

Tapentadol, mais um analgésico opioide

Dor é uma experiência única e individual, modificada pelo conhecimento prévio de um dano que pode ser existente ou presumido¹. Em razão da elevada subjetividade que envolve a descrição deste sintoma, o paciente é o principal informante para sua aferição, a qual envolve medidas cognitivas, comportamentais e fisiológicas².

A intensidade da dor é comumente avaliada por instrumentos unidimensionais aplicáveis diretamente ao paciente, incluindo escalas verbal (*Verbal Rating Scale - VRS*), numérica (*Numeric Rating Scale - NRS*) e visual analógica (*Visual Analogue Scale - VAS*). A escala NRS apresenta escores de 0 a 10 (formando 11 categorias de dor), em que zero corresponde à ausência do sintoma, e 10 à pior dor imaginável. Já a escala VAS é constituída por linha horizontal de 10 cm (com escores contínuos de 0 a 10 cm), em que cada extremidade representa, respectivamente, ausência de dor e pior dor experimentada. Ambas têm alta correlação entre si e são igualmente sensíveis para a avaliação de dores agudas, sendo superiores à escala VRS para detectar diferentes intensidades de dor. A escala VAS é frequentemente utilizada em avaliações clínicas e em pesquisa².

Tratar pacientes com dor crônica é um desafio intelectual e emocional, pois diversos fatores podem causar, perpetuar ou exacerbar a condição. O paciente pode ser portador de uma doença tipicamente dolorosa, para a qual não há qualquer possibilidade de cura na atualidade, como artrite, câncer, enxaqueca, cefaleias crônicas diárias, fibromialgia e neuropatia diabética. Os transtornos emocionais tam-

bém requerem atenção especial; a depressão, por exemplo, é comum em indivíduos com dor crônica³.

Desde a década de 1980, a Organização Mundial da Saúde recomenda esquema até hoje empregado para sistematização e hierarquização do uso de intervenções farmacológicas em dores de diferentes intensidades², a escada analgésica, a qual é composta por três degraus que representam níveis de decisão clínica¹. Para o primeiro degrau, que representa o tratamento de dores leves (escores 1 a 3 nas escalas VAS e NRS), recomenda-se o uso de analgésico não opioide, associado ou não a adjuvante; no segundo degrau, para dor moderada (escores 4 a 6), que persiste ou se torna mais intensa apesar de tratamento anterior, recomenda-se a associação de analgésico não opioide + opioide, com ou sem adjuvante; no terceiro degrau, para dor grave (escores 7 a 10), que persiste ou se torna mais intensa apesar de tratamento anterior, recomenda-se o uso de analgésico opioide forte ou a associação de opioide forte + não opioide, com ou sem adjuvante^{1,2,4}. Os principais opioides empregados na clínica são a codeína (segundo degrau da dor) e morfina (terceiro degrau)⁵. Entre os medicamentos adjuvantes estão os antidepressivos tricíclicos, anti-convulsivantes e anti-inflamatórios^{1,4}.

Antes de iniciar o uso de um analgésico opioide, recomenda-se que os profissionais da saúde orientem adequadamente seus pacientes sobre o benefício possível de ser alcançado e sobre a possibilidade de o paciente não ficar totalmente livre da dor. A presença de comorbidades psíquicas e his-

tória de adição devem ser avaliadas antes da prescrição⁶.

Tapentadol é um novo analgésico opioide de ação central, com propriedades agonista sobre os receptores μ (MOR) e inibidora da recaptção de noradrenalina. É empregado no tratamento de dor moderada ou grave e dor neuropática associada à neuropatia diabética^{7,8}.

Em uma meta-análise⁹, foi feita comparação indireta entre tapentadol (100 mg a 250 mg, duas vezes ao dia) e tramadol (300 mg, uma vez ao dia) quanto à eficácia e segurança, com base em 45 estudos de fases II e III, a maioria financiada pelo fabricante. Os estudos incluídos envolveram cerca de 13.000 pacientes com dor crônica não maligna. Após ajuste estatístico para diferenças na intensidade da dor basal [dor basal média de 6,9 (desvio padrão 0,72)] e para efeitos placebo, o tapentadol foi menos eficaz do que o tramadol para reduzir a intensidade da dor [36% (35-37) *versus* 46% (41-51), respectivamente]. A redução na mediana dos escores da dor, após 12 semanas de tratamento, foi estimada em 3,2 para o tramadol e 2,6 para o tapentadol. Com relação à incidência de efeitos adversos e descontinuações, não houve diferença estatisticamente significativa entre os analgésicos. Nos estudos incluídos, um em cada cinco pacientes interrompeu o tratamento em razão de eventos adversos, principalmente constipação e náusea.

Em revisão sistemática patrocinada pelo fabricante (Grünenthal)¹⁰, que avaliou eficácia e segurança do tapentadol no tratamento de pacientes com dor crônica grave, foram selecionados estudos, publicados ou não, independentemente da língua. Sete ensaios clínicos selecionados compararam diretamente o tapentadol à oxycodona. Nestes, as doses de oxycodona e tapentadol foram de 20-50 mg *versus* 100-250 mg (formulações de liberação prolongada, em duas doses diárias), e 10-15 mg *versus* 50-100 mg (formulações de liberação rápida, em quatro a seis doses diárias), respectivamente.

Para avaliar o desfecho *redução da intensidade da dor* foi feita meta-análise incluindo os sete estudos, na qual foi obtida diferença estatisticamente significativa em favor do tapentadol [redução média de 2,45 pontos (IC95% 0,86-4,04)]. Houve também diferença estatisticamente significativa para o desfecho dicotômico *alívio de pelo menos 50% na intensidade da dor ao fim do tratamento*, em favor do tapentadol, com base em quatro ECRs [RR 0,74 (0,59-0,94)]¹⁰. Todavia, estes resultados devem ser interpretados com cautela, pois a meta-análise combinou estudos com analgésicos em formulações diferentes (liberação prolongada e liberação rápida) e não foram publicadas informações relativas ao nível de heterogeneidade entre os estudos.

Por outro lado, na mesma revisão sistemática¹⁰, um estudo que avaliou dados contínuos relativos à qualidade do sono e meta-análise de seis ECRs de desfecho dicotômico relativo à qualidade do sono não mostraram diferença significativa entre tapentadol e oxycodona [RR 0,96 (0,90-1,02)]. Além disso, em meta-análise de quatro ECRs relativa à ocorrência de eventos adversos graves, não houve diferença estatisticamente significativa entre tapentadol e oxycodona [RR 0,52 (0,15-1,74)]. Nestes estudos, os grupos submetidos à oxycodona apresentaram menor incidência de descontinuação por ineficácia que os grupos tratados com tapentadol [RR 1,80 (1,27-2,55)], enquanto que as descontinuações devidas a eventos adversos foram mais frequentes nos grupos tratados com oxycodona, baseado nos sete ECRs [RR 0,58 (0,47-0,71)].

Por fim, considerando-se que as doses equianalgésicas do tapentadol em relação à codeína, morfina ou oxycodona ainda não foram devidamente estabelecidas, que nos estudos de dor crônica em que o tapentadol foi comparado à oxycodona, as vantagens do novo opioide não foram inequívocas e, que o tapentadol provoca os mesmos efeitos adversos comuns a todos os opioides, conclui-se que, até o momento, não há demonstração de que o tapentadol oferece qualquer vantagem em relação a outros opioides já disponíveis.

Referências bibliográficas

1. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Cuidado paliativo. São Paulo: CREMESP, 2008. p. 370.
2. Ferreira MBC. Princípios no Tratamento de Dor. In: Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional, 4ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010, p.214-30.
3. Rathmell JP, Fields HL. Dor: fisiopatologia e tratamento. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Medicina Interna de Harrison. 18ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, Art-med, 2013, p. 93-101.
4. World Health Organization. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. Second edition. Geneva: WHO, 1996.
5. Tapentadol. Acute or chronic pain: no therapeutic advance. *Prescrire Int* 2014; 23(149): 121-4.
6. National Prescribing Service Limited - NPS MedicineWise. NPS RADAR. Tapentadol sustained release (Palexia SR) for chronic, severe disabling pain. Published data: 1 August 2014. [cited on 13 Oct 2014]. Available from: http://www.nps.org.au/__data/assets/pdf_file/0005/257162/Tapentadol.pdf.
7. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. 65 ed. London: BMJ Publishing Group, APS Publishing, 2013.
8. Truven Health Analytics: Martindale: The Complete Drug Reference. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited on 14 Oct 2014]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com>.
9. Mercier F, Claret L, Prins K, Bruno R. A Model-Based Meta-analysis to Compare Efficacy and Tolerability of Tramadol and Tapentadol for the Treatment of Chronic Non-Malignant Pain. *Pain Ther* (2014) 3:31-44. DOI 10.1007/s40122-014-0023-5.
10. Riemsma R, Forbes C, Harker J, Worthy G, Kate Misso, Schäfer M, et al. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1907-30.