

Fentanilo transdérmico no tratamento da dor crónica

Classe: Opióide para dor moderada a intensa.

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

Contra-indicações: Não há contra-indicações absolutas, mas não deve ser usado em doentes não expostos anteriormente a opióides.

Farmacologia

É um opióide sintético. É cerca de 100 vezes mais potente do que a morfina oral.

Existe na forma transdérmica (TD) como uma unidade rectangular transparente que se cola à pele. A formulação é bem tolerada embora possam ocorrer reacções cutâneas menores. Não há metabolismo significativo cutâneo do fentanilo, de modo que 92% da dose atinge a circulação sistémica como fentanilo inalterado. A sua absorção é essencialmente a mesma no tórax, abdómen e coxas. A quantidade libertada e as concentrações séricas atingidas são proporcionais à superfície. As áreas da pele devem ser rodadas em cada aplicação. Não deve ser aplicado em áreas de pele lesada nem em áreas com pêlos. Se não houver alternativa, as áreas peludas não devem ser 'barbeadas', sendo preferível cortar os pêlos com uma tesoura. Em alguns doentes é necessário aplicar um adesivo por cima para melhorar a aderência.

A pele absorve fentanilo, formando-se um depósito nas camadas superficiais. Após a difusão através da pele o fármaco fica disponível para a circulação sistémica. O fentanilo demora cerca de 2 horas a ser detectado no sangue e 8 a 16 a atingir o seu efeito clínico máximo; há grande variabilidade nestes tempos [1]. Após a remoção do fentanilo há um declínio gradual da concentração para 50% em 16 horas.

A via principal da metabolização do fentanilo é a N-desalquilação pela CYP3A4 para norfentanilo e hidroxifentanilo [2]. Estes metabolitos são considerados inactivos. A actividade do CYP3A4 é inibida pelos macrólidos (claritromicina e eritromicina) e por antifúngicos (cetoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol). O uso destes inibidores prolonga a eliminação e a duração de acção do fentanilo [2]. Ao contrário, o uso de anti-retrovirais e a rifampicina aceleram o metabolismo do fentanilo [2]. O fentanilo é predominantemente excretado pelo rim.

O fentanilo liga-se fortemente às proteínas plasmáticas e é pouco solúvel em água. Tem um grande volume de distribuição. Por estes motivos não é dialisável. Como os seus metabolitos são inactivos, pode ser administrado em doentes com insuficiência renal sem problemas. No entanto, já foram descritos casos de sedação prolongada em doentes críticos [2].

Uso, doses e vias de administração

O fentanilo transdérmico existe nas doses de 12, 25, 50, 75 e 100 µg/h. Devido ao atraso no início da analgesia, esta forma não deve ser empregue na determinação da dose terapêutica. É preferível iniciar o tratamento com morfina oral ou parenteral fazendo depois a conversão como se indica em baixo. É necessário manter a dose de morfina que se vinha administrando durante 12 a 24 horas na primeira aplicação devido ao atraso no início da acção do fentanilo. Na maioria dos estudos o fentanilo é mudado a cada 72 horas, mas alguns doentes necessitam de mudanças mais frequentes que podem chegar a cada 48 horas (quadro 1). Deve prescrever-se morfina de libertação normal, oral ou SC, ou fentanilo sublingual para a dor irruptiva.

Quadro 1. Fentanilo TD

- mais útil para os doentes que não podem deglutir ou absorver opióides por via oral
 - doentes com problemas de adesão ao tratamento
 - obstipação intensa provocada pelos opióides
 - dor estável
 - duração de acção 72 h (em alguns casos 48 h)
 - pico de concentração depois das 12 horas
 - absorção acelerada pela febre ou calor externo
 - doses extra: opióide de libertação normal ou fentanilo sublingual
-

O fentanilo TD existe em duas formas, a matriz e o reservatório. Na forma reservatório o fármaco está contido entre uma camada impermeável e uma membrana microporosa que controla a velocidade da libertação do fármaco; por isso, ao cortar-se o penso a dose total fica imediatamente disponível, pelo que não se deve fazê-lo [3]. No sistema matriz o fármaco está uniformemente distribuído no adesivo, sendo o fármaco disponível directamente proporcional à área do adesivo; neste caso, é possível cortar o adesivo, mas é sempre preferível não o fazer e prescrever a dose necessária com o sistema TD intacto [3].

É importante avisar os doentes de que a absorção do fármaco depende da circulação ao nível da pele e que o calor aumenta a absorção do fármaco, por vezes para níveis tóxicos. Por isso, o uso de compressas aquecidas, aquecedores, sauna, etc. deve ser evitado [4].

Outra questão é a do risco dos adesivos usados, porque vários estudos mostraram que ao fim do uso durante o período de 3 dias, restam no adesivo ainda 30% a 50% do fármaco. Portanto, a remoção do adesivo deve fazer-se de modo a evitar uma exposição inadvertida. Há muitas vezes a tendência de não ver o sistema TD como um medicamento e não o tratar como tal. Há casos descritos de crianças que morreram por terem metido à boca um adesivo de fentanilo usado [4]

Conversão de morfina oral em fentanilo transdérmico

Partindo da relação de potência de 100:1, multiplica-se a dose de morfina diária em mg por 10, obtendo-se assim a dose de 24 horas em μg de fentanilo. Depois divide-se a dose obtida por 24 para obter a dose do adesivo em $\mu\text{g}/\text{h}$. 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 fentanilo TD multiplica-se por 10 e obtém-se 2000 μg e dividindo por 24 obtém-se 83,3; o adesivo com a dose mais próxima é a de 75 $\mu\text{g}/\text{h}$ e seria essa que se deveria usar. Resumindo as contas, na verdade basta dividir a dose de morfina por 2,4 para se obter a dose de fentanilo TD ($200:2,4=83,3$).

Efeitos indesejáveis

Os dos opióides (ver efeitos indesejáveis dos opióides, a publicar em breve).

Foi descrito um caso de bradicardia associada ao início do tratamento com fentanilo TD num doente que fazia anteriormente hidromorfona SC. Há descrições de bradicardia associada a outros opióides em anestesia. O mecanismo que induz a bradicardia não é claro, mas com base em experiências em animais, crê-se que o fentanilo causa bradicardia através dos receptores μ que suprimem a neurotransmissão GABAérgica para os neurónios eferentes vagais do núcleo ambíguo [5]. A bradicardia pode aparecer sem outros sinais de toxicidade.

Referências

1. Zech DFJ, Lehmann KA, Grond S. A new treatment option for chronic cancer pain. Eur J Palliative Care 1994;1:26-30.
2. Prommer E. The role of fentanyl in cancer-related pain. J Palliat Med 2009;12:947-954.
3. Institute for Safe Medication Practices. The danger with cutting medication patches. Pharmacy today 2013;19:88.
4. Paparella SF. A serious threat to patient safety: the unintended misuse of fentanyl patches. J Emerg Nurs 2013;39:245-247.
5. Hawley P. Case report of severe bradycardia due to transdermal fentanyl. Palliat Med 2012;27: 793 –795.