

Buprenorfina transdérmica no tratamento da dor crónica

Classe: Opióide para dor moderada a intensa.

Indicações: Tratamento de manutenção da dor crónica moderada a intensa. Não é adequada para titular a dose eficaz; para isso deve usar-se um opióide numa forma mais flexível.

Contra-indicações: Não há contra-indicações absolutas.

Farmacologia

A buprenorfina é um derivado semi-sintético da tebaína que é um alcalóide do ópio [2]. A buprenorfina é primariamente um agonista parcial dos receptores opióides μ e antagonista do receptor k [2]. Em concentrações altas a buprenorfina é antagonista do receptor δ e agonista parcial do receptor ORL-1 (opioid like receptor-1) [4].

A sua actividade analgésica exerce-se pela sua acção no receptor μ , assim como a analgesia supra-espinal, a depressão respiratória, miose, diminuição da motilidade gastrointestinal e euforia. A sua actividade como antagonista do receptor k pode limitar a analgesia espinal, a sedação a euforia [3]. Pensa-se que é a sua actividade como antagonista do receptor k que explica o seu efeito antidepressivo em doente com depressão major que não respondem ao tratamento antidepressivo convencional [4].

É um composto extremamente lipofílico que se dissocia muito lentamente do receptor μ o que explica a sua relativamente longa duração de acção [3]. A sua biodisponibilidade por via oral é de cerca de 10% devido ao extenso metabolismo hepático de primeira passagem, pelo que não se pode usar por esta via. Por via sublingual é absorvida rapidamente em menos de 5 minutos [3]. A biodisponibilidade média é de 55%, havendo grande variabilidade entre os indivíduos [1]. A duração de acção é de 6 a 9 horas, podendo assim usar-se com intervalos de 6 a 8 horas. Não foi

detectado um efeito de tecto para a analgesia em humanos. A afinidade da buprenorfina para o receptor μ é muito alta e não é deslocada facilmente pelos antagonistas, como a naloxona.

Cerca de 2/3 de uma dose de buprenorfina é excretada sem alteração [2]. O 1/3 restante é metabolizado predominantemente no fígado, mas também na parede intestinal, por glucuronidação para buprenorfina-3-glucuronídeo e por N-desalquilação pela CYP3A4 para formar norbuprenorfina e também outros compostos. A norbuprenorfina tem afinidade para os receptores opióides, mas é cerca de 40 vezes menos potente do que buprenorfina e dificilmente atravessa a barreira hemato-encefálica pelo que produz efeitos centrais mínimos, se é que os produz. A buprenorfina-3-glucuronídeo é totalmente inactiva. A buprenorfina liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (96%), sobretudo às globulinas α e β [3].

Uso, doses e vias de administração

A buprenorfina tem sido usada para vários tipos de dor oncológica e não oncológica. Parece ser particularmente eficaz na dor neuropática. Sugeriu-se que o que pode contribuir para o seu efeito particularmente eficaz na dor neuropática é o seu efeito anti-hiperálgico acentuado [1]. Pensa-se que este efeito anti-hiperálgico se deve, pelo menos em parte, ao seu antagonismo relativamente ao receptor κ [2].

Para o controlo da dor oncológica a forma mais usada é a transdérmica (TD). Por ser um fármaco altamente lipofílico e de baixo peso molecular é ideal para ser administrado por esta via. Existe nas doses de 35, 52,5 e 70 $\mu\text{g}/\text{h}$, o que corresponde a doses diárias de 0,84, 1,26 e 1,68 mg/24 h. Os adesivos podem dividir-se em dois, assim como os de fentanilo, cortando, de preferência, em diagonal.

Com a primeira aplicação a concentração plasmática de buprenorfina aumenta gradualmente e a dose mínima efectiva (100 pg/mL) atinge-se às 21 horas e às 11 horas com um único adesivo de 35 e 70 $\mu\text{g}/\text{h}$ respectivamente [2]. Os níveis estáveis atingem-se normalmente com o terceiro

adesivo. Dado o atraso no início de acção do primeiro adesivo é necessário manter a analgesia que se fazia anteriormente durante 12 a 18 horas.

A relação de potência entre a buprenorfina TD e a morfina O é de 100:1, tal como o fentanilo [1], pelo que a conversão de dose se pode fazer do mesmo modo. A mudança dos sistemas TD pode fazer-se com intervalos de 4 dias, embora nos doentes em ambulatório, possa ser mais prático fazer-se com intervalos de 3,5 dias para que a mudança ocorra sempre nos mesmos dias da semana e no mesmo horário. Para a dor irruptiva é necessário usar uma forma de libertação normal como a buprenorfina sublingual ou a morfina.

Conversão de morfina oral em buprenorfina transdérmica

Partindo da relação de potência de 100:1, multiplica-se a dose de morfina diária em mg por 10, obtendo-se assim a dose de 24 horas em μg de buprenorfina. Depois divide-se a dose obtida por 24 para obter a dose do adesivo em $\mu\text{g}/\text{h}$. A razão de se multiplicar por 10 é a seguinte: para converter mg em μg teria de se multiplicar por 1000 e depois, como a diferença de potência é de 100:1, teria de se dividir por 100; ora multiplicar por 1000 e depois dividir por 100 é o mesmo que multiplicar por 10. Por exemplo, um doente a fazer 200 mg de morfina, para se converter para buprenorfina TD multiplica-se por 10 e obtém-se 2000 μg e dividindo por 24 obtém-se 83,3; a dose mais próxima é a de 70 $\mu\text{g}/\text{h}$ e seria essa que se deveria usar.

A regra apresentada no parágrafo anterior é a mais rigorosa, mas um outro modo mais prático de fazer a conversão é dividir a dose de morfina por 3 e usar o TD mais próximo. Usando a dose do exemplo acima, 200 mg a dividir por 3 dá 66,6 e o mais próximo é também 70 $\mu\text{g}/\text{h}$.

Efeitos indesejáveis

As dos opióides com algumas diferenças (ver efeitos indesejáveis dos opióides, a publicar em breve)

Os efeitos indesejáveis no local onde o adesivo é colado são eritema e prurido. São geralmente ligeiros e tendem a diminuir com o tempo [1].

Insuficiência renal

A buprenorfina é excretada em 80% a 90% pelo sistema biliar e entra em recirculação entero-hepática. A sua eliminação não é afectada pela disfunção renal, pelo que podem ser administradas doses normais nos doentes com disfunção renal, nomeadamente nos que fazem hemodiálise [2]. Não é dialisável pelo que nos doentes submetidos a esta técnica não há alteração da sua acção, mantendo-se o nível estável. Pode também ser com segurança administrada nos idosos, nos quais a disfunção renal é comum.

Insuficiência hepática

Na insuficiência hepática ligeira a moderada não é necessário alterar as doses, mas na grave é prudente usar doses iniciais mais baixas e titular a dose com cuidado. O seu metabolismo é afectado pelos fármacos que influenciam a CYP3A4, embora parece que geralmente não é clinicamente significativa. No entanto, é necessário ter cuidado quando a buprenorfina é administrada simultaneamente com inibidores da monoamina oxidase ou outros fármacos que afectem a CYP3A4. Como há benzodiazepinas que também são metabolizadas pela CYP3A4 pode haver uma depressão excessiva do SNC em doentes com disfunção hepática, embora a sua relevância clínica seja pouco clara. No entanto, foram registadas mortes em pessoas que abusavam de opióides com a associação de buprenorfina e benzodiazepinas [2].

Referências

1. Sittl R. Transdermal buprenorphine in cancer pain and palliative care. *Palliat Med* 2006;20:s25-s30.

2. Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2009;13:219-230.
3. Johnson RE, Fudala PJ, Payne R. Buprenorphine: considerations for pain management. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:297-326.
4. Falcon E, Browne CA, Leon RM, Fleites VC, et al. Antidepressant-like effects of buprenorphine are mediated by kappa opioid receptors. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41:2344–2351.