

# O Opióide Fentanil: Riscos e Necessidades

DOI: 10.5281/zenodo.10569421

Victoria Pires da Silva<sup>a\*</sup>

The opioid crisis in the United States has become a global concern due to the high number of overdose deaths related to the use of these substances, especially Fentanyl and its derivatives. This category of substances is widely recognized due to its significant risk of addiction and abuse. However, over decades, these compounds have been identified and administered frequently due to their high analgesic potential, as in the case of the treatment of acute pain caused in patients with advanced stage cancer. These contrasting perspectives can be observed in the case study by Olczak, Bartłomiej, et al., in which a patient with palliative cancer presents states of dependence and abstinence with recurrent use of fentanyl.

A crise dos opióides nos Estados Unidos tornou-se uma preocupação global devido a alta quantidade de óbitos por overdose relacionada ao uso dessas substâncias, em especial o fentanil e seus derivados. Essa categoria de substâncias é amplamente reconhecida devido ao seu significativo risco de

dependência e abuso. No entanto, ao longo de décadas, esses compostos foram identificados e administrados frequentemente em virtude do seu elevado potencial analgésico, como no caso do tratamento de dores agudas causadas em pacientes com câncer em estágio avançado. Essas perspectivas contrastantes podem ser observadas no estudo de caso feito por Olczak, Bartłomiej, et al., no qual um paciente com câncer em estado paliativo apresenta estados de dependência e abstinência com o uso recorrente do Fentanil.

<sup>a</sup> Universidade de Brasília - UnB. Campus Darcy Ribeiro - Instituto de Química.

\*E-mail: vickiprs@gmail.com

**Palavras-chave:** fentanil; dependência; analgésico; medicamento; opióides.

Recebido em 05 de dezembro de 2023,

ACEITO EM 17 DE JANEIRO DE 2024,

Publicado em 31 de janeiro de 2024.

## Introdução

A chamada crise dos opióides, muito citada na imprensa nacional e internacional, refere-se ao grande número de mortes por overdose, principalmente nos Estados Unidos, devido ao consumo indevido dessas substâncias. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de meio milhão de pessoas morreram devido ao uso de drogas em 2019, dentre esse número, cerca de 80% das mortes ocorreram devido ao uso de opióides e 25% devido a overdose de opióides.<sup>2</sup> Nos Estados Unidos, um dos países mais afetados, em 2019 mais de 70 mil pessoas morreram de overdose por abuso de drogas e metade dessas mortes estavam relacionadas ao uso de opióides sintéticos, como o fentanil e seus análogos.<sup>2</sup> No Brasil, há uma preocupação relacionada à possibilidade do aumento do uso de opióides, principalmente de forma recreativa e em conjunto com outras drogas, como a cocaína e, como medida preventiva, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estabeleceu regras para a prescrição desses medicamentos e impôs restrição aos precursores de opióides como o fentanil.<sup>3</sup>

O uso indevido de opióides e as overdose relacionadas a sua utilização é um fenômeno observado nos Estados Unidos desde a década de 90, com opióides naturais, semissintéticos e sintéticos, em que o último apresentado

influenciou de forma majoritária os casos de overdose observados atualmente, principalmente pela ação do fentanil e seus análogos químicos.<sup>4</sup>

Os opióides são uma classe de substâncias muito utilizadas como medicamentos com uma potente função analgésica, essas substâncias, também chamadas de opiáceos, possuem propriedades farmacológicas e estruturais similares aos compostos naturais derivados da resina advinda da papoula do ópio, tais como a morfina e a codeína. Contudo, além de suas propriedades farmacológicas de analgesia, eles também são conhecidos pelo seu alto potencial de dependência.

O fentanil é um opióide sintético com efeitos 50 a 100 vezes mais potentes que a morfina, ele é muito utilizado como sedativo no processo de intubação, mas há outros usos, como para a sedação local, sedação geral, em conjunto com outros medicamentos no tratamento da epilepsia e no controle de dores agudas sofridas por pacientes no pós operatório, em pacientes com insuficiência renal e em pacientes com câncer em estágios avançados.<sup>6</sup>

A perspectiva contrastante entre os benefícios e malefícios dos opióides é uma recorrente discussão na medicina atual. Por um aspecto, os opióides, em especial o fentanil, são altamente viciantes e seguem sendo uma das

principais causas de overdose de opióides no mundo. Por outro aspecto, essas drogas também são de suma importância para o tratamento clínico de dores agudas e em muitos casos, como o tratamento de dores de pacientes com câncer e em estado paliativo, seu uso torna-se indispensável para garantir a qualidade de vida do paciente.

## Metodologia

A presente resenha teve sua elaboração baseada no artigo de Olczak, Bartłomiej e colaboradores. Os autores acompanharam o histórico médico de um paciente de 49 anos com um tumor neuroendócrino em estágio avançado e em tratamento paliativo, com a finalidade de trazer uma discussão, com base em um estudo de caso, sobre as vantagens e desvantagens acerca do uso dos opióides e acerca da descontinuidade ou não da administração em pacientes que apresentam dependência desses compostos. Como metodologia, foram analisados o histórico médico do paciente e seus exames físicos, assim como uma questionário para avaliar o grau de dependência em opiáceos.

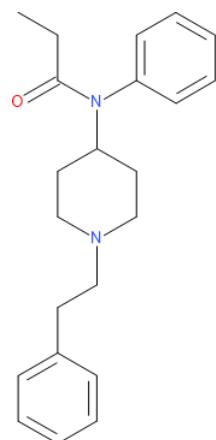
## Resultados e discussão

Nesta seção, os autores deverão explicar quais são os dados de importância, como estes foram interpretados e analisados de forma geral. Espera-se que os autores possam descrever quais os parâmetros aplicados para tratamento dos dados e quais conceitos e artigos científicos foram utilizados durante a interpretação de tais informações.

Os opiáceos atuam ligando-se aos chamados receptores opióides, encontrados predominantemente em células neurais presentes no sistema nervoso central, periférico e na medula espinhal, mas também há a presença desses receptores em células não neurais como as células vasculares e cardíacas.<sup>7</sup>

O fentanil, medicamento abordado no estudo de caso de Olczak, Bartłomiej, et al., é um opiáceo sintético com alta afinidade de ligação com receptores opióides presentes no corpo humano, este composto também é lipo solúvel, o que explica determinadas características como seu curto período de efeito devido ao sequestro desse opióide pela gordura corporal, e sua alta efetividade.<sup>8</sup> Este composto faz parte das piperidinas e apresenta funções orgânicas como uma anilida e uma amida de ácido monocarboxílico.<sup>9</sup>

**Figura 1.** Estrutura química do fentanil.



Em seu funcionamento no organismo, o fentanil se liga aos receptores opióides, em especial o receptor  $\mu$ , o qual é encontrado na proteína G que pode se ligar diretamente a canais iônicos de forma a ativar o receptor opióide. A ativação desses receptores permite a ligação da proteína G a eles, causando a substituição da ligação da proteína com o nucleotídeo guanosina trifosfato pelo nucleotídeo guanosina difosfato, este último regula o adenilato ciclase, um amplificador de sinal, o que reduz a concentração de adenosina-3',5'-monofosfato. Ao reduzir essa concentração de adenosina-3',5'-monofosfato, ocorre uma mudança no sinal do canal do íon cálcio, o que afeta uma ampla variedade de proteínas que respondem a mudança do sinal deste íon. Essas alterações causam a hiperpolarização da célula e a inibição da atividade nervosa, com isso, há a diminuição da percepção da dor sentida pelo paciente.<sup>9</sup>

Devido a alguns de seus efeitos no organismo, o uso clínico do fentanil é muitas vezes questionado e as overdoseas relacionadas a este composto segue preocupando as autoridades de diversos países, principalmente os Estados Unidos, que é um dos países que mais sofre com mortes ocasionadas pelo uso indiscriminado dessa substância. Dentre estes efeitos estão a dessensibilização, a tolerância, a dependência e a adição.<sup>10</sup>

A dessensibilização se refere a diminuição do efeito dos opióides sentida pelos pacientes devido ao seu uso contínuo, isso ocorre pois há a redução do efeito máximo alcançado anteriormente.<sup>10</sup> Essa dessensibilização é uma das grandes causas da necessidade de aumento da dose do medicamento e também uma das razões pelas quais ocorrem as

overdoses relacionadas a esta substância, visto que há uma alta probabilidade do usuário aumentar a quantidade consumida.<sup>1</sup>

A tolerância está relacionada também à dessensibilização e ao contínuo aumento da quantidade de fentanil a ser consumido. No início do uso do opióide, há uma rápida tolerância à droga, acompanhada de uma sensação de euforia. Com a continuidade do uso, há uma tolerância moderada, que acarreta a diminuição da euforia e da sedação, além da presença de constipação e vômitos. Por fim, com a continuidade do uso, há a tolerância mínima ou nula, em que há uma elevada redução da sensação de euforia, ou a nulidade da mesma, e a presença da miose pupilar, que é a contração contínua da pupila, além do aumento dos sintomas da tolerância moderada.<sup>10</sup>

A dependência ocasionada pelo consumo de opióides está relacionada a forte abstinência sentida pelo usuário com a ausência da substância e seus efeitos no organismo. Dentre os efeitos da abstinência estão a disforia, depressão, ansiedade, hiperalgesia, que é um aumento da sensibilidade à dor, hipertermia, hipertensão, diarreia e dilatação pupilar. Esses sintomas são veementemente evitados pelos usuários desse composto, resultando no consumo em maior frequência e intensidade da droga para cessar os efeitos da abstinência.<sup>10</sup>

A adição está relacionada aos efeitos de dessensibilização, tolerância e dependência. Ao administrar o opióide no organismo, os efeitos da analgesia e sensação de euforia ocasionam muitas vezes uma sensação recompensadora pelo uso da substância, o que causa a adição, um comportamento impulsivo do usuário para o aumento e uso contínuo do opióide.<sup>10</sup>

O opióide fentanil possui diversas formas de ser administrado, entre elas está o uso intravenoso, oral e intransal, sendo estes dois últimos muito utilizados para tratamento de dores agudas em pacientes com câncer em estado paliativo.<sup>1</sup> Essas diversas formas muitas vezes facilitam o consumo desse opióide, o que pode causar diversos efeitos malefícios de dependência no organismo, mas também pode auxiliar na qualidade de vida devido ao tratamento de fortes dores sentidas por pacientes em alto estado de vulnerabilidade.

No artigo de Olczak, Bartłomiej, et al., o paciente relata dessensibilização e adição, isso ocorre devido ao uso continuado e frequente do opióide, o que ocasiona a dependência dessa droga. Devido a esses sintomas constatados, o paciente possivelmente necessitará de um aumento contínuo da dose do fentanil intransal. Contudo, é importante

considerar o estado médico do paciente, que já se encontra em estado paliativo em virtude do câncer neuroendócrino em estágio avançado. Dessa forma, a continuidade da administração do medicamento parece ser a melhor alternativa, uma vez que foi o único medicamento capaz de efetivamente melhorar a qualidade de vida do paciente, mesmo com o abuso e a abstinência da droga.<sup>1</sup>

## Conclusões

Os opióides são compostos muito utilizados como medicamentos com a finalidade analgésica, porém, atualmente eles também seguem sendo comercializados em mercados ilícitos para o consumo recreativo, inclusive em conjunto com outras drogas. O uso indevido de opióides vêm causando mortes por overdose e atualmente o fentanil e seus análogos são apontados como os maiores responsáveis pela crise atual de overdose por opióides nos Estados Unidos e no mundo.

Apesar dos malefícios causados pelo fentanil, como os efeitos e consequências devido a dependência e a abstinência dessa substância, o fentanil continua sendo um medicamento indispensável pelo seu forte potencial e efetividade analgésica. Esse composto é por muitas vezes utilizado para tratar dores agudas de pacientes vulneráveis com câncer em estágio avançado e em tratamento paliativo, dessa forma, esse medicamento garante uma importante qualidade de vida para esses pacientes, mesmo que seu tratamento prolongado possa causar dependência e o uso abusivo do medicamento.

## Contribuições por Autor

A resenha sobre o artigo em referência e a inclusão de algumas observações são de Victoria Pires da Silva.

## Conflito de interesse

Não há conflito de interesses.

## Agradecimentos

Expresso meus profundos agradecimentos à direção, aos docentes, discentes e funcionários do Instituto de Química da Universidade de Brasília (IQ-UnB) por todo apoio concedido. Sou profundamente grato, também, ao grupo PET-Química/IQ/UnB, à Secretaria de Educação Superior do Ministério da Educação (SeSU/MEC) e ao Decanato de Ensino de Graduação (DEG/UnB) pelo apoio ao Programa de Educação Tutorial pela bolsa concedida. Ao Instituto de

Química (IQ/UnB) e à Universidade de Brasília pelo suporte e espaço fornecidos.

## Notas e referências

- 1 B. Olczak, A. Zaforemska and A. Cialkowska-Rysz, Long-term analgesic pharmacotherapy in addiction to intranasal fentanyl, *BMJ Support Palliat Care*, 2019, bmjspcare-2019-001990.
- 2 Opioid overdose, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/opioid-overdose>, (accessed 23 December 2023).
- 3 F. I. Bastos and N. Krawczyk, Reports of rising use of fentanyl in contemporary Brazil is of concern, but a US-like crisis may still be averted, *The Lancet Regional Health - Americas*, 2023, **23**, 100507.
- 4 D. Ciccarone, The rise of illicit fentanyl, stimulants and the fourth wave of the opioid overdose crisis, *Current Opinion in Psychiatry*, 2021, **34**, 344–350.
- 5 PubChem, Opioid, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/126961754>, (accessed 23 December 2023).
- 6 C. F. Ramos-Matos, K. G. Bistas and W. Lopez-Ojeda, in StatPearls, *StatPearls Publishing*, Treasure Island (FL), 2023.
- 7 In LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury, *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*, Bethesda (MD), 2012.
- 8 S. D. Comer and C. M. Cahill, Fentanyl: Receptor pharmacology, abuse potential, and implications for treatment, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2019, **106**, 49–57.
- 9 PubChem, Fentanyl, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3345>, (accessed 23 December 2023).
- 10 As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman, *Amgh*, 2021.