

Fentanilo no tratamento da dor crónica

Introdução

O fentanilo injectável foi desenvolvido pela Janssen nos anos 60 do século XX e foi aprovado pela FDA em 1968. A forma transdérmica (TD) ficou disponível em 1990. 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 a forma TD é a mais usada e usa-se no tratamento de manutenção da dor crónica moderada a intensa. Não é adequada para titular a dose eficaz. Para isso, deve usar-se um opióide numa forma mais flexível ou o fentanilo por via SC ou IV. Não deve ser usada em doentes não expostos anteriormente a opióides

Farmacologia

Existe na forma 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) e por muitos outros fármacos. 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. 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, (e 12,5) 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 18 horas na primeira aplicação devido ao referido 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

µg 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 µg e dividindo por 24 obtém-se 83,3; o adesivo com a dose mais próxima é a de 75 µg/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 por via SC e IV

O fentanilo por via SC ou IV pode ser uma alternativa à morfina nos doentes com insuficiência renal, porque não tem metabolitos activos excretados por via renal, ou para os que por qualquer motivo não toleram a morfina [6]. Em cuidados paliativos a via SC, tal como noutras situações, será a mais indicada.

Em adultos saudáveis que não tomam medicação, quando administrado por via SC, a absorção do fentanilo é relativamente rápida, com o pico de concentração aos 15 minutos (10 a 30 minutos) [6]. Há, no entanto, uma grande variabilidade na farmacocinética do fentanilo quando administrado por via SC [7]. Por via IV em bólus único tem uma duração de acção curta de 0,5 a 1 hora, porque é rapidamente distribuído, metabolizado e excretado [8]. Tem uma curta duração de acção inicial, mas doses repetidas resultam em concentrações plasmáticas mais altas e conseqüentemente numa duração de acção mais longa. Observa-se um segundo pico de concentração plasmática que está relacionada provavelmente com a redistribuição do fármaco a partir de certos depósitos corporais.

A depuração do fentanil é normal em doentes cirúrgicos com insuficiência renal, embora estudos envolvendo doentes críticos tenham registado um aumento da semivida [8]. Parece não ser necessário modificar a dose quando o fentanil é administrado em bólus em doentes com insuficiência renal terminal, embora seja prudente monitorizar estes doentes para sinais de intoxicação quando usado em infusão contínua. O fentanil deve ser administrado com cuidado em doentes críticos com insuficiência

renal aguda e deve-se considerar a possibilidade de usar um agente alternativo [8]; o alfentanilo é a alternativa injectável mais adequada nesta situação.

Nos doentes que não fizeram opióides pode-se iniciar o tratamento com doses de 25 µg SC e, se forem necessárias 2 ou mais, pode iniciar-se uma infusão contínua de 100 µg/dia e ajustar diariamente de acordo com as necessidades. A dose de resgate inicial deve ser de 1/6 da dose de 24 horas [9] e, com os aumentos da dose de base, pode manter-se esta relação ou titular-se a dose independentemente da dose de base. Nos doentes já a fazer opióides, pode converter-se o opióide para fentanilo, sabendo que é 100 vezes mais potente do que a morfina. Quando usado em bólus SC, como dose de resgate, o fentanilo pode repetir-se 1 hora depois [6].

Num estudo do uso do fentanilo IV para o controlo rápido da dor em doentes em cuidados paliativos que estavam a fazer morfina oral e tinham uma dor na escala verbal de 0 a 10, ≥ 7 , foi usado o seguinte protocolo de 4 passos [10]:

- A dose de morfina oral era convertida para a dose equivalente de morfina IV numa relação de 3:1 e depois a dose de morfina IV era convertida para fentanilo IV na relação de 100:1.
 - Por exemplo, se um doente estava a fazer 300 mg de morfina oral diariamente, esta dose era convertida para 100 mg (3:1) de morfina IV e depois para 1 mg (100:1) de fentanilo.
- Nos passos 1 e 2 a dose administrada correspondia a 10% da dose diária em bólus com intervalos de 5 minutos.
 - No exemplo dado, seriam 100 µg de fentanilo IV administrados durante 10 segundos.
 - Nos passos 3 e 4 a dose dos bólus aumentava 50%. Seguindo o exemplo as doses seriam de 150 µg.

O objectivo de intensidade da dor era de < 4 e todos os doentes incluídos o atingiram. O tempo médio necessário para obter a resposta foi de 11 minutos e a dose média de fentanilo necessária foi de 214

Fentanilo

μg (60 a 525) Não houve efeitos indesejáveis que tivessem levado à interrupção do protocolo, mas ocorreu sonolência ligeira em 5 doentes.

Neste estudo, usou-se conversão da morfina oral para IV de 3:1 e para situações semelhantes pode manter-se porque o protocolo foi assim usado. No entanto, pode usar-se a relação de 2:1. Assim, se for necessário converter a morfina oral em fentanilo SC ou IV, pode fazer-se uma infusão contínua de 200:1, isto é, se o doente fazia 200 mg de morfina oral em 24 horas deverá fazer 1 mg (1000 μg) de fentanilo em infusão de 24 horas por via SC ou IV. Se o doente fazia morfina por via SC ou IV a relação é de 100:1, isto é, se o doente fazia 200 mg de morfina por dia, deverá fazer 2 mg de fentanilo por via SC ou IV, em infusão contínua. O diluente pode ser o cloreto de sódio a 0,9%.

Quando diluído em cloreto de sódio a 0,9% é compatível com cetamina, midazolam, ondansetron, haloperidol (o haloperidol em concentrações $>1\text{mg/mL}$ pode precipitar em NaCl a 0,9%), butilescopolamina e metoclopramida [11]. O volume da injeção de fentanilo pode restringir o seu uso numa seringa infusora. Neste caso, é também adequado usar o alfentanilo.

Um estudo mostrou que a mistura de fentanilo, butilescopolamina e midazolam e de fentanilo, metoclopramida e midazolam são físico-quimicamente estáveis em seringas de plástico durante 10 dias a 32°C [12]. O estudo não avaliou a contaminação microbiana, mas afirma-se ser razoável substituir as seringas para infusão SC com esses fármacos a intervalos de até uma semana, desde que sejam armazenadas no escuro a temperatura menores de 32°C .

Um sistema TD de 25 $\mu\text{g/h}$ de fentanilo é equivalente a uma infusão de 600 $\mu\text{g/dia}$, já que $25 \times 24 = 600$.

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 [13].

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 CO₂ 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-o 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 [13].

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 [13].

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 [13].

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 [14].

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 [13].

Há vários estudos que mostram a eficácia de várias formas de fentanilo transmucoso de acção rápida para a dor irruptiva em comparação com placebo [15-20]. 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 [21,22], por via SC[23] e mesmo por via IV [24]. Daqui resulta que há provas limitadas de que as formulações de fentanilo actuam mais rapidamente (ou não são inferiores) 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 opióides 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 [25]. 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 [26].

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 μ que suprimem a neurotransmissão GABAérgica para os neurónios eferentes vagais do núcleo ambíguo [17]. 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 [27]. 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, pode ocorrer o *wooden chest syndrome* (WCS) rapidamente (1 a 2 minutos após uma injeção e dura cerca de 8 a 15 minutos [27]) que consiste na combinação de rigidez muscular torácica e laringospasmo. Manifesta-se por rigidez

muscular, comportamento semelhante a convulsão, cianose e perda da consciência minutos após 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 [27], 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 sufentanilo. 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, a qual 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 μ , mas também aos receptores α -1 adrenérgicos no locus coeruleus, libertando norepinefrina. Os receptores e locais responsáveis pela WCS e os responsáveis pela depressão respiratória são distintos. No caso da WCS os receptores α -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 μ . 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 [25]. 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 [28].

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 toxicodependentes porque são facilmente violados com receitas disponíveis nos *websites* da *darknet* com taxas de extracção de 100%, sendo o sistema matriz 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. Mais recentemente, tem havido um aumento das *overdoses* nos EUA envolvendo o fentanilo manufacturado combinado com xilazina [29]. A xilazina é um analgésico e sedativo não opióide de uso veterinário. O aumento dos casos de toxicidade associada à combinação de fentanilo com xilazina pode ser vista como uma sindemia devido à ligação epidemiológica estreita [29].

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. Capper SJ, Loo S, Geue JP, et al. Pharmacokinetics of fentanyl after subcutaneous administration in volunteers. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:241–246.
7. Miller RS, Peterson GM, Abbott F, Maddocks I, Parker D, Mclean S. Plasma concentrations of fentanyl with subcutaneous infusion in palliative care patients. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 553-556.
8. Davies, G, Kingswood, C, Street, M. Pharmacokinetics of opioids in renal dysfunction. *Clin Pharmacokinet* 1996;31: 410–422.
9. <https://www.westmidspallcare.co.uk/wp-content/uploads/Prescribing-Algorithm-for-Pain-with-renal-impairment-FENTANYL-FINAL.pdf> (consultado em 19/06/2024).
10. Guilherme L., Soares L., Martins M., Uchoa R. Intravenous Fentanyl for Cancer Pain: A “Fast Titration” Protocol for the Emergency Room. *J. Pain Symptom Manage.* 2003; 26: 876–881.
11. https://www.safercare.vic.gov.au/sites/default/files/2021-02/GUIDANCE_Syringe%20driver%20compatibility%20FINAL_0.pdf (consultado em 19/06/2024).
12. Peterson G, Miller K, Galloway J, Dunne P. Compatibility and stability of fentanyl admixtures in polypropylene syringes. *J Clin Pharm Ther* 1998;23:67-72.

-
13. 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.
 14. Davies A, Mundin 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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

21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Kiyatkin EA. Respiratory depression and brain hypoxia induced by opioid drugs: Morphine, oxycodone, heroin, and fentanyl. *Neuropharmacology* 2019;151:219-226.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Zhu DT, Friedman J, Bourgois P, Montero F, Tamang S. The emerging fentanyl-xylazine syndemic in the USA: challenges and future directions. *Lancet* 2023;402:1949-1952.