fentanyl. *Neuropharmacology* 2019;151:219-226.
19. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical Guideline CG140 Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults. May 2012.
20. Hawley P. Case report of severe bradycardia due to transdermal fentanyl. *Palliat Med* 2012;27: 793 –795.
21. Torralva R, Janowsky A. Noradrenergic mechanisms in fentanyl-mediated rapid death explain failure of naloxone in the opioid crisis. *J Pharmacol Exp Ther* 2019;371:453-475.
22. Barash JA, Ganetsky M, Boyle KL, Raman V, Toce MS, Kaplan S, Lev MH, Worth JL, DeMaria A Jr. Acute amnestic syndrome associated with fentanyl overdose. *N Engl J Med*. 2018;378:1157-1158.