

Buprenorfina transdérmica no tratamento da dor crónica

Introdução

A buprenorfina é um opióide indicado para o tratamento de manutenção da dor crónica moderada a intensa. Não é adequada para titular a dose eficaz; para isso deve usar-se um opióide numa forma mais flexível. A buprenorfina é um derivado semi-sintético da tebaína que é um alcalóide do ópio e que se encontra na papoila *Papaver somniferum* [1].

Embora existam formas sublinguais e injectáveis, a forma mais usada no tratamento da dor crónica é a forma transdérmica.

Farmacologia

A buprenorfina é primariamente um agonista parcial dos receptores opióides μ e antagonista do receptor k [1]. Em concentrações altas a buprenorfina é antagonista do receptor δ e agonista parcial do receptor ORL-1 (opioid like receptor-1) [2]. Tem alta afinidade para os receptores opióides μ , k e δ , mas a afinidade para o receptor ORL-1 é 500 vezes inferior [3]. Associa-se e dissocia-se lentamente dos receptores.

A sua actividade analgésica exerce-se pela sua acção no receptor μ , assim como a analgesia supra-espinal, a depressão respiratória, miose, diminuição da motilidade gastrointestinal e euforia. A sua actividade como antagonista do receptor k pode limitar a analgesia espinal, a sedação e a euforia [4]. Pensa-se que é a sua actividade como antagonista do receptor k que explica o seu efeito antidepressivo em doentes com depressão major que não respondem ao tratamento antidepressivo convencional [2].

É um composto extremamente lipofílico que se dissocia muito lentamente do receptor μ o que explica a sua relativamente longa duração de acção [4]. A sua biodisponibilidade por via oral é de cerca de 10% devido ao extenso metabolismo hepático de primeira passagem, pelo que não se

pode usar por esta via. Por via sublingual é absorvida rapidamente em menos de 5 minutos [4]. A biodisponibilidade média é de 55%, havendo grande variabilidade entre os indivíduos [5]. A duração de acção é de 6 a 9 horas, podendo assim usar-se com intervalos de 6 a 8 horas. Não foi detectado um efeito de tecto para a analgesia em humanos. A afinidade da buprenorfina para o receptor μ é muito alta e não é deslocada facilmente pelos antagonistas, como a naloxona.

Cerca de 2/3 de uma dose de buprenorfina é excretada sem alteração [1]. O 1/3 restante é metabolizado predominantemente no fígado, mas também na parede intestinal, por glucuronidação para buprenorfina-3-glucuronídeo e por N-desalquilação via CYP3A4 para formar norbuprenorfina; portanto, os inibidores da CYP3A4 devem ser usados com cuidado (ver “Opióides” neste blog). A norbuprenorfina tem afinidade para os receptores opióides, mas é cerca de 40 vezes menos potente do que buprenorfina e dificilmente atravessa a barreira hematoencefálica pelo que produz efeitos centrais mínimos, se é que os produz. A buprenorfina-3-glucuronídeo é totalmente inactiva. A buprenorfina liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (96%), sobretudo às globulinas α e β [4].

Uso, doses e vias de administração

A buprenorfina tem sido usada para vários tipos de dor oncológica e não oncológica. Parece ser particularmente eficaz na dor neuropática. Sugeriu-se que, o que pode contribuir para o seu efeito particularmente eficaz na dor neuropática é o seu efeito anti-hiperálgico acentuado [5]. Pensa-se que este efeito anti-hiperálgico se deve, pelo menos em parte, ao seu antagonismo relativamente ao receptor κ [1].

Dada a pouca flexibilidade da forma TD, não é adequada para titular a dose de opióide necessária para controlar a dor crónica. Deve usar-se após o controlo da dor com outro opióide, usando depois a mudança para buprenorfina TD. Não é também adequada para situações de dor instável que necessite de ajustamentos frequentes. É sobretudo adequada nos doentes em que a via oral não

está disponível e nos doentes cuja adesão ao tratamento da dor não é confiável. É também muito útil nos doentes com insuficiência renal grave.

Para o controlo da dor oncológica a forma mais usada é a transdérmica (TD). Por ser um fármaco altamente lipofílico e de baixo peso molecular é ideal para ser administrado por esta via. Existe nas doses de 35, 52,5 e 70 µg/h, o que corresponde a doses diárias de 0,84, 1,26 e 1,68 mg. Nos sistemas TD a buprenorfina é dissolvida numa matriz polimérica e a velocidade de libertação do fármaco é controlada pela difusão da buprenorfina na matriz adesiva através do estrato córneo da epiderme [4]. A concentração da buprenorfina na matriz adesiva é a mesma em todas as potências dos sistemas TD, sendo a concentração da buprenorfina libertada proporcional à superfície do sistema. Os adesivos podem dividir-se em dois, cortando, de preferência, em diagonal.

Com a primeira aplicação a concentração plasmática de buprenorfina aumenta gradualmente e a dose mínima efectiva (100 pg/mL) atinge-se às 21 horas e às 11 horas, com um único adesivo de 35 e 70 µg/h, respectivamente [1]. Os níveis estáveis atingem-se normalmente com o terceiro adesivo. Dado o atraso no início de acção do primeiro adesivo é necessário manter a analgesia que se fazia anteriormente durante 12 a 18 horas. Após a remoção do sistema, as concentrações diminuem em cerca de metade em 12 horas, declinando depois mais gradualmente com uma semivida terminal de 24 horas [4].

A mudança dos sistemas TD pode fazer-se com intervalos de 3 a 4 dias, embora nos doentes em ambulatório, possa ser mais prático fazer-se com intervalos de 3,5 dias para que a mudança ocorra sempre nos mesmos dias da semana e no mesmo horário.

Como usar o sistema TD com segurança [6]:

- Os sistemas TD devem ser aplicados em pele seca intacta, não irritada e sem pelos. Se não for possível encontrar uma área sem pelos estes devem ser cortados com uma tesoura, mas a área não deve ser barbeada porque isso pode irritar a pele.

- Os sistemas TD devem ser rodados em cada aplicação nos dois lados da parte superior do tórax abaixo das clavículas, na parte superior dos braços e nas duas partes superiores do dorso (esta área é preferível nos doentes confusos para reduzir o risco de remoção), não aplicando pensos sucessivos no mesmo local: Deve decorrer pelo menos uma semana até que um novo sistema TD seja aplicado no mesmo local.
- Na sua colocação, o sistema TD deve ser pressionado firmemente contra a pele com a palma da mão, durante 30 a 60 segundos, especialmente nos bordos.
- Ao remover o sistema TD, as extremidades adesivas do sistema devem ser dobradas uma contra a outra.
- Os doentes podem tomar banho com o adesivo, podendo usar-se por cima um penso adesivo.
- O calor externo e a febre podem aumentar a absorção do fármaco e a concentração sérica do mesmo, podendo causar toxicidade.
- A ressonância magnética (RM) pode aquecer os sistemas TD que contêm componentes metálicos e resultar num pequeno aumento da temperatura corporal, o que pode levar a queimaduras e toxicidade, sabendo-se de casos de sobredosagem grave de buprenorfina e fentanilo. Pode ser difícil confirmar com acuidade se o sistema TD contém metal. Portanto, antes de um indivíduo entrar na sala da RM o sistema TD deve ser removido, mas mesmo assim a concentração sérica pode aumentar devido ao reservatório cutâneo; após a realização da RM deve colocar-se um novo sistema TD.

Para a dor irruptiva é necessário usar uma forma de libertação normal como a morfina.

Conversão de morfina oral em buprenorfina transdérmica

A relação de potência entre a buprenorfina TD e a morfina oral é de 100:1, tal como o fentanilo [5], pelo que a conversão de dose se pode fazer do mesmo modo. Como a potência da buprenorfina TD é igual à do fentanilo TD, o modo de conversão é o mesmo (ver também “Fentanilo” neste blog). No entanto, as doses dos sistemas TD são diferentes. Usando a dose do exemplo

apresentado para o fentanilo, 200 mg a dividir por 2,4 dá 83,3 e a dose do sistema TD de buprenorfina mais próximo é também 70 µg/h.

Efeitos indesejáveis

As dos opióides com algumas diferenças (ver “Efeitos indesejáveis dos opióides” neste blog). A buprenorfina, sendo um agonista μ parcial, pode ter um melhor perfil de segurança do que os agonistas completos, especialmente no que diz respeito à depressão respiratória. No entanto, se ocorrer depressão respiratória, a sua grande afinidade para os receptores torna-a particularmente difícil de reverter (ver “Efeitos indesejáveis dos opióides” neste blog).

Além disso, a dissociação lenta dos receptores pode resultar em menos sinais e sintomas de privação na suspensão da buprenorfina do que os que ocorrem na suspensão de outros opióides como a morfina ou a metadona [4].

Parece não ter actividade imunossupressora [7], nem provocar hipogonadismo [8].

Ao contrário da morfina, a buprenorfina tem pouco ou nenhum efeito na pressão nos canais biliares e pancreáticos [3]. A buprenorfina lentifica o trânsito intestinal, mas possivelmente menos do que a morfina, pelo que a obstipação pode ser menos grave.

Os efeitos indesejáveis no local onde o adesivo é colado são eritema e prurido. São geralmente ligeiros e tendem a diminuir com o tempo [5].

Insuficiência renal

A buprenorfina é excretada em 80% a 90% pelo sistema biliar e entra em recirculação entero-hepática. A sua eliminação não é afectada pela disfunção renal, pelo que podem ser administradas doses normais nos doentes com disfunção renal, nomeadamente nos que fazem hemodiálise [1].

Não é dialisável pelo que nos doentes submetidos a esta técnica não há alteração da sua acção,

mantendo-se o nível estável. Pode também ser administrada com segurança nos idosos, nos quais a disfunção renal é comum.

Insuficiência hepática

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 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 [1].

Efeito no intervalo QT

A buprenorfina tem sido associada a prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc) <15 msec em estudos de segurança de buprenorfina TD, o que levou alguns médicos a incorporar a monitorização por ECG sem recomendações claras de frequência nem sequer da utilidade [9]. (Ver também o artigo “Prolongamento do intervalo QT induzido por drogas” neste blog).

Vários estudos mostraram que a buprenorfina em doses baixas não provoca prolongamento do intervalo QTc. Em doses de 40 a 80 µg/h pode prolongá-lo, mas a magnitude desse prolongação (5,86 msec) não é provável que se associe a efeitos pró-arrítmicos [9]. Um estudo prospectivo com registo de Holter de 24 horas em doentes em que se prescreveu metadona ou buprenorfina, corrigido para a frequência cardíaca, concluiu que a metadona prolongou o intervalo QT, sem associação à dose, enquanto a buprenorfina não o prolongou [10].

Com base nos dados disponíveis pode recomendar-se a realização de um ECG de base só para os doentes com risco aumentado de uma síndrome de QT longo, que iniciem buprenorfina independentemente da indicação [9].

Referências

1. Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2009;13:219-230.
2. Falcon E, Browne CA, Leon RM, Fleites VC, et al. Antidepressant-like effects of buprenorphine are mediated by kappa opioid receptors. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41:2344–2351.
3. Foster B, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Buprenorphine. *J Pain Symptom Manage*. 2013;45(5):939-49. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.03.001.
4. Johnson RE, Fudala PJ, Payne R. Buprenorphine: considerations for pain management. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:297-326.
5. Sittl R. Transdermal buprenorphine in cancer pain and palliative care. *Palliat Med* 2006;20:s25-s30.
6. Using transdermal patches safely in healthcare settings – SPS - Specialist Pharmacy Service – The first stop for professional medicines advice (consultado em 05/05/2025)
7. Sacerdote P. Opioids and the immune system. *Palliat Med*. 2006;20 Suppl 1:s9-15.
8. Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, Filitz J, Langford R, Likar R, Mercadante S, Morlion B, Raffa RB, Sabatowski R, Sacerdote P, Torres LM, Weinbroum AA. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract*. 2010 Sep-Oct;10(5):428-50. doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00378.x.
9. Boedeker K, Fraley M, Toppins S, Herndon C. Should baseline/routine ECG monitoring be performed for patients on buprenorphine-containing medications? *J Opioid Manag*. 2024;20(5):351-353. doi: 10.5055/jom.0890.

10. Isbister GK, Brown AL, Gill A, Scott AJ, Calver L, Dunlop AJ. QT interval prolongation in opioid agonist treatment: analysis of continuous 12-lead electrocardiogram recordings. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(10):2274-2282. doi: 10.1111/bcp.13326.