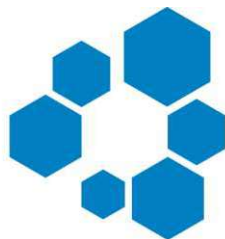


**FF**  
FACULDADE DE  
FARMÁCIA



**UFG**  
UNIVERSIDADE  
FEDERAL DE GOIÁS

ISADORA MEDEIROS BARROS

**USO DE FENTANIL EM SISTEMAS DE LIBERAÇÃO TRANSDÉRMICA: UMA  
REVISÃO DESCRITIVA SOBRE SEUS ASPECTOS BIOFARMACÊUTICOS, DE  
SEGURANÇA E EFICÁCIA**

**GOIÂNIA  
2024**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
FACULDADE DE FARMÁCIA

## TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

### 1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Isadora Medeiros Barros

Título do trabalho: “USO DE FENTANIL EM SISTEMAS DE LIBERAÇÃO TRANSDÉRMICA: UMA REVISÃO DESCRITIVA SOBRE SEUS ASPECTOS BIOFARMACÊUTICOS, DE SEGURANÇA E EFICÁCIA”

### 2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [ X ] SIM [ ] NÃO<sup>1</sup>

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

#### Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

**Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.**



Documento assinado eletronicamente por **Luis Antonio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 09/12/2024, às 22:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Isadora Medeiros Barros, Discente**, em 17/12/2024, às 15:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **5028549** e o código CRC **56F5DD9A**.

---

**ISADORA MEDEIROS BARROS**

**USO DE FENTANIL EM SISTEMAS DE LIBERAÇÃO TRANSDÉRMICA: UMA  
REVISÃO DESCRITIVA SOBRE SEUS ASPECTOS BIOFARMACÊUTICOS, DE  
SEGURANÇA E EFICÁCIA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Goiás como  
requisito parcial para obtenção do título de  
bacharel em Farmácia

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio Dantas  
Silva

**GOIÂNIA**

**2024**

A ciência da Farmácia é a arte de transformar conhecimento em cuidado, de levar conforto e esperança para além das fórmulas e dos frascos.

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Barros, Isadora Medeiros  
USO DO FENTANIL EM SISTEMAS DE LIBERAÇÃO  
TRANSDÉRMICA: UMA REVISÃO DESCRITIVA SOBRE SEUS  
ASPECTOS BIOFARMACÊUTICOS, DE SEGURANÇA E EFICÁCIA  
[manuscrito] / Isadora Medeiros Barros. - 2024.  
LV, 55 f.

Orientador: Prof. LUÍS ANTÔNIO DANTAS SILVA.  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade  
Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Farmácia, Goiânia,  
2024.

Bibliografia.  
Inclui siglas, tabelas.

1. Analgesia controlada pelo paciente. 2. Dor pós-operatória. 3. Dor  
crônica . 4. Administração transdérmica. 5. Fentanil . I. SILVA, LUÍS  
ANTÔNIO DANTAS, orient. II. Título.

CDU 61



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
FACULDADE DE FARMÁCIA

## ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 09 dias do mês de dezembro do ano de 2024 iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “USO DE FENTANIL EM SISTEMAS DE LIBERAÇÃO TRANSDÉRMICA: UMA REVISÃO DESCRITIVA SOBRE SEUS ASPECTOS BIOFARMACÊUTICOS, DE SEGURANÇA E EFICÁCIA”, de autoria de **Isadora Medeiros Barros**, do curso de Farmácia, da Faculdade de Farmácia da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva – orientador FF/UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Profa. Dra. Karla de Aleluia Batista - IFG e Profa. Dra. Hellen da Silva Cintra de Paula - IFG. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição do(a) estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de 10,0 (dez), tendo sido o TCC considerado aprovado.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Luis Antonio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 09/12/2024, às 22:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Karla de Aleluia Batista, Usuário Externo**, em 16/12/2024, às 10:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Hellen Da Silva Cintra De Paula, Usuário Externo**, em 17/12/2024, às 08:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **5028538** e o código CRC **159A9F6B**.

## AGRADECIMENTOS

A todos que me apoiaram e fortaleceram minha caminhada, ajudando-me a superar cada obstáculo enquanto eu buscava equilibrar os desafios de plantonista, estudante, filha, irmã e namorada. Em especial, ao meu namorado Ângelo, que sempre foi minha ponte e facilitador de desafios, oferecendo-me suporte e inspiração constantes, e à sua família, que me acolheu como filha, com uma gratidão especial à sua avó, Dona Conceição.

Às equipes com as quais trabalhei enquanto cursava a faculdade de Farmácia, que me ajudaram a conciliar trabalho e estudos, possibilitando a aplicação prática dos meus conhecimentos. Sou grata a cada um que esteve disposto a esclarecer dúvidas e a fortalecer a prática do aprendizado.

Aos pacientes que atendi no Hospital de Campanha contra a Covid-19 em 2020, muitos dos quais não tiveram a oportunidade de seguir suas jornadas. Vocês foram essenciais para que eu me apaixonasse ainda mais pela área da saúde. A toda equipe e pacientes, obrigada por me ensinar a lidar com a dor e a morte como um aprendizado para o espírito e por mostrar que sempre posso ser melhor a cada dia.

Às equipes da urgência e emergência de Goiânia, em especial à Anaina, que me inspirou a nunca deixar de estudar e buscar novos desafios, e à Cleide, que me mostrou o valor de associar profissionalismo ao olhar humano e paciente.

Aos meus professores, que me inspiraram a buscar conhecimento com disciplina e dedicação. Em especial, à Karla, cuja determinação foi essencial para minha escolha pelo curso de Farmácia, e à Hellen, por seus valiosos ensinamentos sobre como cuidar do próximo com leveza e delicadeza.

E ao meu orientador Luís, que me apoiou e incentivou a explorar minhas ideias, proporcionando-me a liberdade necessária para expressar meu lado sonhador e desbravador. Sua confiança foi essencial para a realização deste trabalho.

## RESUMO

**Introdução:** O controle da dor, seja aguda ou crônica, demanda abordagens específicas devido às suas diferentes características e intensidades. A dor pode limitar atividades diárias e gerar dependência de cuidados externos, especialmente quando o tratamento exige medicação intravenosa frequente, o que interrompe a rotina do paciente e aumenta os riscos de hospitalização e resistência medicamentosa. O sistema de liberação transdérmica, como o adesivo de fentanil, surge como alternativa para esses desafios, permitindo dosagem contínua, menor necessidade de idas a clínicas e maior independência. Esse método contribui para um manejo mais confortável e seguro da dor. **Objetivo:** Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão descritiva sobre o uso do fentanil em adesivo transdérmico, abordando aspectos farmacológicos, vantagens terapêuticas e desafios no manejo da dor. Com base em publicações científicas de bases de dados acadêmicas, buscou-se analisar a eficácia e segurança desse sistema de liberação controlada. **Método:** A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, Web of Science e Google Scholar, abrangendo o período de 1992 a 2024. Foram utilizados os descritores “Fentanyl” e “transdermal patch”. Os artigos selecionados foram analisados na íntegra para levantamento de dados relevantes. **Resultados:** Foram analisados 31 artigos sobre o uso do adesivo transdérmico de fentanil, com comparações frequentes com o tratamento padrão de morfina. O adesivo transdérmico de fentanil (ATF) se apresenta como uma alternativa eficaz e segura no manejo da dor crônica e aguda, destacando-se principalmente no tratamento de pacientes oncológicos e no pós-operatório. Os estudos analisados confirmam a eficácia do ATF, reduzindo a intensidade da dor e a dependência de analgésicos adicionais, enquanto apresenta um perfil de efeitos adversos favorável em comparação com outras terapias, como a morfina oral. Os resultados indicaram que o fentanil oferece melhor desempenho analgésico e conforto no manejo da dor, especialmente em pacientes com dor crônica, como no câncer, e em situações pós-operatórias. Sua aplicação oferece vantagens em relação a outras formas de administração de opioides, proporcionando controle mais eficaz da dor e melhor qualidade de vida, com menor necessidade de intervenções frequentes. O adesivo de fentanil mostrou-se eficaz no controle de dores crônicas e agudas, com vantagens sobre outras formas farmacêuticas, como maior comodidade e menor necessidade de intervenções. Quando usado corretamente, proporciona um controle eficaz da dor, com menos complicações associadas a outras vias de administração. No entanto, a ocorrência de efeitos colaterais, como náuseas, sonolência e constipação, ressalta a importância de um monitoramento adequado, principalmente em doses mais altas. **Conclusão:** Assim, o presente estudo evidenciou que o adesivo transdérmico de fentanil representa uma opção terapêutica promissora, desde que administrado com cuidados e ajustes individuais, reforçando sua relevância em protocolos multimodais de analgesia.

**Palavras-chave:** Analgesia controlada pelo paciente. Dor pós-operatória. Dor crônica. Administração transdérmica. Fentanil

## ABSTRACT

**Introduction:** Pain control, whether acute or chronic, requires specific approaches due to its different characteristics and intensities. Pain can limit daily activities and generate dependence on external care, especially when treatment requires frequent intravenous medication, or when it interrupts the patient's routine and increases the risk of hospitalization and drug resistance. The use of transdermal delivery system, such as the fentanyl patch, emerges as an alternative to overcome these challenges, allowing continuous dosing, less need for clinic visits and greater independence. This method contributes to a more comfortable and safe pain management. **Objective:** This study aimed to conduct a descriptive review on the use of fentanyl in transdermal patches, addressing pharmacological aspects, therapeutic advantages and challenges in pain management. Based on scientific publications from academic databases, we sought to analyze the efficacy and safety of this controlled release system. **Method:** The search was conducted in the PubMed, Web of Science and Google Scholar databases, covering the period from 1992 to 2024. The descriptors "Fentanyl" and "transdermal patch" were used. The selected articles were fully analysed to collect relevant data. **Results:** Thirty-one articles on the use of the transdermal fentanyl patch were analyzed, with frequent comparisons with the standard morphine treatment. The transdermal fentanyl patch (TFP) presents itself as an effective and safe alternative in the management of chronic and acute pain, standing out mainly in the treatment of oncology patients and in the postoperative period. The analyzed studies confirm the efficacy of the TFP, reducing pain intensity and dependence on additional analgesics, while presenting a favorable adverse effect profile compared to other therapies, such as oral morphine. The results indicated that fentanyl offers better analgesic performance and comfort in pain management, especially in patients with chronic pain, such as non-cancer patients, and in postoperative situations. Its application offers advantages over other forms of opioid administration, providing more effective pain control and better quality of life, with less need for periodic interventions. The fentanyl patch proved to be effective in controlling chronic and acute pain, with advantages over other pharmaceutical forms, such as greater convenience and less need for interventions. When used correctly, it provides effective pain control, with fewer complications associated with other routes of administration. However, the occurrence of side effects, such as nausea, mortality, and constipation, highlights the importance of adequate monitoring, especially at higher doses. **Conclusion:** Thus, the present study showed that the transdermal fentanyl patch represents a promising therapeutic option, as long as it is administered with individual care and adjustments, reinforcing its relevance in multimodal analgesia protocols.

**Keywords:** Patient-controlled analgesia. Postoperative pain. Chronic pain. Transdermal administration. Fentanyl.

## LISTA DE SIGLAS

$\mu\text{g}$  - Microgramas

ADT: Antidepressivos Tricíclicos

AINE - Anti-inflamatório Não-Esteroide

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATF: Adesivo Transdérmico de Fentanil

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

EVA: Escalas Visuais Analógicas

IASP - International Association for the Study of Pain

ISRSN: Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina

mg - Miligrama

NA - Não se aplica

OMS - Organização Mundial da Saúde

pH - Potencial hidrogeniônico

pKa - Potencial de dissociação

QT - Quimioterapia

RT - Radioterapia

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Escada analgésica da dor adaptada .....	16
Figura 2: Representação esquemática dos valores de pKa dos opioides fentanil, morfina e alfentanil .....	21
Figura 3: Representação da estrutura do sistema de dispersão em matriz do adesivo transdérmico com fentanil .....	24
Figura 4: Índice Terapêutico dos opioides .....	29
Figura 5: Seleção inicial dos artigos .....	31

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1: Propriedades físico-químicas dos opioides .....	22
Tabela 2: Comparação dos principais aspectos analisados entre fentanil e morfina, com percentuais de ocorrência em 126 pacientes de cada grupo .....	35
Tabela 3: Detalhamento dos sinais e sintomas em pacientes dos grupos de fentanil e morfina .....	36
Tabela 4: Artigos selecionados para a revisão.....	37

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Recomendações para o tratamento da dor de acordo com a sua classificação.....	15
--	----

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>13</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	13
<b>3. REFERENCIAL TEÓRICO: .....</b>	<b>14</b>
<b>3.1 DOR .....</b>	<b>14</b>
<b>4.1 DOR AGUDA .....</b>	<b>18</b>
4.1.1 PÓS-OPERATÓRIA .....	18
<b>4.2 DOR CRÔNICA.....</b>	<b>18</b>
4.2.1 DOR ONCOLÓGICA.....	18
<b>5 OPIOIDES .....</b>	<b>19</b>
<b>5.1 PROPRIEDADES DO FENTANIL.....</b>	<b>20</b>
<b>5.2 FENTANIL TRANSDÉRMICO.....</b>	<b>22</b>
5.2.1 CUIDADOS, PRECAUÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES .....	25
<b>5.3 FENTANIL NA CLÍNICA .....</b>	<b>28</b>
<b>6 METODOLOGIA .....</b>	<b>29</b>
<b>7 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>31</b>
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>48</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>49</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A dor, tanto aguda quanto crônica, tem um impacto profundo na vida dos indivíduos, afetando não apenas o aspecto físico, mas também o emocional, psicológico e social. A dor crônica, em particular, pode resultar em um sofrimento contínuo, levando à incapacidade de realizar atividades diárias, prejudicando a qualidade de vida e comprometendo a autonomia do paciente. Além disso, o sofrimento constante pode desencadear problemas psicológicos, como depressão, ansiedade e isolamento social, agravando ainda mais o quadro clínico do paciente (Ferreira et al., 2006). A dor crônica tem impactos profundos no convívio social e familiar do indivíduo, muitas vezes levando ao isolamento e à dificuldade de participação em atividades cotidianas. Isso pode resultar em estigmatização e distanciamento social, afetando a qualidade de vida e o bem-estar geral dos pacientes (Castro et al., 2021; Silva, 2021). Esses desafios evidenciam a importância de estratégias que considerem não apenas o controle da dor, mas também seus reflexos emocionais e sociais.

Sob a perspectiva econômica, a dor crônica representa um fardo considerável para os sistemas de saúde. Os custos associados ao tratamento da dor incluem aqueles com consultas médicas, internações hospitalares e medicamentos de alto custo, além da perda de produtividade no trabalho, licenças médicas e aposentadorias precoces. Esses custos indiretos ampliam o impacto econômico da dor, tornando urgente a busca por alternativas terapêuticas mais eficazes e acessíveis (Mack, 2001).

O manejo eficaz da dor é um dos maiores desafios clínicos, especialmente no contexto de dores intensas, como as que acometem pacientes oncológicos ou pós-operatórios. Diversas abordagens terapêuticas são empregadas no controle da dor, sendo os opioides uma classe de fármacos frequentemente utilizados. Entre os opioides, a fentanil se destaca pela sua elevada potência, sendo cerca de 90 vezes mais eficaz que a morfina. Sua rápida ação e curta duração a tornam especialmente útil no alívio da dor intensa e no controle de quadros dolorosos agudos (Brasil, 2001).

O sistema transdérmico de liberação de fentanil oferece uma alternativa eficaz e prática para o controle contínuo da dor. Esse sistema consiste em um adesivo que

libera o fármaco de forma gradual e constante ao longo de um período de até 72 horas, permitindo o alívio contínuo da dor. O adesivo contém um reservatório com o princípio ativo incorporado em uma matriz de gel, acompanhado de uma membrana que controla a liberação constante do fármaco. A fentanil aplicada na pele se acumula inicialmente na camada de gordura subcutânea e é gradualmente liberada na corrente sanguínea, atingindo níveis máximos de concentração plasmática entre 24 e 72 horas após a aplicação (Lötsch et al., 2013). Esse método garante uma analgesia contínua e estável, minimizando as variações nas concentrações plasmáticas e reduzindo a necessidade de intervenções frequentes, uma vantagem significativa em comparação com os métodos convencionais de administração (Payne et al., 1998).

O manejo eficaz da dor crônica e aguda representa um desafio contínuo na prática clínica, especialmente em contextos oncológicos e pós-operatórios, onde o controle inadequado pode comprometer significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Nesse cenário, o fentanil, um opioide sintético altamente potente, se destaca por suas propriedades analgésicas e perfil farmacocinético favorável. A utilização de sistemas transdérmicos para sua liberação representa uma inovação terapêutica, permitindo a administração controlada do fármaco, com benefícios como níveis plasmáticos estáveis, maior adesão ao tratamento e redução dos efeitos colaterais associados a opioides orais ou intravenosos.

Apesar dessas vantagens, o uso do adesivo transdérmico de fentanil (ATF) também traz desafios relacionados à segurança, como o risco de eventos adversos em doses elevadas, e à necessidade de monitoramento rigoroso em populações vulneráveis. Uma análise abrangente sobre os aspectos biofarmacêuticos, clínicos e de segurança do ATF é essencial para consolidar seu papel no manejo da dor e para orientar profissionais de saúde sobre as melhores práticas de sua aplicação. Assim, este estudo se justifica por contribuir para a compreensão desse sistema inovador de liberação medicamentosa, abordando tanto seus benefícios quanto suas limitações, e por promover o uso racional e seguro desse fármaco.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão descritiva sobre o fentanil em adesivo transdérmico, explorando aspectos farmacológicos, vantagens terapêuticas e desafios no manejo da dor. A partir de publicações científicas de bases de dados acadêmicas, busca-se analisar a eficácia e segurança desse sistema de liberação controlada.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

A partir de publicações científicas de bases de dados acadêmicas, busca-se analisar a eficácia e segurança desse sistema de liberação controlada. Abordando os seguintes pontos:

- Descrever os aspectos biofarmacêuticos do fentanil em adesivo transdérmico.
- Analisar como é a aplicação do adesivo com fentanil sob a perspectiva clínica, trazendo informações a respeito do seu comportamento em comparativo a outros opioides e boas práticas de aplicação.
- Identificar as vantagens terapêuticas do sistema transdérmico de liberação do fentanil, como o controle prolongado da dor e a melhora na adesão ao tratamento.
- Explorar os desafios e limitações associados ao uso do fentanil em adesivo transdérmico, incluindo questões de segurança, efeitos adversos e contraindicações.
- Reunir dados de estudos clínicos que evidenciem a eficácia e segurança do uso do fentanil transdérmico no tratamento da dor crônica e aguda.

### **3. REFERENCIAL TEÓRICO:**

#### **3.1 DOR**

O conceito de dor pode ser aplicado como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a, ou semelhante àquela associada a, dano tecidual real ou potencial (Iasp,2020). A sua percepção é única para cada indivíduo e é moldada por uma série de fatores biopsicossociais, além das experiências pessoais que cada um possui. Por isso, é essencial que os profissionais de saúde valorizem as queixas de dor apresentadas pelos pacientes, tendo em mente que a dificuldade em se comunicar não significa, por si só, a ausência de dor (Brasil, 2011).

Assim, a dor pode ser classificada em três tipos: nociceptivo, neuropático e inespecífica (Brasil, 2009; Brasil, 2011; Brasil, 2012). No Quadro 1 estão mais detalhes sobre cada uma delas e seu manejo:

Quadro 1 Recomendações para o tratamento da dor de acordo com a sua classificação

Tipos de dor	Subtipos	Características		Exemplos	Tratamento
		Constante, intermitente e bem localizada. Descrita como dor superficial ou "profunda".	Envolve a liberação de mediadores inflamatórios com vasodilatação, edema e dor		
Dor nociceptiva	Somática	Constante, sensação de "aperto" e geralmente difusa e mal localizada. Descrita como dor "profunda".		Osteoartrite grave, fraturas/metástase ósseas, infiltração de tecidos moles. Descrita como atingida em: pele, subcutâneo, músculos, tendões, ossos e articulações	AINE + Opióide
	Visceral			Metástase intra-abdominal, metástases hepáticas ou cancro do pâncreas. Descrita como atingida em: vísceras e serosas.	AINE + Opióide
Dor neuropática	Disestésica/Desaferenciação	Ardor constante, hiperalgia ou anodínias (dor ao estímulo não doloroso), ocasionalmente radiante.	Ocorre por "lesão ou doença" do sistema nervoso somatossensitivo.	Radiculopatia por compressão discal, neuropatia diabética, nevralgia pós herpética, nevralgia pós QT ou RT	Opióide + antidepressivo tricíclico e/ou anticonvulsivante
	Lancinante	Dor lancinante episódica, paroxísmos tipo choque		Invasão do plexo braquial ou do nervo trigêmeo, trauma medular, esclerose múltipla, AVC, radiculopatia cervical ou lombar, trauma, amputação, doença de Parkinson.	Opióide + antidepressivo tricíclico e/ou anticonvulsivante
Dor nociplástica	na	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Dor que surge da nociceção alterada, apesar de não haver evidência clara de dano tecidual real ou ameaça que cause a ativação de nociceptores periféricos ou evidência de doença ou lesão do sistema somatossensorial que causa a dor;</li> <li>2) Também pode envolver o sistema musculoesquelético.</li> <li>3) Distribuição regional da dor.</li> <li>4) Hipersensibilidade dolorosa na região da dor: Sensibilidade ao toque, pressão, movimento, calor ou frio;</li> <li>5) Presença de comorbidades: aumento da sensibilidade ao som e/ou luz e/ou odores, perturbação do sono com despertares noturnos frequentes, fadiga, problemas cognitivos (como dificuldade de concentração, distúrbios de memória etc.)</li> <li>6) pelo menos uma das comorbidades: sensibilidade ao som, luz e/ou odores, distúrbio do sono, fadiga ou problemas cognitivos</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Fibromialgia, enxaquecas inexplicáveis, síndrome do intestino irritável e outras desordens viscerais;</li> <li>2) dor musculoesquelética primária crônica, como a dor lombar não específica e crônica, dor lombar crônica, mialgia do ombro e osteoartrite do joelho</li> </ol>	<p>ISRSN, gabapentinóides (como gabapentina) e os ADT</p> <p>(Uso de opioide é desencorajado e o uso de relaxantes musculares não recomendado.)</p>	
Segundo o questionário DN4 e pela escala de LANSS, muitas vezes, os mecanismos nociplástico e nociceptivo coexistem e se retroalimentam.					

Tratamento da Dor. 2ª ed. Barueri: Ed. Manole, 2013. Fonte:(Autor)

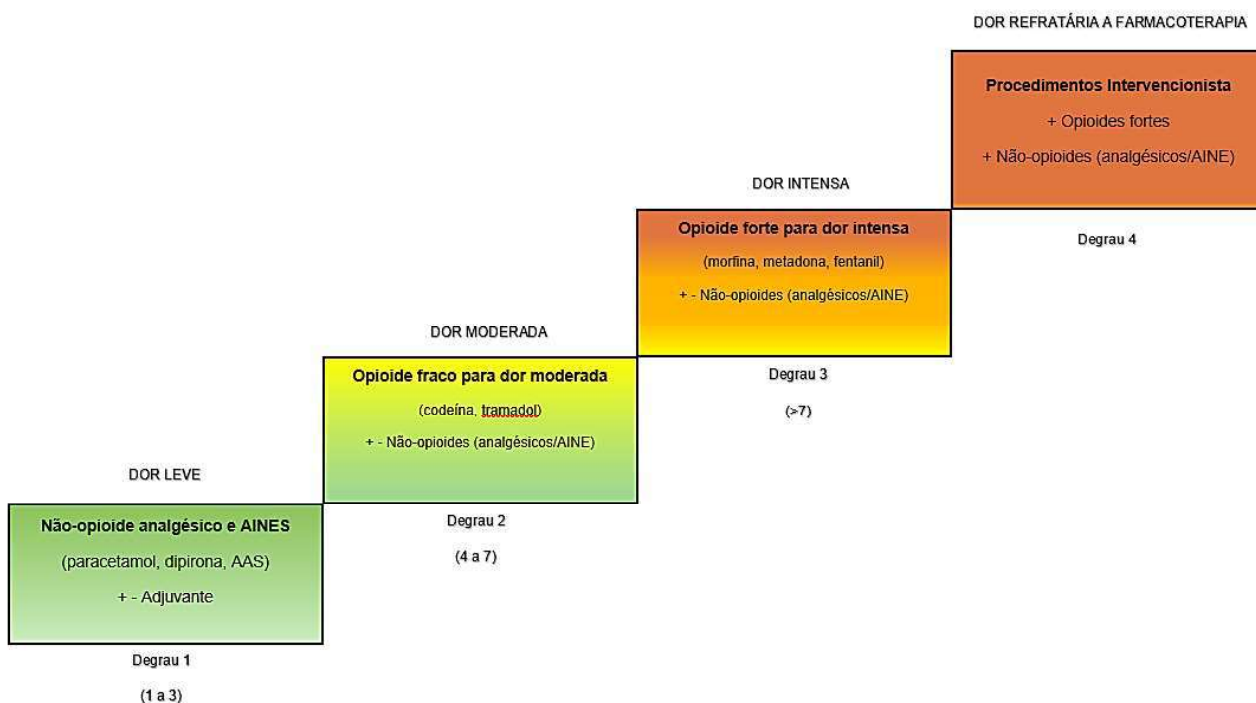
Adaptado: NAIME, F. F. Manual de Tratamento da Dor 2ª ed. Barueri: Ed. Manole, 2013. Fonte: (Autor)

Estudos populacionais realizados em adultos no Brasil indicam que a prevalência de dor crônica é de aproximadamente 40%. Dentre esses casos, cerca de 10% apresentam dor crônica intensa (com intensidade  $\geq 8$ ), enquanto cerca de 5% sofrem de dor crônica que causa limitações graves ou generalizadas. A lombalgia é a forma mais comum de dor crônica, seguida por dores no joelho, ombro, cabeça, costas e membros inferiores. Em uma pesquisa realizada em capitais brasileiras, foram observadas prevalências de 77% para dor na coluna, 50% no joelho, 36% no ombro, 28% no tornozelo, 23% nas mãos e 21% na região cervical (Conitec, 2021).

O estigma e a negligência relacionados à dor crônica também a destacam entre as demais doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (McCleane, 2000).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), recomenda desde o ano de 1987 a utilização da escada analgésica para o manejo da dor, conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1: Escada analgésica da dor adaptada



(Fonte: Autor. Adaptada de OMS 1987)

O primeiro nível da escada analgésica é indicado para pacientes com dor de intensidade leve, para os quais recomenda-se a administração de paracetamol ou anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (Webster et al., 2006).

O segundo nível é destinado a pacientes com dor moderada ou que não tiveram resposta satisfatória ao tratamento inicial. Nesses casos, o uso de opioides leves, como a codeína, é indicado, podendo ser utilizado isoladamente ou em combinação com os analgésicos não opioides do primeiro nível (Webster et al., 2006; Wild et al., 2010; Afilalo et al., 2010).

O terceiro nível da escada analgésica é voltado para pacientes que apresentam dor intensa ou que não obtiveram alívio com o tratamento do segundo nível. Nesse estágio, os opioides fortes, como a morfina e a metadona, tornam-se a base do tratamento, podendo ser administrados isoladamente ou associados a analgésicos não opioides. Além disso, em qualquer nível da escada analgésica, o uso de adjuvantes terapêuticos pode ser considerado com o objetivo de intensificar a analgesia, o que possibilita a redução das doses de opioides e, assim, diminui a ocorrência de efeitos adversos relacionados a esses medicamentos (Webster et al., 2006; Wild et al., 2010; Afilalo et al., 2010).

O quarto nível é abordado como o manejo da dor refratária à farmacoterapia, geralmente aplicado a pacientes em cuidados paliativos. Nessa etapa, são indicadas intervenções mais avançadas, que vão além do uso convencional de medicamentos. Procedimentos como bloqueios nervosos, bombas de infusão intratecal para administração de analgésicos, neurocirurgias específicas e o uso de terapias complementares, como fisioterapia, psicoterapia e técnicas de relaxamento, podem ser empregados para controlar a dor e melhorar a qualidade de vida do paciente. Além disso, a abordagem interdisciplinar se torna essencial, envolvendo médicos, enfermeiros, psicólogos e outros profissionais para atender às necessidades físicas, emocionais e espirituais do paciente, garantindo um cuidado integral e humanizado (Webster et al., 2006; Wild et al., 2010; Afilalo et al., 2010).

## **4.1 DOR AGUDA**

A dor aguda é vista como dor temporária que ocorre em um intervalo curto, variando de minutos a algumas semanas. Ela está frequentemente relacionada a lesões em tecidos ou órgãos, resultantes de inflamação, infecção, traumatismo ou outras causas. Geralmente, a dor aguda se resolve quando a causa subjacente é diagnosticada e tratada adequadamente. Além de ser um sintoma significativo, a dor aguda serve como um alerta para a necessidade de busca por assistência médica. Exemplos incluem a dor pós-operatória, dor decorrente de traumatismos, dor no trabalho de parto, dor de dente e cólicas menstruais (Brasil, 2001).

### **4.1.1 PÓS-OPERATÓRIA**

O controle da dor pós-operatória de moderada a intensa ainda é um problema na prática diária (Mattia; Coluzzi, 2007), e está relacionada com o aumento de complicações pulmonares e tromboembólicas no pós-operatório, aumento do tempo de internação, piora na qualidade de vida do paciente, além de aumento no risco de desenvolvimento de dor crônica (Araújo et al., 2011).

## **4.2 DOR CRÔNICA**

A dor crônica tem como principal característica a duração prolongada, podendo persistir por meses ou até anos, frequentemente, está associada a doenças crônicas. Essa forma de dor pode surgir como resultado de uma lesão previamente tratada que não se resolveu completamente. Exemplos de dor crônica incluem a dor provocada pela artrite reumatoide, dor em pacientes oncológicos, dor relacionada a esforços repetitivos no ambiente de trabalho e dor nas costas (Brasil, 2001).

### **4.2.1 DOR ONCOLÓGICA**

O manejo medicamentoso da dor oncológica frequentemente segue as diretrizes da OMS, estruturado na escada analgésica. Essa estratégia inclui o uso de analgésicos não opioides, medicamentos de suporte terapêutico (como antidepressivos e anticonvulsivantes) e opioides, ajustados conforme o grau de dor apresentado pelo paciente (Afilalo et al., 2010)

## 5 OPIOIDES

Os opioides agem ao se ligarem a receptores específicos no sistema nervoso central e em outros tecidos, com atividade agonista somente em sua forma *levo-rotatória*. Para que essa interação ocorra, é necessária a forma ionizada dos opioides, que se conecta ao ligante aniônico do receptor, promovendo a inibição dos mensageiros secundários e alterando o transporte de cálcio na membrana celular. Esse processo age de forma pré-sináptica, inibindo a liberação de neurotransmissores (Eguchi, 2004).

Os receptores opioides fazem parte da família dos receptores acoplados à proteína G, que inibem a enzima adenilato ciclase, reduzindo o nível intracelular de AMP cíclico (cAMP). Além disso, promovem a abertura dos canais de potássio (K<sup>+</sup>), resultando em hiperpolarização, e inibem a abertura dos canais de cálcio (Ca<sup>2+</sup>), limitando a ação dos transmissores (Smith e Meek, 2011).

Esses efeitos na membrana celular levam a uma redução da excitabilidade neuronal e da liberação de neurotransmissores, resultando em um efeito global inibitório no cérebro (Smith e Meek, 2011).

Segundo Smith e Meek, 2011, com base na ação nos receptores, os opioides são classificados em diferentes categorias:

**1) Agonistas:** incluem fármacos como morfina, fentanil e meperidina.

**2) Antagonistas:** exemplos incluem naloxona e naltrexona.

**3) Agonistas parciais:** buprenorfina.

**4) Agonistas/Antagonistas:** como nalbufina e pentazocina, que agem como agonistas em alguns receptores e antagonistas e em outros receptores.

Pathan e Williams (2012) enfatizam que, apesar de seus efeitos adversos, os opioides continuam sendo o padrão ouro para analgesia eficaz, sendo fundamentais no tratamento de dores tanto agudas quanto crônicas. Coluzzi et al. (2016), acrescentam que os opioides são considerados de primeira linha para

o manejo de dores moderadas a graves, com protocolos de titulação e ajustes individualizados para aumentar a segurança e eficácia no tratamento.

Na prática clínica, opioides fortes são substâncias farmacológicas de alta potência utilizadas no manejo da dor severa, especialmente em situações em que a dor não responde adequadamente a analgésicos convencionais. Esses fármacos atuam no sistema nervoso central, ligando-se aos receptores opioides, o que resulta em alívio da dor. Dentre os opioides fortes aprovados pela Anvisa, destacam-se a oxycodona, a buprenorfina e a fentanil. Esses fármacos são amplamente utilizados no tratamento de condições dolorosas crônicas, como a dor associada ao câncer e a dor pós-operatória, oferecendo opções eficazes para o controle da dor intensa e melhorando a qualidade de vida dos pacientes em tratamento (Conitec, 2021).

## **5.1 PROPRIEDADES DO FENTANIL**

O fentanil é um agonista opioide forte que interage principalmente com os receptores MOP (receptores opioides mu), que são um subtipo de receptores presentes no sistema nervoso central e periférico. Esses receptores desempenham um papel crucial na modulação da dor, sendo responsáveis pelos efeitos analgésicos e eufóricos típicos dos opioides. O fentanil é cerca de 80 vezes mais potente do que a morfina, é altamente lipofílica e se liga fortemente às proteínas plasmáticas. Ela é metabolizada no fígado em hidroxifentanil e norfentanil, com a ação mediada pela enzima CYP3A4 (citocromo P450 3A4). A forma transdérmica de fentanil começa a agir entre seis e 12 horas após a aplicação. Após a remoção do adesivo, um reservatório subcutâneo do fármaco permanece, e o clearance ocorre em até 24 horas (Trescot et al., 2008).

Os opioides, com pKa elevado, como o fentanil, demonstram maior sensibilidade a variações de pH, o que pode levar ao sequestro dessas substâncias em ambientes ácidos, seguido de sua recirculação para a corrente sanguínea. Esse fenômeno não é observado no alfentanil, que possibilita um retorno mais ágil do fentanil à circulação durante a fase de eliminação. A Figura 2 ilustra esse processo, com base na literatura, comparando o fentanil a outros

opioides frequentemente destacados em pesquisas relacionadas ao seu desempenho (Trescot et al., 2008).

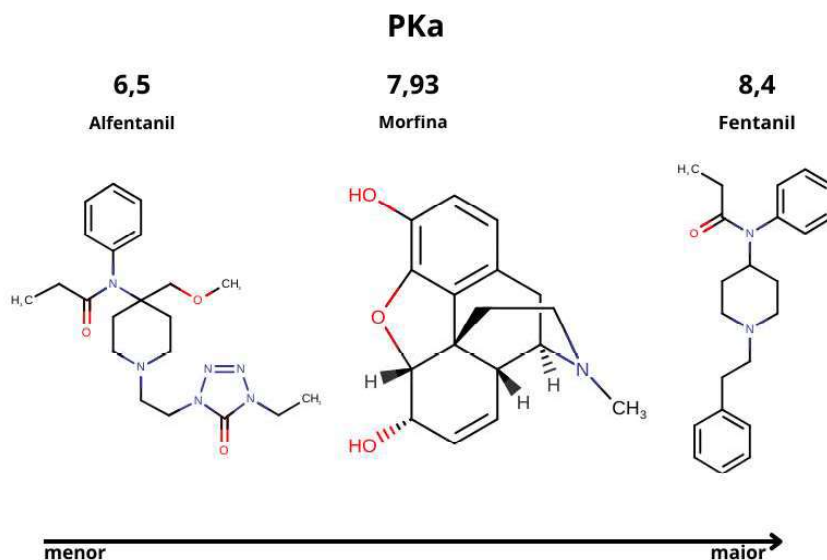


Figura 2: Representação esquemática dos valores de pKa dos opioides fentanil, morfina e alfentanil

(Fonte: autor)

Além disso, a elevada afinidade do fentanil por proteínas plasmáticas, aliada à sua menor ligação a proteínas dos glóbulos vermelhos, favorece sua rápida distribuição no sistema nervoso central através da barreira hematoencefálica. Esse mecanismo contribui para um início de ação clínico acelerado, alinhado à sua alta lipossolubilidade, característica marcante em relação a outros opioides (Loetsch et al., 2013).

O fentanil, como outros opioides, apresenta alta afinidade por proteínas plasmáticas, sendo predominantemente ligado à  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida em um pH de 7,4. Esse comportamento é distinto da morfina, que tem maior afinidade pela albumina (Flacke, 1985). A elevada taxa de ligação proteica, característica dos opioides modernos, resulta em uma menor quantidade do fármaco disponível na forma livre, o que é crucial para a sua capacidade de atravessar

as membranas biológicas e alcançar o sistema nervoso central, onde exerce seu efeito terapêutico. Além disso, essa alta afinidade por proteínas plasmáticas reduz o volume de distribuição do fármaco, limitando a quantidade de fentanil livre disponível para eliminação, o que resulta em uma taxa de depuração mais baixa pelos sistemas hepático e renal (Gozzani, 1994; Smith; Meek, 2011).

Tabela 1: Propriedades físico-químicas dos opioides

	<b>Morfina</b>	<b>Fentanil</b>	<b>Alfentanil</b>	<b>Sufentanil</b>
<b>Tamanho da molécula</b>	Pequena	Pequena	Pequena	Pequena
<b>Solubilidade lipídica</b>	1,4	813	145	1778
<b>% ligada a proteínas</b>	30	84	92	93
<b>% não ionizada</b>	23	10	90	20

(Adaptado de Prys-Roberts et al., 1984)

## 5.2 FENTANIL TRANSDÉRMICO

O adesivo transdérmico de fentanil é uma das formas mais avançadas de administração do fármaco, oferecendo diversas vantagens terapêuticas. Sua característica principal é a liberação contínua de fentanil ao longo de um período prolongado, o que proporciona alívio constante da dor. Além disso, a aplicação do adesivo evita os efeitos colaterais associados a formas de administração mais invasivas, como injeções intravenosas, e contribui para o conforto e a independência do paciente. Essa forma de administração tem sido amplamente adotada no tratamento de pacientes com dor crônica e em cuidados paliativos (Souza, 2019).

Estudos demonstram que o uso do adesivo transdérmico de fentanil pode ser uma alternativa eficaz e segura para o manejo da dor, permitindo uma liberação gradual e controlada do fármaco, o que reduz a necessidade de dosagens frequentes e minimiza o risco de efeitos adversos (Santos, 2018; Smith et al., 2005; Webster et al., 2006). A adesão ao tratamento também é facilitada, visto que os pacientes podem usar o adesivo de maneira discreta e com um mínimo de intervenção médica. Assim, o fentanil transdérmico oferece um avanço significativo no controle da dor, especialmente em contextos como o tratamento do câncer, onde o controle eficaz da dor é fundamental (Santos, 2018). O adesivo transdérmico de fentanil foi listado na United States-Food Drug Administration (US-FDA) em 1990.

A eficácia do adesivo transdérmico de fentanil depende, no entanto, da adoção de boas práticas de aplicação, como a alternância dos locais de aplicação e a escolha de áreas com baixa quantidade de pelos, limpas e secas. A aplicação deve ser realizada em locais protegidos da exposição excessiva ao sol, suor ou calor, a fim de assegurar uma ação eficaz e ininterrupta do medicamento (Brasil, 2001). O controle adequado da dor pós-operatória, especialmente em pacientes com dor moderada a intensa, continua a ser um desafio na prática clínica, exigindo abordagens terapêuticas que combinem eficácia analgésica com a minimização de efeitos adversos, como os associados ao uso excessivo de analgésicos intravenosos ou orais (Ferreira et al., 2006; Pimenta, 1995).

O adesivo transdérmico de fentanil oferece as características de uma taxa de liberação de fármaco estável, tempo de ação de até 72 horas e uso conveniente, entre outros (Silva, 2017). Além disso, tornou-se um dos analgésicos de câncer mais amplamente usados em aplicações clínicas (Ferreira, 2020). Segundo as Diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) para a Administração de Medicamentos e Radioterapia no Tratamento da Dor de Câncer em Adultos e Adolescentes, publicadas em 2018, o adesivo transdérmico de fentanil é um analgésico opioide forte frequentemente utilizado no manejo da dor relacionada ao câncer. Além disso, em 2019, esse fármaco foi incluído na lista de medicamentos essenciais da OMS (Brasil, 2001).

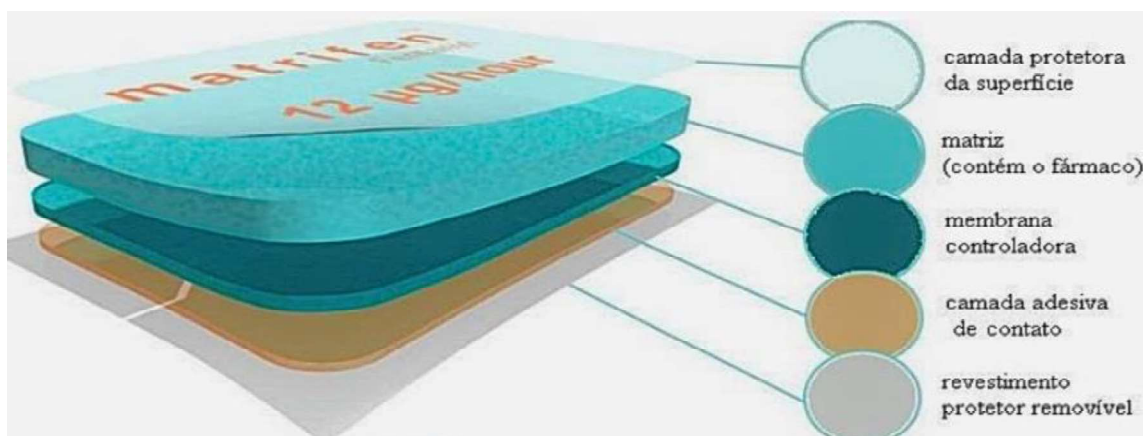


Figura 3: Representação da estrutura do sistema de dispersão em matriz do adesivo transdérmico com fentanil

Fonte: Adesivo transdérmico Matrifen® (Takeda Pharmaceuticals International GmbH, 2012).

Conforme indicado no material "Cuidados Paliativos Oncológicos: Controle da Dor" (Brasil, 2001), o uso de métodos de analgesia contínua apresenta várias vantagens, especialmente para pacientes em cuidados paliativos. As principais vantagens incluem:

1. **Fácil administração:** pode ser realizada por qualquer profissional de saúde ou cuidador ou paciente quando devidamente treinado.
2. **Manutenção de níveis plasmáticos constantes:** proporciona controle mais estável da dor, com concentrações plasmáticas de fármacos relativamente constantes.
3. **Redução do desconforto para o paciente:** elimina a necessidade de injeções frequentes ou permanecer com acesso venoso para que a medicação seja aplicada, minimizando o desconforto físico e permitindo que o paciente tenha independência em sua deambulação.

4. **Conforto para uso domiciliar:** o método é apropriado para uso em casa, promovendo maior comodidade ao paciente e à família, eliminando a necessidade de estar em um ambiente hospitalar ou clínico enquanto a medicação é aplicada ao paciente.
5. **Facilita a alta hospitalar:** especialmente em pacientes que estão hospitalizados em virtude de estar sentindo dor, onde necessita apenas do uso de analgésico para o seu caso.
6. **Reduz o risco de sobrecarga cardíaca:** o menor risco de hiperidratação reduz a possibilidade de complicações cardíacas, fazendo com que a pressão arterial não seja elevada em decorrência da excessiva quantidade de aplicação de soro.
7. **Evita a imobilização de membros:** o paciente não precisa permanecer imobilizado, preservando a mobilidade e garantindo a sua independência para realizar atividades básicas, como ir ao banheiro sem o auxílio de cuidador.
8. **Interrupção segura da infusão:** pode ser interrompida a qualquer momento, sem risco de trombose.
9. **Diminuição do risco de infecção:** tendo em vista que não há necessidade de perfurar o paciente a cada aplicação de dose da medicação e nem estar em um ambiente hospitalar.

### 5.2.1 CUIDADOS, PRECAUÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES

De acordo com o relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec, 2021), o uso do sistema transdérmico de fentanil (Durogesic® D-Trans) exige atenção em vários aspectos, especialmente para pacientes com características específicas, como histórico de abuso de substâncias, idosos e indivíduos com insuficiência hepática ou renal. Exemplos desses pacientes são:

- **Pacientes não tratados previamente com opioides:** Em indivíduos sem histórico de uso de opioides, o uso inicial de Durogesic® D-Trans está associado a raros casos de depressão respiratória severa e até

morte. Recomenda-se que este medicamento seja utilizado em pacientes com tolerância estabelecida a opioides.

- **Depressão respiratória e doenças pulmonares crônicas:** Como ocorre com outros opioides potentes, há risco de depressão respiratória significativa em pacientes que utilizam Durogesic® D-Trans. Aqueles com doenças pulmonares obstrutivas crônicas ou outras doenças pulmonares devem ser monitorados de perto, uma vez que o fentanil pode agravar as dificuldades respiratórias.
- **Dependência e potencial de abuso:** A administração repetida de opioides pode levar ao desenvolvimento de tolerância e dependência física e psicológica. O uso de Durogesic® D-Trans deve ser cauteloso em pacientes com condições do sistema nervoso central, como aumento da pressão intracraniana ou tumores cerebrais, devido ao risco de retenção de CO<sub>2</sub>.
- **Condições cardíacas, hepáticas e renais:** O fentanil pode causar bradicardia, exigindo cautela em pacientes com bradiarritmias. Em casos de insuficiência hepática ou renal, os pacientes devem ser monitorados para sinais de toxicidade, com ajuste de dose quando necessário.
- **Febre e exposição ao calor:** Pacientes com febre devem ter suas doses de Durogesic® D-Trans ajustadas devido ao aumento na liberação de fentanil causado pela temperatura, o que eleva o risco de superdose. Deve-se evitar a exposição direta da área de aplicação a fontes externas de calor.
- **Síndrome serotoninérgica:** Recomenda-se cautela na coadministração de Durogesic® D-Trans com medicamentos que influenciam os sistemas serotoninérgicos. Em caso de suspeita de síndrome serotoninérgica, o tratamento deve ser interrompido.
- **Uso em idosos:** Pacientes idosos que utilizam Durogesic® D-Trans devem ser monitorados para sinais de toxicidade do fentanil, ajustando-se a dose conforme necessário.
- **Trato gastrointestinal:** Medidas preventivas para constipação devem ser recomendadas aos pacientes, incluindo o uso profilático de

laxantes. Em caso de íleo paralítico, o uso de Durogesic® D-Trans deve ser suspenso.

- **Hiperalgesia induzida por opioides (HIO):** Caso suspeita de HIO surja, recomenda-se a redução gradual da dose de opioide.
- **Gravidez e lactação:** O uso de Durogesic® D-Trans durante a gravidez e lactação deve ser evitado, exceto quando estritamente necessário, devido ao potencial de efeitos adversos, incluindo depressão respiratória em neonatos e sedação em lactentes, uma vez que o fentanil pode atravessar a placenta e é excretada no leite materno.

O uso do sistema transdérmico Durogesic® D-Trans, que contém fentanil, é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fentanil ou aos componentes dos adesivos. Seu uso é considerado mais apropriado para pacientes que não toleram a morfina devido a efeitos colaterais intoleráveis, como sedação excessiva, que impede que o paciente mantenha-se desperto para realizar suas atividades diárias, náuseas persistentes e vômitos que podem prejudicar a alimentação, ou intensa constipação que compromete o bem-estar geral. Além disso, esse sistema é indicado para pacientes que não conseguem realizar ingestão oral, muitas vezes pela própria progressão da doença. Entretanto, a análise da Conitec dispõe que, no Brasil, seu uso não deve ser aplicado, tendo em vista que a efetividade como analgésico é o mesmo entre fentanil adesivo e morfina endovenosa, intramuscular ou oral, mas com o custo mais elevado para o fentanil. O fármaco também é contraindicado em pacientes com depressão respiratória significativa e em crianças menores de dois anos (Conitec, 2021).

Pacientes que apresentarem reações adversas graves ao Durogesic® D-Trans devem ser monitorados por um período mínimo de 24 horas após a remoção do adesivo, pois as concentrações séricas de fentanil diminuem gradualmente e atingem uma redução aproximada de 50% entre 20 e 27 horas após a retirada. Além disso, esse medicamento pode resultar em doping, sendo necessário considerar esse fator em contextos específicos (Conitec, 2021).

### 5.3 FENTANIL NA CLÍNICA

O adesivo transdérmico de fentanil tem se mostrado uma opção terapêutica altamente eficaz para o controle da dor crônica, especialmente em pacientes com câncer. Uma das suas principais vantagens é a liberação controlada e contínua do fármaco ao longo de 72 horas, o que oferece uma administração conveniente e proporciona alívio sustentado. Isso permite que os pacientes mantenham um nível constante de fentanil no organismo, evitando picos de concentração e flutuações nas concentrações plasmáticas, fatores que podem causar efeitos adversos e desconforto (Brasil, 2001).

O fentanil é caracterizado por um índice terapêutico favorável, com um alto valor de razão DL50/DE50, o que indica uma ampla margem de segurança (Tabela 2). Em modelos animais, o fentanil demonstra um índice terapêutico de 277,0, significativamente superior ao da morfina, que é de 69,5 (Sebel e Bovil, 1987). Essa característica torna o fentanil uma opção atrativa no manejo da dor, uma vez que a probabilidade de ocorrência de efeitos letais em relação aos efeitos terapêuticos desejados é reduzida.

Além disso, o uso do adesivo transdérmico de fentanil elimina a necessidade de doses repetidas, reduzindo os riscos de dependência e os efeitos adversos relacionados à administração frequente de opioides, como distúrbios gastrointestinais. Ao evitar injeções e outros métodos invasivos, o adesivo facilita a adesão ao tratamento, proporcionando uma maior qualidade de vida para os pacientes, que podem manter sua mobilidade e independência, além de promover maior conforto (Eguchi, 2004; Sebel e Bovil, 1987).

Esse método de administração é especialmente útil em pacientes que necessitam de um controle contínuo da dor, como aqueles em cuidados paliativos. A liberação constante de fentanil permite um controle eficaz e menos intrusivo da dor, promovendo o conforto do paciente e minimizando a interrupção das atividades cotidianas. O uso do adesivo transdérmico de fentanil, portanto, representa um avanço nas estratégias de manejo da dor, oferecendo eficácia, conveniência e praticidade tanto para os pacientes quanto para os profissionais de saúde (Trescot et al., 2008; Falconer et al., 2015).

Figura 4: Índice Terapêutico dos opioides

Morfina	69,5
Meperidina	4,8
Fentanil	277,0
Alfentanol	1080,0
Sufentanil	25211,0

(Adaptado de Sebel e Bovil, 1987).

## 6 METODOLOGIA

### Tipo de Estudo

Este estudo consistiu em uma revisão descritiva, cujo objetivo foi identificar, selecionar, sintetizar e analisar publicações relevantes sobre a utilização do sistema de liberação transdérmica com o opioide fentanil para dores agudas e crônicas.

### Fontes de Dados e Procedimentos de Busca

A pesquisa foi conduzida nas bases de dados PubMed, Google Scholar e Web of Science, utilizando os descritores, de forma combinada usando o operador booleano 'and', 'fentanyl' e 'transdermal patch'. Inicialmente, foram analisados os títulos, seguidos dos resumos dos estudos para realizar a seleção dos artigos que melhor se adequavam ao escopo do tema. Após essa triagem, os artigos selecionados foram lidos na íntegra para a coleta de dados detalhados.

## **Crêterios de sele o**

Foram adotados os seguintes critérios para sele o dos artigos:

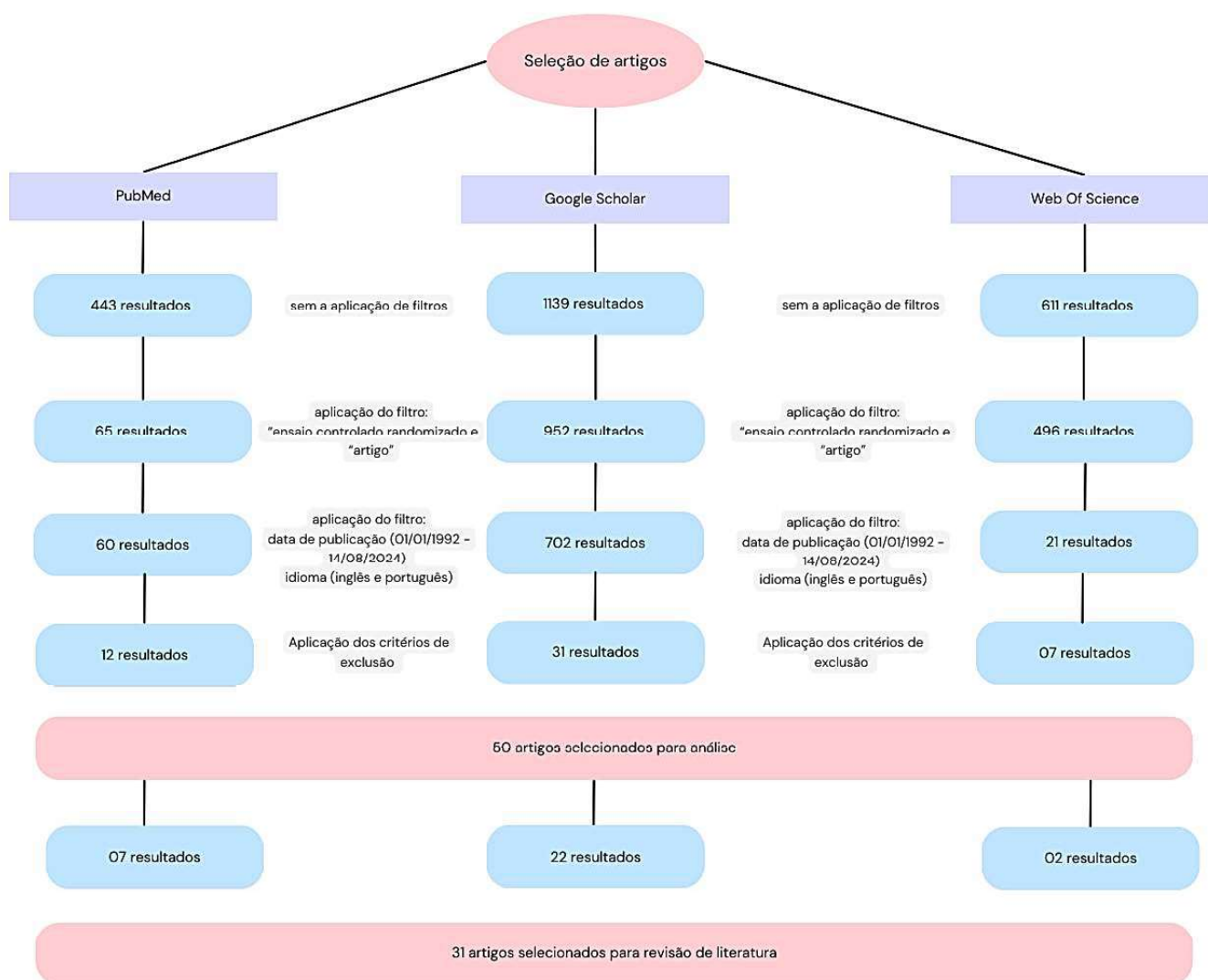
- Artigos publicados entre 1  de janeiro de 1992 e 14 de agosto de 2024.
- Estudos com o filtro "ensaio controlado randomizado".
- Artigos disponíveis nos idiomas: inglês e português.

Após a aplica o dos filtros e critérios estabelecidos, foi realizada a leitura dos resumos dos estudos e uma análise detalhada da metodologia daqueles previamente selecionados com base nos resumos. Esse processo permitiu uma compreensão mais profunda das abordagens adotadas e a sele o dos estudos que melhor atenderam aos objetivos da revisão.

## 7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a aplicação dos filtros e critérios estabelecidos, procedeu-se à leitura dos resumos dos estudos seleccionados. Em seguida, foi realizada uma análise detalhada das metodologias apresentadas nos estudos pré-seleccionados com base nos resumos. Esse processo possibilitou uma compreensão aprofundada das estratégias metodológicas adotadas, resultando na escolha dos estudos que melhor atenderam aos objetivos propostos na revisão. A organização dos resultados obtidos está esquematizada no fluxograma da Figura 5.

Figura 5: Seleção inicial dos artigos



Os critérios de exclusão foram:

- Os participantes deveriam ser adultos humanos;
- Deveriam comparar diretamente a eficácia do fentanil com outro fármaco ativo, sem a adição de outros medicamentos, exceto aqueles de uso contínuo já prescritos aos pacientes;
- Era imprescindível que os resultados apresentados contemplassem uma análise comparativa entre o fentanil e o agente comparativo, destacando claramente os aspectos positivos e negativos de ambos, bem como sua performance relativa no contexto do tratamento avaliado.

O ano de 1992 foi escolhido como ponto de início para as pesquisas sobre o adesivo transdérmico de fentanil, pois foi nesse ano que o sistema de liberação transdérmica de fentanil foi introduzido no mercado. Antes disso, o fentanil já era utilizado em outras formas farmacêuticas, mas a introdução da tecnologia transdérmica trouxe mudanças significativas na administração e controle da dor, principalmente em pacientes com dor crônica e em cuidados paliativos. O adesivo transdérmico permite uma liberação constante e controlada do fármaco, proporcionando alívio duradouro da dor e maior conforto ao paciente. Dessa maneira, os estudos sobre o fentanil transdérmico realizados após 1992 são mais relevantes, pois marcam o início do uso amplamente disseminado dessa tecnologia (Vickers et al., 1999; Lu et al., 2002).

Tendo esse ano como marco inicial se justifica pelo fato de que, a partir desse momento, o sistema transdérmico foi amplamente adotado, e os dados sobre sua farmacocinética, eficácia e segurança começaram a ser coletados de forma sistemática. Antes dessa data, apesar de o fentanil já ser utilizado, as terapias com liberação transdérmica ainda estavam em estágios iniciais, e a maior parte dos estudos não abordava as tecnologias associadas ao adesivo transdérmico de fentanil (McNicol et al., 2003). Portanto, a introdução e disseminação do sistema transdérmico de fentanil em 1992 marca um ponto de referência essencial para as investigações sobre esse método de tratamento. Estudos realizados antes dessa data não são tão pertinentes, uma vez que as tecnologias e formulações necessárias para o uso do

fentanil transdérmico só começaram a ser amplamente avaliadas e aplicadas a partir de 1992 (Vickers et al., 1999).

A literatura disponível reforça a relevância do adesivo transdérmico de fentanil (ATF) como uma estratégia terapêutica eficaz no tratamento da dor em diversos contextos clínicos, como dor crônica, pós-operatória e oncológica. Segundo Ahmedzai et al. (1997), o ATF apresenta vantagens significativas em comparação à morfina oral, destacando-se a menor incidência de efeitos adversos como constipação (27,2% contra 44,5% no grupo da morfina) e maior adesão ao tratamento devido à conveniência de uso e à eficácia sustentada no alívio da dor. Esses resultados são corroborados por Allan et al. (2001), que observaram que 65% dos pacientes com dor crônica não oncológica preferiram o ATF à morfina oral, devido ao controle mais consistente da dor e à redução de efeitos colaterais.

A revisão de Mercadante et al. (2009) apontou que a liberação gradual do fentanil pelo sistema transdérmico assegura níveis plasmáticos estáveis do fármaco, minimizando flutuações comuns em opioides orais e garantindo maior eficácia no manejo da dor. Essa estabilidade farmacocinética é essencial para reduzir a necessidade de analgésicos suplementares, como também destacado por Hanks et al. (2001), que observaram uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes tratados com o ATF. Adicionalmente, Radbruch et al. (2013) enfatizaram que o ATF proporcionou melhor controle da dor em comparação à buprenorfina transdérmica e aos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), com maior adesão terapêutica devido à conveniência do adesivo e à eficácia sustentada.

No contexto pós-operatório, Schug e Zech (1991) compararam a eficácia do ATF à morfina oral, concluindo que o adesivo não apenas promoveu melhor alívio da dor, como também reduziu a necessidade de analgésicos intravenosos, destacando sua aplicabilidade em situações clínicas variadas. Além disso, os altos índices de satisfação dos pacientes foram atribuídos à redução de eventos adversos comuns, como náuseas, vômitos e sonolência, características dos opioides, mas em menor intensidade no grupo do ATF (Ahmedzai et al., 1997; Radbruch et al., 2013).

A segurança do ATF, embora bem estabelecida, exige atenção em doses mais altas (50-75 µg/h), nas quais foram relatados casos de depressão respiratória que demandaram intervenções, como o uso de naloxona. Gozzani (1994) ressaltou que as propriedades farmacocinéticas do fentanil, como sua alta afinidade por proteínas plasmáticas e menor depuração hepática e renal, resultam em um efeito analgésico mais prolongado e eficiente. Essas características tornam o ATF uma opção preferida para o controle da dor crônica e de difícil manejo, conforme também observado por Allan et al. (2001).

Além de sua eficácia, o ATF foi associado a melhorias na qualidade de vida dos pacientes. Ahmedzai et al. (1997) relataram que os pacientes tratados com ATF apresentaram menor interrupção de atividades diárias e dos cuidados prestados por familiares, em comparação àqueles tratados com morfina. Da mesma forma, Radbruch et al. (2013) destacaram que o uso do adesivo promoveu uma significativa redução na intensidade da dor, avaliada por escalas visuais analógicas (EVA), refletindo em maior adesão ao tratamento.

No estudo conduzido por Ahmedzai et al. (1997), foi realizada uma comparação clínica entre fentanil transdérmico e morfina oral em pacientes oncológicos que necessitavam de opioides fortes (Tabela 2). A população estudada incluiu 202 voluntários com idade entre 18 e 89 anos e os resultados demonstraram que o uso de fentanil transdérmico está associado a uma redução mais eficaz da dor e menor incidência de eventos adversos, promovendo uma melhor qualidade de vida e qualidade do sono, embora eventos adversos específicos possam ocorrer. Abaixo, a Tabela 2 demonstra o percentual de pacientes que confirmaram os aspectos relacionados aos sinais, sintomas e aspectos de qualidade de vida em pacientes tratados com fentanil e morfina.

Tabela 2: Comparação dos principais aspectos analisados entre fentanil e morfina, com percentuais de ocorrência em 126 pacientes de cada grupo

	Fentanil	Morfina
Sonolência diurna	34,0%	43,5%
Constipação	27,2%	44,5%
Menor interrupção das atividades diárias	55,2%	20,4%
Menor interrupção para cuidadores	49,0%	22,3%
Medicamento mais conveniente	58,3%	22,3%
Sentiram-se capazes de expressar uma opinião	54%	36%
Mais efeitos colaterais	40,4% (51/126 pacientes que fizeram uso do fentanil por 15 dias)	82,5% (104/126 pacientes que fizeram uso da morfina por 15 dias)

(Adaptado de Ahmedzai et al. 1971)

Considerando os efeitos adversos observados, a Tabela 3 apresenta o comparativo entre fentanil e morfina, detalhando a quantidade de ocorrências dos efeitos adversos para cada fármaco.

Tabela 3: Detalhamento dos sinais e sintomas em pacientes dos grupos de fentanil e morfina

Evento	Fentanil	Morfina
Dor abdominal	18	0
Constipação	6	15
Diarreia	35	7
Dispneia	10	5
Náusea	32	23
Sonolência	17	19
Hiperidrose	12	5
Vômito	18	18

(Adaptado de Ahmedzai et al. 1971).

No estudo de Allan (2001), realizado com adultos de 26 a 82 anos com dor crônica não oncológica que necessitavam de tratamento com opioides fortes, foi conduzida uma comparação entre o uso do fentanil transdérmico e da morfina oral. Os participantes receberam, em média, uma dose de 39,7 µg/h de fentanil transdérmico e 123,0 mg de morfina oral a cada 24 horas, com o acompanhamento dos efeitos dos fármacos por um período de sete dias. Observou-se que 65% dos pacientes preferiram o fentanil, enquanto 28% mostraram preferência pela morfina. A principal razão para a preferência pelo fentanil foi o alívio mais eficaz da dor, com menor incidência de constipação e uma melhora na qualidade de vida dos pacientes.

Abaixo, está a Tabela 4 com informações referentes aos artigos selecionados para a revisão:

Tabela 4: Artigos selecionados para a revisão

Fonte	Autor, ano	Título	Nº de pacientes, idade	Alvo de tratamento	[ ] µg/h	Local de aplicação do adesivo	Medicamentos usados associados
W	Sevarino, et al., 1992	Fentanil transdérmico para o tratamento da dor pós-operatória em pacientes em recuperação de cirurgia ginecológica abdominal	95, 18-60 anos	Pós-operatório de cirurgia ginecológica abdominal	Grupo 2: 25 Grupo 3: 50	Parte torácica anterior	Nenhum associado
S	Sandler et.al., 1994	Um ensaio duplo-cego controlado por placebo de fentanil transdérmico após histerectomia abdominal efeitos analgésicos, respiratórios e farmacocinéticos	120, 18-60 anos	Dor pós histerectomia abdominal	50 ou 75	Abaixo da clavícula, no lado direito e esquerdo	Morfina IV para suplementação analgésica se necessário.

S	Bowie et.al., 1995	Controle da dor pós-operatória com um novo sistema de administração transdérmica de fentanil: um ensaio multicêntrico	143, 31-53 anos	Pós cirúrgico de laparotomia exploratória ginecológica	70-100	Parte superior do tronco	Morfina IV para suplementação analgésica se necessário
Analgésia pós-operatória e níveis							
P	Bastelaere et.al., 1995	plasmáticos após fentanil transdérmico para cirurgia ortopédica: comparação duplo-cega com placebo	40, 21-65 anos	Pós-operatório ortopédico	75	Tórax anterior superior	Morfina IV para suplementação analgésica se necessário.
Uma avaliação clínica do sistema terapêutico transdérmico fentanil para o tratamento da dor do câncer							
S	Sloan et.al., 1998	Uma avaliação clínica do sistema terapêutico transdérmico fentanil para o tratamento da dor do câncer	53, 49-73 anos	Dor do câncer	25 ou 52 ou 75 ou 100	Tórax anterior superior	Morfina oral para suplementação analgésica se necessário.
Ensaio cruzado randomizado de fentanil transdérmico e morfina oral de liberação sustentada para o tratamento de dor crônica não oncológica							
P	Allan et.al., 2001	Ensaio cruzado randomizado de fentanil transdérmico e morfina oral de liberação sustentada para o tratamento de dor crônica não oncológica	256, 26-82 anos	Dor crônica não oncológica	25, 50, 75 ou 100	Não especificado	Morfina oral para suplementação analgésica se necessário.

S	Kornick et.al., 2001	Um método seguro e eficaz para converter pacientes com câncer de fentanil intravenoso para fentanil transdérmico	15, 38-75 anos	Câncer	50	Não especificado	Não associado
S	Laurie et. al., 2001	Ensaio cruzado randomizado de fentanil transdérmico e morfina oral de liberação sustentada para tratamento de doenças crônicas não cancerígenas	256, 26-82	Pacientes com dor crônica não oncológica previamente tratados com opioides	39, 7-57, 3	Não especificado	Morfina oral para suplementação analgésica se necessário.
S	Newshan et.al., 2001	Fentanil transdérmico para dor crônica na AIDS	37, 21-42 anos	Dor crônica na AIDS	Inicial 25 e ajuste de dose quando necessário, tendo como máximo 125	Não especificado	Morfina oral para suplementação analgésica se necessário.
S	Kim et.al., 2005	Eficácia do adesivo transdérmico de fentanil para tratamento de dor aguda devido à mucosite oral em pacientes que recebem	19, 17-57 anos	Dor aguda causada por mucosite oral em pacientes	25	Não especificado	Morfina IV para suplementação analgésica se necessário.

	transplante de células-tronco	submetidos a transplante de células-tronco
S	<p>Kress et.al., 2008</p> <p>Um ensaio clínico randomizado, aberto, de grupos paralelos e multicêntrico para investigar a eficácia analgésica e a segurança de um novo adesivo transdérmico de fentanil em comparação ao tratamento opioide padrão na dor do câncer</p>	<p>Para pacientes não tratados com opioides, a dose mais baixa, 12,5 µg/h, deveria ser usada como dose inicial. Para pacientes tolerantes, houve avaliação da dose que seria mais compatível</p> <p>Câncer</p> <p>Braço e deltoide</p> <p>Não associado</p>
P	<p>Kress et.al., 2008</p> <p>Um estudo randomizado, aberto, de grupo paralelo e multicêntrico para investigar a eficácia analgésica e a segurança de um novo</p>	<p>Não descrito</p> <p>Parte superior dos braços</p> <p>Morfina IV para suplementação analgésica se necessário.</p> <p>Dor do câncer</p> <p>220, idade média de 63 anos</p>

adesivo transdérmico de fentanil em comparação com o tratamento padrão com opioides na dor oncológica

S	Vander Hulst et al., 2010	Um estudo de viabilidade da buprenorfina transdérmica versus fentanil transdérmico no tratamento de longo prazo da dor persistente não cancerígena	46 adultos (22 a 80 anos)	Dor persistente não maligna	Ajuste individualizado	Não especificado	Nenhum associado
S	Choi et.al., 2012	A eficácia do fentanil transdérmico no alívio da dor após dissecação endoscópica da submucosa: um ensaio clínico prospectivo e randomizado	104, 18-70 anos	Dor epigástrica após dissecação submucosa endoscópica	12 mcg/h	Não especificado	Não associado
P	Choi et.al., 2012	A eficácia do fentanil transdérmico para alívio da dor após dissecação endoscópica da submucosa: um ensaio clínico prospectivo, randomizado e controlado	104, média de 62,2 anos	Pós dissecação endoscópica da submucosa	12	Não especificado	Não demonstrado

		Pós-operatória após artroplastia total do quadril		Analgésia pós-operatória após artroplastia total do quadril: analgesia controlada pelo paciente versus adesivo transdérmico de fentanil	Minville et.al., 2013	S	Morfina IV para suplementação analgésica se necessário. Paracetamol IV durante todo o pós cirúrgico.
		50	Não especificado				
		60, 20-70 anos	Pós-operatório cirurgia artroscopia	Adesivo de Fentanil Pós-Operatório Versus Infusão Subacromial de Bupivacaína em Cirurgia Artroscópica do Ombro	Merivirta et.al., 2013	P	20 mg de oxidocodona via oral para analgesia de resgate
		12	Não especificado				
		78, 31-52 anos	Dor devido a mucosite oral pós quimiorradioterapia	Fentanil transdérmico para dor devido à mucosite oral induzida por quimiorradioterapia em pacientes com câncer nasofaríngeo: avaliação de eficácia, segurança e melhora na qualidade de vida	Guo et.al., 2014	S	Morfina oral para suplementação analgésica se necessário.
		Inicial de 25 e ajuste de dose quando necessário para 50	Não especificado				

W	Minami et. Al., 2014	Troca de opioide de baixa dose de oxicodona oral para adesivo transdérmico de matriz de fentanil para pacientes com dor estável relacionada a malignidade torácica	49, >20 anos	Câncer na região torácica	12,5 e aumentada para 25 conforme aumento do nível de dor	Não informado	Nenhum associado
S	Sathitkarnma nee et.al., 2014	Adesivo transdérmico de fentanil para analgesia pós-operatória em artroplastia total de joelho: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado	40, 20-80 anos	Pós-operatório em artroplastia total de joelho	50	Não especificado	Morfina IV para suplementação analgésica se necessário.
S	Ebrahimzadeh et.al., 2015	Adesivos transdérmicos de fentanil versus analgesia intravenosa de morfina controlada pelo paciente para tratamento da dor pós-operatória	281, média de idade 33,91 ± 14,45 anos	Dor pós-operatória em cirurgia ortopédica	25	Braço	Não associado

S	Hemati et.al., 2015	Eficácia do adesivo transdérmico de fentanil no tratamento da dor crônica do câncer de tecidos moles	86 pacientes, média 45,5 anos	Dor crônica de câncer de tecidos moles	25	Deltoide, tórax lateral e dorsal	Nenhum associado
S	Todorovic et, al., 2016	Eficácia do adesivo transdérmico de fentanil no controle da dor após cirurgia de terceiros molares inferiores: um estudo preliminar	17, 22 ± 4,2 anos	Dor pós operatória de terceiros molares inferiores	50	Tórax	Não associado
S	Esmat et. Al., 2016	Estudo comparativo entre adesivos transdérmicos de fentanil e melatonina no alívio da dor pós-operatória após laminectomia lombar, um ensaio duplo-cego controlado por placebo	75, 18-50 anos	Dor pós-operatória Após laminectomia lombar	50	Área subclavicular	Não descrito

S	Rallabhandi et. Al., 2020	Avaliação do adesivo transdérmico de fentanil como analgesia preventiva para melhora do alívio da dor pós-operatória em pacientes submetidos a grandes cirurgias abdominais sob anestesia geral	60, 20-70	Pós-operatório a grandes cirurgias abdominais	25	Parte superior do braço	Paracetamol 1 g como analgesia de resgate quando a pontuação VAS > 4
S	Hazarika et.al., 2021	Um estudo comparativo para avaliar a eficácia da analgesia pós-operatória do adesivo transdérmico de fentanil versus adesivo de cetoprofeno em grandes cirurgias abdominais realizadas sob anestesia geral no nordeste da Índia	60, 18-60	Pós-operatório de grandes cirurgias abdominais	25	Região do ombro esquerdo ou na parte superior Das costas	Paracetamol 1 g I.V. para suplementação analgésica se necessário.
S	Rallabhandi et.al., 2021	Comparação de adesivo transdérmico de fentanil e fentanil intravenoso para alívio da dor pós-operatória em pacientes submetidos a grandes cirurgias abdominais sob anestesia geral	50, 20-60 anos	Pós-operatório de grandes cirurgias abdominais	25	Região superior do braço	Paracetamol 1 g I.V. para suplementação analgésica se necessário.

S	Poorvi et.al., 2021	Comparação da eficácia do adesivo transdérmico de fentanil com o adesivo de buprenorfina no alívio da dor pós-operatória em cirurgias abdominais.	60, 20-60 anos	Pós-operatório em cirurgias abdominais	25	Tórax, costas, tornozelo ou parte superior do braço	Tramadol intravenoso 1,5 mg/kg para suplementação analgésica se necessário.
S	Nihadha et.al., 2022	Efeito do adesivo transdérmico de fentanil no esfínter de oddi - para aplicação no tratamento da dor na pancreatite	50, 16-65 anos	Controle da dor pós-operatória em pacientes com fibrose submucosa oral (OSMF) submetidos a cirurgia.	12,5 mcg/h para pacientes com peso < 50 kg. 25 mcg/h para pacientes com peso > 50 kg.	Região pós-auricular (atrás da orelha), em uma área de pele intacta e sem pelos.	Não associado ao grupo que recebeu o adesivo com fentanil

Em síntese, o adesivo transdérmico de fentanil se consolidou como uma ferramenta indispensável no manejo da dor crônica, oncológica e pós-operatória, sendo superior a outras opções, como morfina oral, buprenorfina e AINEs, em diversos aspectos. Sua eficácia sustentada, conveniência e perfil mais favorável de efeitos colaterais contribuem para sua ampla aceitação clínica. No entanto, seu uso exige supervisão cuidadosa para minimizar riscos e otimizar os benefícios, especialmente em populações vulneráveis e em doses mais altas

## **8 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O sistema de liberação transdérmica com fentanil demonstra elevado potencial no manejo de dores crônicas e agudas, oferecendo vantagens significativas em comparação com outras formas farmacêuticas convencionais. Quando utilizada na dosagem adequada e conforme as boas práticas de uso, essa abordagem proporciona um controle mais eficaz da dor e minimiza desafios associados a outras vias de administração, como a dependência de cuidados frequentes e os riscos relacionados à hospitalização. O adesivo transdérmico de fentanil surge, assim, como uma alternativa eficaz e segura no alívio da dor, adaptando-se às necessidades individuais dos pacientes.

Portanto, o adesivo transdérmico de fentanil tem sido utilizado como uma alternativa promissora no manejo da dor, combinando eficácia, conveniência e boa tolerabilidade na maioria dos casos. Ainda assim, é fundamental que seu uso seja acompanhado de ajustes individualizados e supervisão clínica, de modo a maximizar os benefícios terapêuticos e mitigar potenciais riscos. A análise dos dados reforça a relevância do ATF em protocolos multimodais de analgesia, especialmente em cenários onde a administração transdérmica oferece vantagens práticas e clínicas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Afilalo, M.; Morrison, L.; Ferreira, C. O manejo medicamentoso da dor oncológica frequentemente segue as diretrizes da OMS, estruturado na escada analgésica. *Canadian Journal of Pain*, v. 24, n. 5, p. 419-429, 2010.

Afilalo, M.; Morrison, L.; Ferreira, C. O manejo medicamentoso da dor oncológica frequentemente segue as diretrizes da OMS, estruturado na escada analgésica. **Canadian Journal of Pain**, v. 24, n. 5, p. 419-429, 2010.

Afilalo, M.; Morrison, L.; Ferreira, C. Opioid use for the treatment of chronic noncancer pain: a critical appraisal. **Canadian Journal of Pain**, v. 24, n. 5, p. 419-429, 2010.

Ahmedzai, S. H.; et al. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. **Journal of Pain and Symptom Management**, New York, v. 13, n. 5, p. 254-261, 1997.

Allan, L. G., et al. (2001). Ensaio cruzado randomizado de fentanil transdérmico e morfina oral de liberação sustentada para o tratamento de dor crônica não oncológica. **European Journal of Pain**, 5(2), 121-128.

Allan, L.; et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. **BMJ**, London, v. 322, n. 7295, p. 1154-1158, 2001.

Araújo, J. N. F. de; Zidan, S. O. A.; Cavalcante, R. M. A.; Ibiapina, R. C. P. Uso do fentanil transdérmico para analgesia pós-operatória em cirurgia de artrodese de coluna. **Revista Dor**, São Paulo, v. 2, 2011.

Bastelaere, M., et al. (1995). Analgesia pós-operatória e níveis plasmáticos após fentanil transdérmico para cirurgia ortopédica: comparação duplo-cega com placebo. **Journal of Pain and Symptom Management**, 10(1), 25-33.

Bowie, M. C., et al. (1995). Controle da dor pós-operatória com um novo sistema de administração transdérmica de fentanil: um ensaio multicêntrico. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, 57(4), 409-415.

Brasil. Decreto n. 7.508, de 28 de junho de 2011. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2011.  
Brasil. Ministério da Saúde. Cuidados paliativos oncológicos: controle da dor. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

Brasil. Portaria n. 375, de 10 de novembro de 2009. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2009.  
Brasil. Portaria SAS/MS n. 1.083, de 2 de outubro de 2012. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2012.

Castro, M. M. C. et al. Comorbidade de sintomas ansiosos e depressivos em pacientes com dor crônica e o impacto sobre a qualidade de vida. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 48, n. 1, 2021.  
Choi, Y. J., et al. (2012). A eficácia do fentanil transdérmico no alívio da dor após dissecação

endoscópica da submucosa: um ensaio clínico prospectivo e randomizado. **Journal of Clinical Anesthesia**, 24(4), 255-259.

Choi, Y. J., et al. (2012). A eficácia do fentanil transdérmico para alívio da dor após dissecação endoscópica da submucosa: um ensaio clínico prospectivo, randomizado e controlado. **Journal of Clinical Anesthesia**, 24(5), 300-305.

Coluzzi, F.; Taylor, R.; Pergolizzi, J. V.; Mattia, C.; Raffa, R. B. Orientação para boa prática clínica para opioides no tratamento da dor: os três "Ts" - titulação (teste), ajustes (individualização), transição (redução gradual). **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 66, maio 2016.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS DO SUS (Conitec). Relatório de avaliação sobre o sistema transdérmico de fentanil (Durogesic® D-Trans). Brasília, 2021. Conitec. Relatório de recomendação n. 644, junho 2021. Opioides fortes (fentanil, oxicodona e buprenorfina) para tratamento da dor crônica. Brasília, 2021.

Costa, C. et al. Dor oncológica. **Revista Portuguesa de Oncologia**, v. XIII, n. 6, 2007.  
Ebrahimzadeh, M. H., et al. (2015). Adesivos transdérmicos de fentanil versus analgesia intravenosa de morfina controlada pelo paciente para tratamento da dor pós-operatória. **International Journal of Surgery**, 19(1), 214-218.

Eguchi, M. Recent advances in selective opioid receptor agonists and antagonists. **Medical Research Reviews**, v. 24, 2004.

Esmat, S., et al. (2016). Estudo comparativo entre adesivos transdérmicos de fentanil e melatonina no alívio da dor pós-operatória após laminectomia lombar, um ensaio duplo-cego controlado por placebo. **Journal of Pain Research**, 9(1), 223-230.

Falconer, R.; et al. Transdermal fentanyl: A review of its pharmacological properties and clinical efficacy. **Journal of Pain Research**, v. 8, p. 409-419, 2015.

Ferreira, A.; et al. O controle adequado da dor pós-operatória. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, São Paulo, v. 56, n. 3, p. 319-326, 2006.

Ferreira, J. Uso do adesivo transdérmico no controle da dor oncológica. **Revista Brasileira de Oncologia**, 2020.

Flacke, W. Pharmacokinetics and protein binding of fentanyl. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 25, n. 7, p. 442-449, 1985.

Gozzani, J. A. Pharmacokinetics of fentanyl and other opioids. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 34, n. 5, p. 212-220, 1994.

Gozzani, J. A. Pharmacokinetics of fentanyl and other opioids. **Journal of Clinical Pharmacology**, New York, v. 34, n. 4, p. 397-402, 1994.

Guo, S. H., et al. (2014). Fentanil transdérmico para dor devido à mucosite oral induzida por quimiorradioterapia em pacientes com câncer nasofaríngeo: avaliação de eficácia, segurança e melhora na qualidade de vida. **Supportive Care in Cancer**, 22(5), 1339-1346.

Hanks, G. W.; et al. A double-blind trial of fentanyl patches versus oral morphine in cancer pain. **The Lancet**, London, v. 358, n. 9290, p. 331-337, 2001.

Hazarika, R., et al. (2021). Um estudo comparativo para avaliar a eficácia da analgesia pós-operatória do adesivo transdérmico de fentanil versus adesivo de cetoprofeno em grandes cirurgias abdominais realizadas sob anestesia geral no nordeste da Índia. **Pain Management Nursing**, 22(4), 487-495.

Hemati, S. H., et al. (2015). Eficácia do adesivo transdérmico de fentanil no tratamento da dor crônica do câncer de tecidos moles. **Supportive Care in Cancer**, 23(12), 3675-3681.

Kim, H. J., et al. (2005). Eficácia do adesivo transdérmico de fentanil para tratamento de dor aguda devido à mucosite oral em pacientes que recebem transplante de células-tronco. **Bone Marrow Transplantation**, 36(8), 677-682.

Kornick, C. A., et al. (2001). Um método seguro e eficaz para converter pacientes com câncer de fentanil intravenoso para fentanil transdérmico. **Journal of Pain and Symptom Management**, 22(3), 220-226.

Kosek, E.; Garra, D.; Nijs, J.; Barão, R. G.; Gilron, I.; Harris, R. E.; Mico, J. A.; Arroz, A. S. C.; Sterling, M. Dor nociplástica crônica relacionada ao sistema musculoesquelético: critérios clínicos e sistema de classificação. **Pain**, 2020.

Kress, H. G., et al. (2008). Um ensaio clínico randomizado, aberto, de grupos paralelos e multicêntrico para investigar a eficácia analgésica e a segurança de um novo adesivo transdérmico de fentanil em comparação ao tratamento opioide padrão na dor do câncer. **Journal of Pain and Symptom Management**, 35(2), 172-178.

Kress, H. G., et al. (2008). Um estudo randomizado, aberto, de grupo paralelo e multicêntrico para investigar a eficácia analgésica e a segurança de um novo adesivo transdérmico de fentanil em comparação com o tratamento padrão com opioides na dor oncológica. **Journal of Clinical Oncology**