

## Combinação de opióides no controlo da dor

### Introdução

Os opióides exercem as suas acções através dos receptores opióides. No controlo da dor, a maioria exerce a sua acção analgésica através do receptor  $\mu$  e alguns também através do receptor  $\kappa$ . Foram desenvolvidos muitos opióides selectivos para o  $\mu$ , de que o protótipo é a morfina.

Originalmente pensou-se que eram um grupo de fármacos farmacologicamente homogéneos, mas no seu efeito mostraram diferenças clínicas, como na potência, eficácia e efeitos indesejáveis que são variáveis, de modo imprevisível, em diferentes doentes. A sua tolerância cruzada é incompleta quando se muda de um opióide para outro. Assim, levanta-se a questão de se haverá alguma racionalidade para combinar opióides para melhorar o controlo da dor [1].

A questão da tolerância ilustra bem as diferenças entre opióides  $\mu$ . Quando se substitui um opióide por outro, não se usa a dose equianalgésica que se poderia usar em pessoas sem prévia exposição a opióides. Em geral, se a dor estava controlada, usa-se uma dose 25% a 50% mais baixa, e mais ainda no caso da metadona, sobretudo quando se estavam a usar doses altas de morfina, para evitar uma sobredosagem. Portanto, mesmo a tolerância cruzada não é sempre do mesmo nível.

### Combinação de opióides em estudos pré-clínicos

Em estudos em ratos verificou-se que a metadona combinada com a oxiconona, oximorfona, fentanilo, alfentanilo e petidina produzia um efeito aditivo, isto um efeito equivalente à soma do efeito dos 2 fármacos. Contudo, a metadona combinada com a morfina, morfina-6-glucoronídeo, codeína e heroína provocaram um efeito sinérgico, isto é, maior do que a soma dos efeitos dos 2 fármacos [1].

Verificou-se que a morfina combinada com a maioria dos outros opióides produzia efeitos aditivos, mas quando combinada com metadona produzia efeitos sinérgicos [1]. Verificou-se também que o efeito não era sinérgico quanto a outros efeitos, como a acção inibitória no trânsito intestinal. Estes resultados sugerem que a administração combinada de opióides pode ter um efeito sinérgico na analgesia sem aumento dos efeitos indesejáveis.

### **Combinação de opióides na prática clínica**

O método proposto pela Organização Mundial de Saúde, a escada analgésica, propunha um método simples, baseado num pequeno número de fármacos relativamente baratos, que pudessem ser usados em todo o lado [2]. A combinação de opióides não fazia parte desse conceito. No entanto, a combinação de opióides é comum na prática clínica. Por exemplo, combinar um fármaco transdérmico, como o fentanilo ou a buprenorfina, com um fármaco de libertação normal para a dor irruptiva como a morfina é comum.

No exemplo do parágrafo anterior, é facilmente compreensível que um opióide de libertação modificada, com um início de acção longo não seja adequado para tratar a dor irruptiva que requer uma acção rápida. Mas a questão aqui é combinar doses regulares de 2 opióides o que é um assunto diferente, cujo fundamento foi já explicado atrás.

Numa revisão sistemática da combinação de opióides no tratamento da dor publicada em 2010 só foram encontrados 2 estudos que satisfaziam minimamente os critérios de inclusão, mas a sua qualidade não permitiu tirar conclusões seguras [3].

Há, no entanto, estudos retrospectivos, geralmente com poucos doentes, que sugerem que adicionar doses pequenas de metadona ao opióide de base melhora o controlo da dor e é bem tolerada [4,5,6], particularmente na dor intensa [5]. Um estudo recente realizado na Suécia revelou que a adição de doses baixas de metadona a um regime terapêutico em curso com um opióide, em doentes com dores de difícil controlo, é uma prática bem estabelecida, que parece

ser eficaz e segura [6]. Nos estudos referidos a dose máxima de metadona foi de cerca de 60 mg por dia num estudo [4], mas foi muito mais baixa noutros. A resposta não é imediata com uma mediana de 3 dias até uma resposta significativa [5]. Estes dados, não têm qualidade suficientes para provar a eficácia ou a segurança da metadona quando adicionada aos opióides que estavam em curso, mas nos casos de controlo difícil, se não houver contra-indicação, como prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, poderá tentar-se o seu uso.

A combinação de oxycodona com morfina foi estudada em ratos com resultados não coincidentes. Os estudos mostram que o efeito da combinação é sinérgico ou apenas aditivo [7]. Em humanos não se demonstrou um efeito sinérgico da combinação [7,8], embora a metodologia usada possa ser criticável [8].

Têm sido estudadas outras combinações em estudos em animais que não se traduziram ainda em dados em humanos. Os estudos em humanos são muito difíceis devido ao grande número de variáveis que podem influenciar os resultados.

Em resumo, quanto à combinação de opióides, apenas existem alguns dados que sugerem um efeito positivo da combinação de morfina com doses baixas de metadona.

## Referências

1. Pasternak GW: Preclinical pharmacology and opioid combinations. *Pain Med* 2012;13(Suppl 1):S4–S11.
2. World Health Organization. *Cancer pain relief with a guide to opioid availability*. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1996.
3. Fallon MT, Laird BJA. A systematic review of combination step III opioid therapy in cancer pain: an EPCRC opioid guideline project. *Palliat Med* 2010;25:597–603.

4. Wallace E, Ridley J, Bryson J, et al.: Addition of methadone to another opioid in the management of moderate to severe cancer pain: A case series. *J Palliat Med* 2013;16:305–309.
5. Courtemanche F, Dao D, Gagne F, et al.: Methadone as a coanalgesic for palliative care cancer patients. *J Palliat Med* 2016;19:972–978.
6. Fürst P, Lundström S, Klepstad P, Strang P. The use of low-dose methadone as add-on to regular opioid therapy in cancer-related pain at end of life: a national Swedish survey in specialized palliative care. *J Palliat Med*. 2019 Aug 22. [Epub ahead of print].
7. Raffa RB, Pergolizzi JV, Segarnick DJ, Tallarida RJ. Oxycodone combinations for pain relief. *Drugs Today (Barc)*. 2010;46:379–398.
8. Davis MP. Evidence from basic research for opioid combinations. *Expert Opin Drug Discov* 2012;7:165-178