

FENTANIL INTRANASAL – REVISÃO DE LITERATURA.

Marco Aurélio Camargo Fontanela¹; Marilda Onghero Taffarel²; Gabriela Lazari³.

¹Discente do curso de Medicina Veterinária da Universidade Estadual de Maringá – UEM, *campus* Regional de Umuarama – PR.

² Docente do curso de Medicina Veterinária da Universidade Estadual de Maringá – UEM, *campus* Regional de Umuarama – PR.

³ Residente em Anestesiologia em Medicina Veterinária na Universidade Estadual de Maringá– UEM, *campus* Regional de Umuarama – PR.

Resumo

O fentanil é um agonista opióide μ completo, com curta duração, as vantagens do seu uso incluem o rápido início de ação, além da inexistência de metabolitos ativos, o que provem menores efeitos adversos. A alta solubilidade lipídica e o baixo potencial de irritação local desse fármaco permitiram novas formulações com meios de administração transmucosa, dentre eles sprays nasais. Essa alternativa possui excelente absorção através da mucosa nasal, devido às características fisiológicas da mesma, como pouca camada celular e alta irrigação sanguínea. O objetivo dessa revisão é relatar os usos da administração intranasal desse fármaco, visando sua efetividade de conduta, efeitos esperados e a possível aplicabilidade na rotina veterinária. Tal prática tem se mostrado, em humanos, tão efetiva quanto o uso de outros fármacos já sabidamente eficazes, como é o caso da morfina intravenosa. Além de possuir baixo potencial de efeitos adversos em humanos, o que também já é relatado em cão, fato que se dá graças à provável absorção direta para o sistema nervoso central. Ademais é importante ressaltar que muitas vezes os animais se apresentam assustados e relutantes a cateterismo venoso, seja por dor ou medo, nesses casos a conduta de aplicação intranasal deve ser levada em conta como opção de escolha.

Palavras-chave: Analgesia, Opióide, Dor

Introdução

O fentanil é um agonista opióide μ completo, com curta duração quando administrado intravenoso, subcutâneo ou intramuscular, tempo estimado de 30 minutos a 2 horas. Outra via de administração, a transdérmica, já possui sua farmacocinética, eficácia e margem de segurança definidas, e seu uso parece ser efetivo (KUKANICH e WIESE, 2017). Sua potencia é de 80 a 100 vezes maior que a da morfina, com ação analgésica dose-dependente, sendo comumente usado no trans-operatório, como componente analgésico de associações neuroleptoanalgésicas e hipnoanalgésicas (LUNA *et al*, 2016).

As vantagens do uso de fentanil incluem o rápido início de ação, além da inexistência de metabolitos ativos, que prolongariam os efeitos adversos, os quais podem ser ligeira depressão do miocárdio, hipotensão arterial por redução do débito cardíaco, redução do consumo de O_2 pelo miocárdio e do fluxo sanguíneo coronariano, incluindo também depressão respiratória dose-dependente, diminuição da saturação de O_2 e acidose respiratória e metabólica, efeitos observados principalmente quando uso de infusões contínuas (FLEET *et al*, 2017; LUNA *et al*, 2016).

A alta solubilidade lipídica e o baixo potencial de irritação local desse fármaco permitiram novas formulações com meios de administração transmucosa, dentre eles sprays nasais (UEBEALL *et al*, 2016). É importante ressaltar que nem todos os medicamentos podem atingir níveis terapêuticos adequados quando realizados pela via nasal, apenas os de alta potência e que se apresentem concentrados, posto que baixos volumes já são capaz de saturar a superfície da mucosa e serem escoados da cavidade, sendo alertado que para humanos adultos, devido sua alta massa corporal, essa via possivelmente se torne uma alternativa inválida. No entanto já

XIII Semana Acadêmica de Medicina Veterinária e IX Jornada Acadêmica de Medicina Veterinária 23 a 26 de outubro de 2017 – CCA/UEM/Umuarama-PR

existem trabalhos em Medicina Veterinária demonstrando a efetividade da aplicação de fármacos intranasais (WOLFE e BRAUDE, 2010; MCBRIDE, 2017; MARJANI *et al.*, 2015).

Com base nas propriedades analgésicas do fentanil, objetiva-se com essa revisão relatar os usos da administração intranasal desse fármaco, visando sua efetividade de conduta, efeitos esperados e a possível aplicabilidade na rotina veterinária.

Desenvolvimento

A administração intranasal de fentanil para alívio da dor e de outros como, midazolam (usado para sedar crianças e tratar convulsões), naloxona (para sobredoses de opióides) cetamina (para induzir anestesia e tratar a dor) e dexmedetomidina (para sedar e aliviar a dor em crianças), tem ganhado espaço na Medicina especialmente em circunstâncias que impedem o correto acesso venoso, ou substituindo as vias subcutânea e transmucosa. Essa última tem sido investigada também como alternativa não invasiva para o fentanil, no entanto a biodisponibilidade do cai 39% nesses casos, de 89% intranasal para 50% transmucosa oral, e a concentração plasmática aos 15 minutos é cerca de 20 vezes maior quando aplicada intranasal (JABALAMELI *et al.*, 2016; SHELLARD e RAM, 2015; MCBRIDE, 2017; RECH *et al.*, 2017).

A via transmucosa possui excelente absorção através da mucosa nasal, pelo fato de apenas duas camadas celulares separam o lúmen nasal do sistema sanguíneo-vascular da mucosa, com pico de ação após 7 minutos e período médio de efeito de 30 minutos, não apresenta metabolização hepática de primeira passagem nem decomposição no trato gastrointestinal, ainda detém de menor tempo para administração, treinamento mínimo, ou requisito de habilidades especializadas, além de eliminação da necessidade de aparato necessário para punção venosa e eliminação de lesões causadas por agulhas, o que melhora a satisfação e o tratamento de pacientes humanos (HOLDGATE *et al.*, 2010; ANDOLFATTO *et al.*, 2013; SACCONI *et al.*, 2016; DHURIA *et al.*, 2010; MURPHY *et al.*, 2016; BORLAND *et al.*, 2008).

Associado a isso, a rápida administração de opióides, praticável nesses casos, diminuição média para aplicação de 23 a 53 minutos, comparada com a via intravenosa, e a maleabilidade aplicável para realização de doses repetidas buscando titulação necessária para controlar a dor, juntamente com a possível absorção central ignorando a barreira hematoencefálica, é averiguada uma redução na necessidade de tratamento com opióides (CHEW e SHAHARUDIN, 2016; SCHAEFER e MLEKODAY, 2015; BELKOUCH *et al.*, 2015; RECH *et al.*, 2017).

Murphy *et al.* (2016) averiguaram em seu estudo a ausência de efeitos adversos quando administrado fentanil pela via intranasal em crianças. Ademais constataram a redução da dor entérica em 83% de seus pacientes quando aplicado esse protocolo. Porém, Chew e Shaharudin (2016) constataram em seu estudo realizado em humanos adultos que a associação do fentanil intranasal ao protocolo de tramadol intravenoso resulta em uma queda brusca na pressão arterial com relato de tonturas, o que apenas o tramadol isolado não demonstra causar, alertando para os riscos que seu uso pode trazer, mesmo que observado melhor controle da dor ao realizar essa associação. Efeitos adversos também relatados por Rickard *et al.* (2007) em seu estudo com uma população de 227 humanos adultos, onde 15% apresentou a hipotensão como efeito adverso do fentanil intranasal contraposto por 7% desse efeito no grupo morfina intravenosa.

Quando utilizado em pacientes com dores de origem neoplásica essa conduta se mostra efetiva em humanos que apresentam tolerância ao uso de opiáceos. Além disso, uma vez que fisiologicamente o câncer se caracteriza pelo súbito e intenso aparecimento de situações dolorosas, o rápido início de ação por essa via se mostrou extremamente eficaz para o controle da dor e diminuição da necessidade de cuidados de enfermagem, tendo iniciado a analgesia em 10 minutos para 78,9% dos pacientes, sendo o protocolo de preferência solicitado pelos pacientes quando comparado com o uso pela via transmucosa oral, ou pelo uso tradicional de opióides (UEBEALL *et al.*, 2016; SHELLARD e RAM, 2015).

Belkouch *et al.* (2015) relatam que no tratamento da cólica renal no homem, o fentanil intranasal se mostra uma boa opção para controle da dor, mesmo que 8% dos seus pacientes tenham requerido resgate analgésico com uso de morfina intravenosa. Contudo, sugerem novos estudos com uma população maior de indivíduos para melhor elucidar os benefícios.

Em seu estudo Fenster *et al.* (2016) compararam a qualidade antálgica do fentanil intranasal comparado a morfina aplicada pela via intravenosa em crianças para drenagem de abscesso.

XIII Semana Acadêmica de Medicina Veterinária e IX Jornada Acadêmica de Medicina Veterinária 23 a 26 de outubro de 2017 – CCA/UEM/Umuarama-PR

De acordo com os autores, o fentanil foi comparável à morfina intravenosa. Contudo, foi relatado pelos pacientes melhor controle da dor, já que 45% dos pacientes que receberam morfina não conseguiram terminar o procedimento devido a dor exacerbada, o que não foi observado no grupo fentanil. Já Younge *et al.* (1999) compararam esse protocolo com a morfina intramuscular em crianças no departamento de fraturas. De acordo com os resultados, o fentanil intranasal promoveu analgesia eficaz, foi mais bem tolerado, e não apresentou efeitos adversos. Apenas em um caso o fentanil não foi efetivo e se fez necessário resgate analgésico. Ainda Borland *et al.* (2005) realizaram comparação com a morfina pela via oral em crianças, para troca de curativos em queimados, e concluíram que o fentanil quando oferecido pela via intranasal é equivalente com a morfina oral, e ainda que para o grupo fentanil houve uma menor incidência de efeitos adversos.

Existe também relato de Kerret *et al.* (2015) sobre o uso desse fármaco para tratar a dor do parto em mulheres, uma dor que é relatada por muitas como uma das experiências álgicas de maior intensidade durante a vida. Nesse quesito o fentanil se mostrou aceitável para o tratamento da dor, no entanto os neonatos necessitaram de maior aporte respiratório devido uma depressão causada.

Um artigo recente, em crianças, analisou uma combinação de fentanil intranasal e óxido nitroso inalado na redução de fratura pediátrica e descobriu que uma combinação de fentanil intranasal e óxido nitroso proporcionou controle de dor adequado para pacientes submetidos à redução de fraturas e luxações moderadas (HOEFFE *et al.*, 2017).

Quando comparado com a cetamina, que também tem sido relatado como opção de escolha de aplicação intranasal em busca do controle analgésico em pacientes humanos, Graudinet *et al.* (2015) relatam que o controle alérgico é praticamente o mesmo, porém que o uso do fentanil apresentou menor índice de efeitos adversos. Já Aldolfatto *et al.* (2013) citam que a utilização de cetamina por essa via não apresentou nenhum efeito adverso grave e foi capaz de oferecer controle da dor, ademais que o uso de fentanil deve ser optado com cautela devido a depressão respiratória. Ainda para Abdel-Ghaffar e Salem (2012) em seu trabalho no homem, o fentanil foi superior a cetamina pela via intranasal para tratamento da dor, a cetamina ainda manteve seus efeitos adversos, que nesse caso foram de pouca relevância clínica.

Em animais, Micieli *et al.* (2016) relatam um caso pioneiro para o uso de fentanil através da cavidade nasal, para o tratamento de um paciente com síndrome da cauda equina refratário ao tratamento com anti-inflamatórios. O cão apresentava quadros agudos de dor intensa nos quais não aceitava qualquer abordagem terapêutica, sendo assim os autores optaram pelo uso do fentanil intranasal numa dose de 4 µg/kg, após a aplicação a cabeça do animal foi mantida levantada por 30 segundos, não sendo observado espirros. Após 2 minutos o cão parou de vocalizar, após 7 minutos o mesmo se deitou apresentando-se novamente relaxado e com seus parâmetros fisiológicos voltando ao normal, sem apresentação de efeitos adversos. Então foi possível o acesso venoso e administração de analgesia suplementar com cetamina e metadona. Os autores salientam em seu relato que animais em quadro de dor intensa muitas vezes se apresentam assustados, o que interfere a aplicabilidade da conduta clínica, atrasando a terapia antálgica, sendo assim o protocolo apresentado se mostra extremamente efetivo nesses casos.

Conclusão

A utilização do fentanil pela via intranasal parece ser de eficaz para o tratamento da dor em humanos sobre várias circunstâncias como dor neoplásica, queimaduras, fraturas, ou até mesmo em dores viscerais. Contudo, estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos se fazem necessários para a correta dosagem deste fármaco.

Referências

- ABDEL-GHAFFAR, H. S.; SALEM, M. A. M., Safety and Analgesic Efficacy of Pre-Emptive Intranasal Ketamine versus Intranasal Fentanyl in Patients Undergoing Endoscopic Nasal Surgery, **Journal of American Science**, v. 8, n. 3, 2012.
- ANDOLFATTO, G.; WILLMAN, E.; JOO, D.; MILLER, P.; WONG, W.; KOEHN, M.; DOBSON, R.; ANGUS, E.; MOADEBI, S., Intranasal Ketamine for Analgesia in the Emergency Department: A Prospective Observational Series, **Society for Academic Emergency Medicine**. p. 1050-1054, 2013.

XIII Semana Acadêmica de Medicina Veterinária e IX Jornada Acadêmica de Medicina Veterinária 23 a 26 de outubro de 2017 – CCA/UEM/Umuarama-PR

BELKOUCH, A.; ZIDOUH, S.; RAFAI, M.; CHOUAIB, N.; SIRBOU, R.; ELBOUTI, A.; BAKKALI, H.; BELYAMANI, L., Does intranasalfentanyl provide efficient analgesia for renal colic in adults? **Pan African Medical Journal**, v. 20, 2015.

BORLAND, M. L.; BERGESIO, R.; TURNER, S.; WOODSER, S., Intranasalfentanyl is an equivalent analgesic to oral morphine in paediatric burn patients for dressing changes: a randomised double blind crossover study. **Journal of the International Society for Burn Injuries**, v. 31, n. 7, p. 831-837, 2005.

BORLAND M. L.; CLARK L. J.; ESSON A., Comparative review of the clinical use of intranasalfentanyl versus morphine in a paediatric emergency department. **Emerg Med Australas** v. 20. p. 515–520, 2008.

CHEW, K. S.; SHAHARUDIN, A. H., An open-label randomised controlled trial on the efficacy of adding intranasalfentanyl to intravenous tramadol in patients with moderate to severe pain following a cutaneous musculoskeletal injuries. **Singapore Med J**. p. 1-13, 2016.

DHURIA S. V.; HANSON L. R.; FREY W. H., Intranasal delivery to the central nervous system: mechanisms and experimental considerations. **Journal of Pharmaceutical Sciences** v. 99. p. 1654-1673, 2010.

FENSTER, D. B.; DAYAN, P. S.; BABINEAU, J.; APONTE-PATEL, L.; TSZE, D. S., Randomized Trial of Intranasal Fentanyl Versus Intravenous Morphine for Abscess Incision and Drainage. **Wolters Kluwer Health**, 2016.

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

GRAUDINS, A.; MEEK, R.; EGERTON-WARBURTON, D.; OAKLEY, E.; SEITH, R., The PICHFORK (Pain in Children Fentanyl or Ketamine) trial: a randomized controlled trial comparing intranasal ketamine and fentanyl for the relief of moderate to severe pain in children with limb injuries. **Annals of Emergency Medicine**, 2015.

HOLDGATE, A.; CAO, A.; LO, K. M., The Implementation of Intranasal Fentanyl for Children in a Mixed Adult and Pediatric Emergency Department Reduces Time to Analgesic Administration. **Society for Academic Emergency Medicine**, v. 17, n. 2. p. 214-217, 2010.

HOEFFE, J.; DOYON TROTTIER, E.; BAILEY, B.; SHELLSHEAR, D.; LAGACE, M.; SUTTER, C.; BABI, F. E., Intranasalfentanyl and inhaled nitrous oxide for fracture reduction: the FAN observational study. **American Journal of Emergency Medicine**, 2017.

JABALAMELI, M.; TALAKOUB, R.; ABEDI, B.; GHOFRANI, Z., A Randomized Controlled Trial Comparing The Effect Of Intravenous, Subcutaneous, And Intranasal Fentanyl For Pain Management In Patients Undergoing Cesarean Section. **Adv Biomed Res**. v. 5, 2016.

KERR, D.; TAYLOR, D.; EVANS, B., Patient-controlled Intranasal Fentanyl Analgesia: A Pilot Study to Assess Practicality and Tolerability During Childbirth, **Anesthesia and Analgesia**, v. 24, n. 2, p. 117-123, 2015.

KUKANICH, B.; WIESE, A. J., Opioides. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A., Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia em Veterinária. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 5 ed. p. 271-290, 2017.

LUNA, S. P. L.; NETO, F. J. T.; AGUIAR, A. J. A., Anestesiologia em Pequenos Animais. Botucatu: **Fmvz Unesp**, 2016.

MARJANI, M.; AKBARINEJAD, V.; BAGHERI, M., Comparison of intranasal and intramuscular ketamine-midazolam combination in cats, **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 46. p. 178-181, 2015.

XIII Semana Acadêmica de Medicina Veterinária e IX Jornada Acadêmica de Medicina
Veterinária 23 a 26 de outubro de 2017 – CCA/UEM/Umuarama-PR

- MCBRIDE, D. L., Emergency Departments Increasingly Administering Medication through the Nose. **Journal of Pediatric Nursing**, 2017.
- MICIELI, F.; SANTANGELO, B.; NAPOLEONE, G.; DIDONA, F.; MENNONNA, G.; VESCE, G., Intranasal fentanyl for acute severe pain episodes control in a dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 2017.
- MURPHY, A. P.; HUGHES, M.; MCCOY, S.; CRISPINO, G.; WAKAI, A.; O'SULLIVAN, R., Intranasal fentanyl for the prehospital management of acute pain in children. **Wolters Kluwer Health**, 2016.
- RECH, M. A.; BARBAS, B.; CHANEY, W.; GREENHALGH, E.; TURCK, C., When to Pick the Nose: Out-of-Hospital and Emergency Department Intranasal Administration of Medications. **American College of Emergency Physicians**, 2017.
- RICKARD, C.; O'MERA, P.; MCGRIL, M.; GARNER, D.; MCLEAN, A.; LIEVRE, P. L., A randomized controlled trial of intranasal fentanyl vs intravenous morphine for analgesia in the prehospital setting. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 25, n. 8, p. 911-917, 2007.
- SACCONE, P. A.; LINDSEY, A. M.; KOEPPE, R. A.; ZELENCKO, K. A.; SHAO, X.; SHERMAN, P.; QUESADA, C. A.; WOODS, J. H.; SCOTT, P. J. H., Intranasal opioid administration in rhesus monkeys: PET imaging and antinociception. **JPET Fast Forward**, 2016.
- SCHAEFER, J. A.; MLEKODAY, T. J., Time to opioid administration after implementation of an intranasal fentanyl protocol. **American Journal of Emergency Medicine**, 2015.
- SHELLARD, S. E.; RAM, F. S. F., Comparing the effectiveness of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate in breakthrough pain. **International Journal of Palliative Nursing**, v. 21, n. 10, p. 475-478, 2015.
- UEBERALL, M. A.; LORENZL, S.; LUX, E. A.; VOLTZ, R.; PERELMAN, M., Efficacy, safety, and tolerability of fentanyl pectin nasal spray in patients with breakthrough cancer pain. **Journal of Pain Research**, v. 9, p. 571-585, 2016.
- WOLFE, T. R.; BRAUDE, D. A., Intranasal medication delivery for children: a brief review and update. **Pediatrics**, v. 126, p. 532-537, 2010.
- YOUNGE, P. A.; NICOL, M. F.; KENDALL, J. M.; HARRINGTON, A. P., A prospective randomized pilot comparison of intranasal fentanyl and intramuscular morphine for analgesia in children presenting to the emergency department with clinical fractures. **Emergency Medicine Australasia**, v. 11, n. 2, p. 90-94, 1999.