

## Tapentadol

### Introdução

O tapentadol é um analgésico de acção central cujo efeito é atribuído ao agonismo para o receptor opióide  $\mu$  e à inibição da recaptção da norepinefrina. Este duplo mecanismo de acção parece provocar um efeito poupador de opióide que pode explicar a menor incidência de efeitos indesejáveis a nível do SNC e gastrointestinal relativamente aos agonistas puros do receptor  $\mu$  [1].

O tapentadol foi aprovado para o tratamento da dor moderada a intensa em adultos num espectro alargado de patologias dolorosas agudas e crónicas.

Em Portugal o tapentadol existe numa forma em comprimidos de libertação modificada nas doses de 50, 100, 150, 200 e 250 mg. A dose inicial recomendada é de 50 mg de 12 em 12 horas nos doentes que não faziam antes opióides, mas nos que já tomavam opióides pode ser necessário iniciar o tratamento com doses mais altas. A dose máxima recomendada é de 500 mg por dia [2].

### Farmacologia

O tapentadol é um analgésico sintético de acção central que actua como um agonista dos receptores  $\mu$  (MOR) presentes no sistema nervoso central (é também agonista dos receptores  $\delta$  e  $\kappa$ ) e como inibidor da recaptção da noradrenalina, que está envolvida nas vias descendentes de modulação da dor, e inibidor fraco da recaptção da serotonina. Esta combinação de mecanismos que produzem efeitos aditivos ou sinérgicos resulta numa potência analgésica semelhante à dos opióides mais potentes, mas sem os seus efeitos indesejáveis [3]. O tapentadol tem 18 vezes menos afinidade para o MOR do que a morfina, mas a analgesia que

fornece é apenas cerca de 2,5 vezes menos potente do que a morfina (ex., 100 mg de tapentadol equivalem a 40 mg de morfina) [4].

O tapentadol não tem metabolitos activos. A biodisponibilidade do tapentadol é de 32% por via oral, não sendo afectada pelo pH gástrico, pela motilidade gastrointestinal nem pela comida. É extensamente distribuída no corpo e não requer qualquer mecanismo de activação. O enantiómero R-R atravessa facilmente a barreira hematoencefálica, pelo que produz um início de acção rápido [3]. O fármaco sofre metabolismo extenso na primeira passagem pelo fígado. O metabolismo faz-se primariamente por glucuronidação mediada pelas UGT1A9 e UGT2B7 [5]. Parece haver alguma interacção com enzima CYP, especialmente CYP2D6, mas é uma interacção fraca. Só 3% é excretada inalterada na urina. O tapentadol e os seus metabolitos (99%) são excretados por via renal [3]. O pico de concentração plasmática é atingido em 1,25 a 1,5 horas, a semivida é de 24 horas e liga-se às proteínas plasmáticas em 20% [5].

### **Efeitos indesejáveis**

Os efeitos indesejáveis são comuns aos dos outros opióides. Os mais frequentes são náuseas e vómitos e tonturas, cefaleias e sonolência. As convulsões, a hipersensibilidade e a perturbação do esvaziamento gástrico foram comunicadas raramente [3]. Tem sido comparado com a oxicodona em vários estudos que revelaram menos efeitos indesejáveis a nível gastrintestinal, como náuseas, vómitos e obstipação, e prurido [4].

### **Interacções**

Uma vantagem do tapentadol é a sua interacção limitada com o sistema CYP450 o que reduz o efeito dos fármacos que são predominantemente metabolizados por essa via. No entanto, os fármacos como os antidepressivos tricíclicos, as fenotiazinas e a ranitidina que inibem a glucuronidação podem potenciar o efeito do tapentadol, enquanto fármacos que induzem a

glucuronidação como a carbamazepina, o fenobarbital, a fenitoína e a rifampicina podem diminuir o seu efeito [5].

Todos os fármacos, como o álcool e drogas ilícitas, depressores dos SNC, em combinação com o tapentadol, podem provocar depressão do SNC, depressão respiratória e hipotensão. Com fármacos serotoninérgicos, como os inibidores selectivos da recaptção da serotonina, inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina, antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO (deve haver um intervalo de 14 dias) e triptanos pode ocorrer uma síndrome da serotonina [3]. A trituração das formas de libertação modificada provoca libertação imediata do fármaco que pode resultar em toxicidade perigosa [4]. Não deve ser usada com álcool também por aumentar a libertação das formas de libertação modificada [4].

O tapentadol não deve ser usado na insuficiência hepática ou renal graves [5].

### **Eficácia analgésica**

O tapentadol de libertação modificada (a única forma que existe em Portugal) está indicada no tratamento da dor crónica moderada a intensa para os doentes com mais de 18 anos [4]. Em ensaios clínicos mostrou-se seguro e eficaz em doentes com dor neuropática, somática e mista [4]. O tapentadol parece ser eficaz na dor oncológica, nomeadamente na dor associada às doenças hematológicas malignas e à dor resultante do tratamento, como a devida a mucosite e a neuropatias dolorosas induzidas pela quimioterapia [6]. Uma revisão Cochrane concluiu que o alívio da dor e os efeitos indesejáveis eram comparáveis entre o tapentadol e a morfina e a oxicodona [7].

O tapentadol parece ser eficaz também em dores não oncológicas, nomeadamente na dor a nível da coluna [8], na osteoartrite e na dor dentária [5].

## Referências

1. Zannikos PN, Smit JW, Stahlberg HJ, Wenge B, Hillewaert VM, Etropolski MS. Pharmacokinetic evaluation of tapentadol extended-release tablets in healthy subjects. *J Opioid Manage* 2013;9:291-300.
2. Baron R, Eberhart L, Kern KU, Regner S, Rolke R, Simanski C, Tölle T. Tapentadol prolonged release for chronic pain: a review of clinical trials and 5 years of routine clinical practice data. *Pain Pract.* 2017;17:678-700.
3. Jain D, Basniwal PK. Tapentadol, a novel analgesic: review of recent trends in synthesis, related substances, analytical methods, pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Bull Fac Pharm (Cairo Univ)* 2013;51, 283–289.
4. Vadivelu N, Huang, Mirante B, Jacoby M, Braveman FR, Hines RL, Sinatra R. Patient considerations in the use of tapentadol for moderate to severe pain. *Drug Healthc Patient Saf* 2013;5.
5. Prommer EE. Tapentadol: an initial analysis. *J Opioid Manage* 2010;6:223-226.
6. Kress HG, Coluzzi F. Tapentadol in the management of cancer pain: current evidence and future perspectives. *J Pain Res* 2019;12:1553–1560.
7. Wiffen PJ, Derry S, Naessens K, Bell RF. Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;9:CD011460.
8. Coluzzi F, Polati E, Freo U, Grilli M. Tapentadol: an effective option for the treatment of back pain. *J Pain Res* 2019;12 1521–1528.