

Combinação fixa de opióides e não-opióides

Introdução

A escada analgésica da OMS preconiza que no segundo degrau se use um opióide para dor ligeira a moderada (também conhecidos como opióides fracos) com ou sem um não opióide [1]. A associação de um opióide desse tipo com um não opióide faz-se com muita frequência. Essa associação pode fazer-se usando os fármacos individualmente, mas existem também formas que associam os dois tipos de fármaco num mesmo comprimido. Uma das vantagens dessa associação é desde logo diminuir a número de comprimidos a tomar o que potencialmente melhoraria a adesão ao tratamento. A combinação de um opióide com um não opióide fornece dois fármacos com mecanismos de acção diferentes, podendo actuar sinergicamente e com doses individuais menores o que reduz os efeitos indesejáveis de cada um deles. Para a dor aguda o tempo de início e de duração de acção poderá ter importância se um tiver uma acção mais rápida e outro uma acção mais longa, permitindo com o mesmo comprimido uma acção rápida e duradoura [2].

Tramadol + Paracetamol

A combinação de tramadol e paracetamol (ver também os artigos sobre cada um dos fármacos neste blog) é uma das combinações fixas mais usadas, se não a mais usada em Portugal. Estudos efectuados desta combinação sugerem que pode ser eficaz na dor oncológica ligeira a moderada [3]. Também estudos em doenças não oncológicas sugerem bons resultados em vários tipos de dor, incluindo a dor pós-operatória, a dor lombar e a dor da osteoartrite [2]. Os estudos sugerem que esta combinação é mais bem tolerada do que doses equianalgésicas de outros analgésicos. Estudos realizados em vários países que compararam a combinação de tramadol/paracetamol com a combinação codeína/paracetamol, tramadol de libertação imediata e AINE, com ou sem agentes gastroprotectores, mostraram que a combinação fixa de

tramadol/paracetamol tem claras vantagens em termos de custos [2]. Os efeitos indesejáveis são também menores.

Existe em comprimidos de libertação normal nas doses de tramadol/paracetamol 37,5/325 mg e 75/650 mg. Há ainda em comprimidos efervescentes. As formas de libertação modificada foram suspensas do mercado da União Europeia pela Agência Europeia do Medicamento ao suspender todas as formas de paracetamol de libertação modificada porque as *overdoses* desta forma de paracetamol podem ser imprevisíveis na sua farmacocinética e de tratamento complexo [4].

As doses geralmente usadas na dor crónica vão de 37,5/325 mg de 8/8 horas (total 112,5/975 mg) a 75/650 mg de 6/6 horas (total 300/2600 mg). De notar que as doses máximas de cada um dos medicamentos são mais altas do que estas. No entanto, se estas doses não forem suficientes, será melhor passar a um opióide para dor moderada a intensa como a morfina em vez de aumentar a dose da combinação.

Codeína + Paracetamol

A codeína, metil-morfina, é metabolizada para morfina e morfina-6-glucoronido. A capacidade de metabolizar a codeína para os seus metabolitos activos varia geneticamente entre os indivíduos, sendo cerca de 10% dos caucasianos, 2% dos asiáticos e 1% dos árabes maus metabolizadores. Nestes indivíduos, a codeína é um analgésico relativamente ineficaz [5].

Alguns indivíduos são metabolizadores extensivos da codeína para morfina o que aumenta o risco de toxicidade em doses normais. Vários fármacos interferem com o metabolismo da codeína, aumentando a conversão para morfina, como a rifampicina e a dexametasona, ou reduzindo-a, como os inibidores da recaptção da serotonina [5]. A codeína tem cerca de 1/10 da potência da morfina. Embora seja um opióide do segundo degrau da escada analgésica,

actualmente não é geralmente usada para o tratamento da dor, mas é usada para o tratamento da tosse. A sua toxicidade é a da dos opióides em geral.

A lógica da combinação da codeína com o paracetamol é a já explicada na introdução da combinação de fármacos com diferentes mecanismos de acção. Essa combinação, nas doses normais não produz toxicidade significativa. A combinação mostrou-se eficaz em vários tipos de dor aguda como cefaleias, dor pós-operatória, osteoarticular e pós-traumática. Os melhores resultados em termos de segurança e eficácia foram obtidos na dor pós-operatória, em que a eficácia da combinação codeína/paracetamol foi comparável à dos AINE [5]. A combinação é mais eficaz do que qualquer dos componentes administrados isoladamente, com uma melhoria clara da resposta com o aumento da dose. A duração de acção da combinação é cerca de 1 hora mais longa do que a do paracetamol isolado. Na dose de 1000 mg de paracetamol e 60 mg de codeína controla eficazmente a dor pós-operatória em cerca de 50% das pessoas [5].

As provas clínicas da eficácia da combinação codeína/paracetamol na dor oncológica crónica não são boas [5].

Em Portugal, existe nas doses de comprimidos paracetamol/codeína de 500/30 mg e de 1000/60 mg e em supositórios de 1000/60 mg. A dose máxima não deve exceder os 4000 mg de paracetamol.

Referências

1. World Health Organization. Cancer Pain Relief. 2nd Ed. 1996. Geneva.
2. Nuijten MJC, Nautrup BP, Liedgens H. Oral fixed drug combination analgesic tramadol / paracetamol: benefits for patients and budgets. Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res 2006;6:113-121.

3. Husic S, Izic S, Matic S, Sukalo A. Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Tramadol and Paracetamol (Acetaminophen) as Pain Therapy Within Palliative Medicine. *Mater Sociomed* 2015;27: 42-47.
4. European Medicines Agency. Modified-release paracetamol-containing products to be suspended from EU market. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/modified-release-paracetamol-containing-products-be-suspended-eu-market_en.pdf (consultado em 28/04/2021)
5. Kress HG, Untersteiner G. Clinical update on benefit versus risks of oral paracetamol alone or with codeine: still a good option? *Curr Med Res Opin* 2017;33:289-304.