

Oxicodona

Introdução

A oxicodona é um opióide semi-sintético que foi sintetizado a partir da tebaína pela primeira vez na Alemanha em 1917 [1]. É um opióide para dor moderada a intensa. É um agonista dos receptores μ , κ e δ [2]. A oxicodona e a morfina parecem ser equipotentes quando administrados por via EV, mas a morfina é 10 vezes mais potente do que a oxicodona por via epidural. Por via oral é cerca de 1,5 a 2 vezes mais potente do que a morfina. Após uma administração oral de uma forma de libertação normal o pico atinge-se aproximadamente em 1 hora e uma duração de acção de cerca de 4 horas [3].

Revelou-se eficaz no tratamento de vários tipos de dor não oncológica, como osteoartrite, dor lombar crónica, neuropatia dolorosa diabética e nevralgia pós-herpética [2]. Uma revisão Cochrane recente concluiu que na dor oncológica dos adultos a oxicodona ou a morfina podem ser usadas como opióides orais de primeira linha [4].

Farmacologia

A oxicodona é relativamente bem absorvida por via oral. A absorção não é significativamente alterada pela comida, mas com uma refeição com alto teor de gordura, o pico de concentração plasmática aumenta para 120%. Após a administração oral de uma forma de libertação normal o alívio da dor ocorre dentro de 15 minutos e tem um pico em cerca de 1 hora. A biodisponibilidade é de 60 a 87% [3].

A forma de libertação modificada tem uma fase de absorção rápida que contribui para 38% da dose disponível, seguida de uma fase de absorção lenta que contribui para 62% da dose disponível [3]. Isto faz com que combine um início de acção rápida com um pico de acção

analgésica em cerca de 1 hora, embora o pico de concentração plasmática não se atinja antes de 2 a 3 horas. com uma semi-vida que permite uma administração com intervalos de 8 a 12 h.

A oxicodona liga-se em 45% às proteínas plasmáticas, sobretudo à albumina, e é extensamente distribuída nos tecidos. Tem uma lipossolubilidade relativamente baixa, pelo que não é apropriada para administração sublingual. É extensamente metabolizada no fígado por N-desmetilação pela CYP3A4 para noroxicodona, que é o metabolito predominante, mas não é activo, e por O-desmetilação pela CYP2D6 para oximorfona, que constitui apenas 10% dos metabolitos, mas é activo e cerca de 10 vezes mais potente que a morfina quando administrado parentericamente [3]. A questão da importância da via da CYP2D6 na farmacodinâmica da oxicodona tem sido discutida do ponto de vista da possível influência negativa que os inibidores dessa isoenzima e os maus metabolizadores teriam na sua acção. No entanto, parece não ser clinicamente relevante [3], até porque o contributo da oximorfona para a acção do fármaco não parece ser importante. Conclui-se que o efeito analgésico provém da própria oxicodona.

O potencial de abuso da oxicodona é semelhante ao da morfina [3].

Insuficiência hepática

A depuração da oxicodona pode estar diminuída em doentes com insuficiência hepática. Nos doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada o pico da concentração plasmática de oxicodona está 50% aumentado e a semivida prolongada por cerca de 2,3 horas [3].

As mulheres depuram a oxicodona 25% mais lentamente do que os homens. A depuração da oxicodona é menor nas mulheres idosas, seguidas pelas mulheres jovens, pelos homens idosos e pelos homens jovens [3].

Insuficiência renal

Até 19% da oxycodona é eliminada inalterada na urina. Na insuficiência renal a semivida de eliminação está aumentada, com grandes variações individuais, pelo que deve ser usada com cuidado na insuficiência renal grave.

Uso da oxycodona

Em Portugal existe na forma de comprimidos de libertação modificada nas doses de 5,10, 20, 40 e 80 mg. Os cuidados na administração desta forma são semelhantes às indicadas para os comprimidos de morfina de libertação modificada.

A dose recomendada para os doentes que nunca fizeram opióides é de 10 mg a cada 12 horas. O pico de alívio da dor ocorre cerca de 1 hora após a administração e dura 12 horas. O aumento de doses não se deve fazer com intervalos inferiores a 48 horas. Como não há formas de libertação normal em Portugal, os resgates devem fazer-se com outros opióides, como a morfina ou o fentanilo.

A relação de equivalência de doses entre a oxycodona oral e a morfina oral é de cerca de 1,5 a 2 para 1, o que é explicado parcialmente pela diferença de biodisponibilidade entre os dois fármacos quando administrados por esta via.

Efeitos indesejáveis

São os dos opióides em geral.

Combinação de oxycodona e naloxona

Os opióides causam vários efeitos indesejáveis, mas com o uso continuado muitos deles desaparecem devido à tolerância. No entanto, a obstipação muitas vezes permanece e pode ter um impacto importante na qualidade de vida. Geralmente, quando se inicia o tratamento com um

opióide, inicia-se também um laxante. Nos casos mais difíceis pode usar-se um antagonista dos opióides como a metilnaltrexona que não atravessa a barreira hemato-encefálica, pelo que não antagoniza o efeito analgésico. A naloxona, quando administrada por via oral tem uma biodisponibilidade sistémica < 2%, devido ao metabolismo de primeira passagem, não tendo assim impacto significativo na analgesia, e antagoniza os receptores opióides periféricos [5].

Vários estudos randomizados mostraram que a combinação oxicodona/naloxona tem a mesma eficácia analgésico e a mesma segurança da oxicodona. Esses efeitos benéficos mantêm-se a longo prazo [5].

Existe uma formulação oral que combina oxicodona de libertação modificada com naloxona, na relação de 2:1, oxicodona:naloxona, nas doses de 5/2,5 mg, 10/5 mg e 20/10 mg. O objectivo desta formulação é contrariar a obstipação induzida pelo opióide. Como a baixa biodisponibilidade resulta do metabolismo de primeira passagem da naloxona está dependente da função hepática, o que significa que é preciso cuidado quando há qualquer nível insuficiência hepática [6]. O efeito da naloxona, no entanto, parece ser relativamente pequeno, nestas formulações e, como a obstipação é geralmente multifactorial, a combinação oxicodona:naloxona provavelmente aumentará o efeito dos analgésicos em vez de os substituir. Como esta combinação é mais cara do que a oxicodona isolada e do que a morfina associadas a laxantes, deve-se reservar para casos de obstipação que não se consegue controlar com os laxantes.

Nos doentes que nunca fizeram opióides a dose inicial é de 5/2,5 mg de 12/12 horas e, se o doente passou a este fármaco por não ter respondido ao tratamento com um opióide para dor ligeira a moderada, pode iniciar-se com 10/5 mg de 12/12 horas. Recomenda-se que a dose máxima diária seja de 40/20 mg de 12/12 horas [6].

Referências

1. Ruan X, Mancuso KF, Kaye AD. Revisiting oxycodone analgesia: a review and hypothesis. *Anesthesiol Clin* 2017;35:e163-e174.
2. Deeks ED, Lyseng-Williamson KA. Oxycodone prolonged release: a guide to its use in the EU. *Drugs Ther Perspect* 2016;32:363–368.
3. Lugo RA, Kern SE. The pharmacokinetics of oxycodone. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2004;18:17-30.
4. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, Bromham N, Hilgart JS. Oxycodone for cancer-related pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 8. Art. No.: CD003870.
5. Morlion B, Clemens KE, Dunlop W. Quality of life and healthcare resource in patients receiving opioids for chronic pain: a review of the place of oxycodone/naloxone. *Clin Drug Investig* 2015;35:1–11.
6. Leppert W. Role of oxycodone and oxycodone/naloxone in cancer pain management. *Pharmacol Rep.* 2010;62:578-591.