

Tratamento da dor em doentes com insuficiência hepática crónica

Introdução

Nos doentes com insuficiência hepática os analgésicos podem causar efeitos indesejáveis, por vezes graves. Quanto mais grave for a insuficiência hepática maiores serão as alterações no metabolismo dos fármacos. A eficiência da remoção dos fármacos pelo fígado está relacionada com o fluxo sanguíneo hepático, a capacidade das enzimas hepáticas e a ligação às proteínas plasmáticas [1]. Nos doentes com cirrose há ainda a formação de *shunts* porto-sistémicos através dos quais os fármacos podem ser desviados da eliminação hepática.

Muitos dos fármacos usados no tratamento da dor são em grande parte metabolizados no fígado, mesmo os de venda livre. Ao contrário do que acontece na insuficiência renal, na insuficiência hepática não há nenhum marcador da depuração hepática que nos oriente na determinação da dose dos fármacos [1].

Os três mecanismos principais para o metabolismo dos fármacos são: a oxidação, redução ou hidrólise pelo sistema enzimático do citocromo P450 (CYP); conjugação para ácido glucurónico, sulfato, acetato, glicina, glutathiona ou grupo metilo; excreção biliar e eliminação [1]. O metabolismo dos fármacos depende da função hepática e renal. Os fármacos que sofrem extração hepática alta, como a morfina, têm uma biodisponibilidade baixa nas pessoas sem insuficiência hepática e alta nas pessoas com insuficiência hepática, dependendo da gravidade desta. Nos doentes com extração hepática baixa, como a metadona, a biodisponibilidade não é muito alterada, mas a depuração hepática sim [1]. Na insuficiência hepática os níveis das proteínas, incluindo a albumina, estão baixos e os fármacos que se ligam fortemente a estas têm os seus níveis de fármaco livre aumentados com o conseqüente aumento dos efeitos indesejáveis e da toxicidade. Nos doentes com colestase grave, a depuração dos fármacos com eliminação biliar alta, como a buprenorfina, pode estar comprometida.

Os fármacos com uma eliminação renal predominante podem necessitar de ajustes nos doentes com insuficiência hepática. Os doentes com insuficiência hepática têm muitas vezes alteração da função renal, mesmo quando a creatinina é normal, devido à má nutrição e à reduzida massa muscular que resulta numa produção reduzida de creatinina. Portanto, a depuração da creatinina deve ser calculada usando a equação de Cockcroft e Gault. No entanto, a depuração da creatinina tende a sobrestimar a taxa de filtração glomerular nos doentes com cirrose, pelo que a dose pode ter de ser reduzida [1].

Paracetamol

A maioria dos casos de hepatotoxicidade devidas ao paracetamol resultam de sobredosagem, mas em certas circunstâncias pode ocorrer em doses terapêuticas. O metabolismo do paracetamol em doses terapêuticas (até 4 g por dia) faz-se no fígado, em 95% por glucuronidação (principalmente) e por sulfatação e em 5% via CYP450 (sobretudo CYP2E1) para o metabolito tóxico N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI). O NAPQI é depois inactivado por conjugação com a glutathione para metabolitos não tóxicos excretados na urina [2]. Em doses altas a capacidade das vias da glucuronidação e da sulfatação é excedida e o metabolismo faz-se mais pela via das enzimas da CYP450 produzindo mais o metabolito tóxico NAPQI, de modo que a capacidade de inactivação pela glutathione pode ser excedida produzindo toxicidade hepática. A exposição crónica ao álcool resulta no aumento da actividade da CYP450 e na redução do conteúdo hepático de glutathione, aumentando assim a susceptibilidade à toxicidade do paracetamol [2]. O jejum e a má-nutrição levam a alterações do metabolismo do paracetamol diminuindo também o metabolismo via glucuronidação e sulfatação, aumentando o metabolismo via CYP450 e diminuindo os níveis hepáticos de glutathione. A ingestão deficiente de nutrientes e a má-nutrição estão muitas vezes associados ao consumo desregrado de álcool e pode ser um factor mais importante do que o consumo de álcool, porque provoca maiores alterações no

metabolismo do paracetamol [2]. As mulheres também parecem ter um risco maior de toxicidade pelo paracetamol porque têm uma taxa menor de glucuronidação do que os homens [2].

Os estudos não mostram uma clara associação da toxicidade do paracetamol com a doença hepática, nem com a ingestão de álcool, mas é mais claramente associada ao jejum. No entanto, nas situações de insuficiência hepática grave, ingestão pesada crónica de álcool e, sobretudo, de anorexia com ingestão reduzida de alimentos não deve ser excedida a dose de 4 g por dia ou deve mesmo ser reduzida no uso prolongado para 2 a 3 g por dia, mas no uso durante um curto número de dias não é necessário reduzir a dose.

Anti-inflamatórios não esteróides

Anti-inflamatórios não esteróides (AINE) são extensamente metabolizados pelas enzimas CYP e a maioria liga-se às proteínas plasmáticas (geralmente > 95%), geralmente à albumina. Na insuficiência hepática há uma actividade diminuída da CYP e uma produção reduzida de proteínas e, assim, o nível sérico dos AINE está elevado. Os AINE inibem a síntese de prostaglandinas diminuindo o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular. Por sua vez, a formação de *shunts* porto-sistémicos leva a uma descida da tensão arterial o que activa o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o sistema nervoso simpático e a libertação não-osmótica de hormona antidiurética para restaurar a tensão arterial. Tudo isto provoca retenção de água e sódio que, se prolongada, leva à formação ou agravamento de edemas e ascite e à síndrome hépato-renal [3].

A inibição da actividade da ciclo-oxigenase além de diminuir a síntese das prostaglandinas, também inibe a síntese de tromboxano A₂ nas plaquetas, aumentando o risco de hemorragia, já aumentado pela irritação gastrointestinal, ulceração e perfuração associado aos AINE. Além disso, a insuficiência hepática crónica associa-se a trombocitopenia, diminuição da síntese de factores da coagulação e hipertensão portal com varizes esofágicas que também aumentam o risco de hemorragia.

Por todas as razões indicadas os AINE devem ser evitados na insuficiência hepática.

Opióides

O fígado é o local principal de metabolismo da maioria dos opióides. As vias metabólicas principais são a oxidação pelo sistema CYP (CYP2D6 e CYP3A4) ou glucuronidação. As duas vias podem estar alteradas na insuficiência hepática grave, sobretudo a CYP [1]. O sistema CYP pode também ser afectado pela má-nutrição, frequente nos doentes com insuficiência hepática crónica.

Tramadol

O tramadol é metabolizado no fígado, primeiro através do sistema enzimático do citocromo P450 pela isoenzima CYP2D6 e depois sobretudo por conjugação [4]. Nos doentes com cirrose hepática avançada, ou insuficiência hepática de outra causa, há uma diminuição do metabolismo do tramadol com uma semi-vida de eliminação 2,5 vezes mais longa [5]. Nestes doentes pode ser necessário diminuir a dose e aumentar o intervalo entre elas [6], ou evitar o seu uso se possível. O risco de efeitos laterais está aumentado e deve ser dada atenção especial ao risco da síndrome da serotonina e de convulsões.

Morfina

A morfina é metabolizada sobretudo no fígado por glucuronidação e este processo é afectado pela insuficiência hepática e a sua biodisponibilidade pode aumentar até 200% [7]. Para este aumento contribui sobretudo o shunt porto-cava, com o aumento dos níveis plasmáticos e possível acumulação. Nesta situação, a morfina deve ser administrada com mais prudência titulando prudentemente a dose, de preferência com formas de libertação normal, usando intervalos maiores do que os habituais e com aumentos de dose mais lentos.

Hidromorfona

É extensamente metabolizada no fígado sobretudo por glucuronidação. Em Portugal só existe na forma de libertação modificada que, pelo menos nas formas mais graves de insuficiência hepática, não é aconselhável.

Oxicodona

A oxicodona é metabolizada no fígado por glucuronidação. Na insuficiência hepática a sua biodisponibilidade está muito aumentada, pelo que se deve iniciar o tratamento com doses mais baixas 30% a 50% do que as habituais [8].

Metadona

A metadona é metabolizada pelas enzimas do citocromo P450, primariamente pela CYP3A4 e em menor extensão pelo CYP2D6, mas também por outras. Nos doentes com cirrose grave ou outra doença hepática estável não é necessário reduzir a dose. Os doentes com hepatite C parece necessitarem de doses significativamente mais altas do que os não infectados, possivelmente devido à indução das enzimas CYP [9].

No entanto, na insuficiência hepática grave é necessária prudência no seu uso.

Buprenorfina

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 aparentemente não seja, no geral, 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 [10].

Fentanilo

A via principal da metabolização do fentanilo é a N-desalquilação pela CYP3A4 para metabolitos inactivos [11]. O fentanilo transdérmico não foi estudada adequadamente no tratamento dos doentes com insuficiência hepática, mas presume-se que a insuficiência hepática altera a permeabilidade da pele e a absorção de fármacos. Porém, a relevância disto não foi determinada [8]. A farmacocinética do fentanilo não é afectada na insuficiência hepática, mas pode provocar encefalopatia hepática.

Vários especialistas recomendam o fentanilo como o opióide adequado na insuficiência hepática, mas isso é um julgamento inteiramente empírico [8].

Tapentadol

A via principal de metabolização do tapentadol é a glucuronidação, mas uma parte é também metabolizada pela CYP2C9 e CYP2C19. Não tem metabolitos activos. Na insuficiência hepática ligeira a moderada pode-se usar o tapentadol com segurança, mas não se recomenda o seu uso na insuficiência hepática grave (Child–Pugh > 9) [12].

Adjuvantes

Os adjuvantes ou co-analgésicos são usados como complemento aos analgésicos primários em algumas situações, sobretudo na dor neuropática em doenças benignas ou malignas. As classes de fármacos adjuvantes são múltiplas, mas aqui vou discutir apenas alguns dos fármacos antidepressivos e os anticonvulsivos, os mais utilizados.

Antidepressivos

A amitriptilina e a nortriptilina são metabolizadas pela CYP2D6. A sua farmacocinética depende do fluxo sanguíneo hepático e devem ser usados com cuidado em doentes com insuficiência hepática [13].

A duloxetina é metabolizada extensivamente pela CYP1A2 e pela CYP2D6. Não deve ser usada em doentes com alterações hepáticas [13].

A venlafaxina é metabolizada sobretudo pela CYP2D6. Não necessita de ajustamento de dose na insuficiência hepática ligeira, mas na insuficiência hepática moderada a dose deve ser reduzida [13].

Anticonvulsivos

A carbamazepina é metabolizada pela CYP3A. É contraindicada em doentes com insuficiência hepática [13].

A gabapentina e a pregabalina são eliminadas inalteradas por excreção renal, pelo que não necessitam de ajustamento na insuficiência hepática, embora necessitem de ajustamento na insuficiência renal, frequentemente associada à insuficiência hepática [13].

Conclusão

Os analgésicos a usar em doentes com insuficiência hepática crónica devem ser seleccionados cuidadosamente. Dos não opióides, os AINE não devem ser usados de todo, mas o paracetamol pode ser usado, embora se deva limitar a 2 a 3 g por dia. Os opióides podem ser usados com prudência começando com doses baixas e progredindo lentamente e, na insuficiência hepática grave podem causar encefalopatia. Segundo alguns autores, o fentanilo seria o opióide de eleição na insuficiência hepática. Dos adjuvantes, a gabapentina e a pregabalina são os mais seguros.

Referências

1. Chandok N, Watt KDS. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc* 2010;85:451-458.
2. Riordan SM, Williams R. Alcohol exposure and paracetamol-induced hepatotoxicity. *Addict Biol* 2002; 7:191- 206.
3. Imani F, Motavaf M, Safari S, Alavian SM. The therapeutic use of analgesics in patients with liver cirrhosis: a literature review and evidence-based recommendations. *Hepat Mon.* 2014 October; 14(10): e23539

4. Leppert W. CYP2D6 in the metabolism of opioids for mild to moderate pain. *Pharmacology* 2011;87:274-285.
5. Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacol Rep* 2009;61:978-992.
6. Shipton EA. Tramadol – present and future. *Anaesth Intensive Care* 2000;363-374.
7. Hanna M. The effects of liver impairment on opioids used to relieve pain in cancer patients. *Palliat Med* 2011;25:604-605.
8. Soleimanpour H, Safari S, Nia KS, Sanaie S, Alavian SM. Opioid drugs in patients with liver disease: a systematic review. *Hepat Mon.* 2016 April; 16(4):e32636.
9. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:1153-1193.
10. Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2009;13:219-230.
11. Prommer E. The role of fentanyl in cancer-related pain. *J Palliat Med* 2009;12:947-954.
12. Vadivelu N, Huang Y, Mirante B, et al. Patient considerations in the use of tapentadol for moderate to severe pain. *Drug Healthc Patient Saf* 2013;5.
13. Haanpää ML, Gourlay GK, Kent JL, et al. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities. *Mayo Clin Proc* 2010;83(3)(suppl):S15-S25.