

Uso e Rotação de Opioides para Dor Crônica não Oncológica

Durval Campos Kraychete, TSA¹, Rioko Kimiko Sakata, TSA²

Resumo: Kraychete DC, Sakata RK – Uso e Rotação de Opioides para Dor Crônica não Oncológica.

Justificativa e objetivos: Para o tratamento da dor crônica existe a possibilidade de uso prolongado de opioides. Os opioides são eficazes para praticamente todas as síndromes dolorosas crônicas não oncológicas, porém podem causar dependência. O objetivo deste texto é fazer uma revisão sobre o uso e rotação de opioides para dor crônica não oncológica.

Conteúdo: O uso de opioides potentes é controverso e não são recomendados como medicamentos de primeira linha devido à possibilidade de dependência. Foi descrita tolerância, vício, fatores de risco para vício, rotação ou troca, regras gerais para administração, tabelas de conversão e dicas para prescrição de opioides.

Conclusões: Os opioides são fármacos com eficácia comprovada para dor crônica não oncológica, porém sua prescrição deve ser feita respeitando alguns critérios para reduzir a incidência de efeitos adversos e vício.

Unitermos: ANALGÉSICOS, Opioides, efeitos adversos; DOR, Crônica.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

Os opioides são eficazes para praticamente todas as síndromes dolorosas crônicas não oncológicas. Muitos pacientes necessitam de opioides potentes para alívio da dor¹.

O uso de opioides potentes pode ser justificado para dor crônica não oncológica, quando outras técnicas foram ineficazes, monitorando os pacientes cuidadosamente. O uso de opioides potentes é controverso e não são recomendados como medicamentos de primeira linha devido à possibilidade de dependência, a dependência psíquica (vício) não é frequente quando o opioide é administrado de forma criteriosa. Múltiplos investigadores mostraram que a prevalência de abuso ocorre em 18-41% de pacientes que recebem opioide para tratamento de dor crônica².

Para o tratamento da dor crônica existe a possibilidade de uso prolongado de opioides e o conhecimento de conceitos relacionados à tolerância (redução do efeito do fármaco, independentemente do aumento da dose), dependência química, ro-

tação de opioides, além da monitoração de efeitos adversos que são comuns ao emprego desses agentes.

Com administração cuidadosa do profissional e uso responsável do paciente a relação entre benefício e efeitos colaterais é boa para muitos pacientes. O uso de opioide para dor não oncológica deve seguir os mesmos princípios usados para dor no câncer: preferência pela via oral, intervalos fixos, seguir a escada analgésica, uso de forma individualizada³, titular a dose³, e prevenir e tratar os efeitos colaterais⁴.

Os opioides são empregados para alívio da dor de diferentes síndromes: lombalgia⁵⁻⁷, osteoartrite^{7,8}, neuropatia⁷, artrite reumatóide⁶.

Tolerância

O desenvolvimento de tolerância está relacionado a diversas razões moleculares e celulares (redução ou aumento excessivo do número de receptores para opioides, mecanismos de ligação à proteína-G, internalização do complexo opioide-receptor), podendo ocorrer para qualquer opioide, e em diferentes tempos, inclusive no mesmo paciente.

Assim, a tolerância pode se desenvolver desde o primeiro dia do início do tratamento, durante o uso prolongado e após troca de opioide. Nesse último relato, porém, de forma incompleta. Isso pode estar relacionado à ação específica em um subtipo de receptor, como por exemplo, o NMDA para a metadona, o μ_2 para o fentanil e o μ_1 para a morfina e a hidromorfona. Há, também, a possibilidade de existir um receptor específico para a morfina-6-glucuronide (M6-G), metabólito ativo da morfina. Da mesma forma, pode haver diferença de eficácia. Para a morfina que possui baixa eficácia é neces-

Recebido do Departamento de Anestesiologia, Universidade Federal da Bahia e do Departamento de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva, Universidade Federal de São Paulo.

1. Professor Adjunto, Anestesiologia, Universidade Federal da Bahia; Coordenador do Ambulatório de Dor do Hospital das Clínicas e do Hospital Aristides Maltez
2. Doutora; Coordenadora do Setor de Dor, Universidade Federal de São Paulo

Submetido em 29 de novembro de 2010.

Aprovado para publicação em 5 de setembro de 2011.

Correspondência para:

Dra. Rioko Kimiko Sakata

Rua Três de Maio 61, apto 51,

Vila Clementino

04044020 – São Paulo, SP, Brasil

E-mail: riokoks.dcir@epm.br

sário que esse fármaco ocupe um número maior de receptor para obter uma resposta analgésica que o fentanil, que possui alta eficácia. Desse modo, um fármaco que ocupe um maior número de receptores, assim como infusão por via venosa de opioide induziria mais facilmente a tolerância. É importante reconhecer que existem diferenças genéticas para resposta a dor e para a variabilidade de receptores opioides, principalmente entre homens e mulheres⁹.

Vício

Vários estudos mostram que é importante a avaliação cuidadosa de pacientes em uso crônico de opioides.

Os pacientes com vício apresentam alguns sinais indicativos que devem ser observados:

- Usa de forma compulsiva o opioide para solução de seus conflitos e não para alívio da dor.
- Aumenta a dose por conta própria
- Não aceita a prescrição ou pede mais medicação
- Solicita receita de vários médicos
- Não aceita mudança no tratamento
- Apresenta alteração de comportamento
- Perde o controle em relação prescrição, usando sempre mais opioide
- Usa o opioide apesar dos efeitos colaterais provocados pela dose excessiva, sendo incapaz de prestar atenção para responsabilidades e obrigações.

Fatores de risco para vício

Os fatores de risco para vício são:

- Genética (história familiar de alcoolismo e uso de droga)
- Antecedentes pessoais: de adição, doenças psiquiátricas, e abuso sexual.

Os pacientes com risco de dependência necessitam de maior controle através de: consultas mais frequentes, prescrição mais “fechada”, menor quantidade de analgésico fornecida a cada prescrição, dosagem urinária ou sanguínea, informação recebida de familiar. Segundo um estudo, cerca de 7% dos profissionais solicitam dosagem urinária de drogas antes de prescrever opioide e 15% solicitam em paciente que está utilizando opioide¹⁰.

Escolha do opioide

A formulação de liberação controlada de opioide com longa duração deve ser escolhida. A morfina oral é uma boa opção também para pacientes selecionados que apresentam dor não oncológica. Em uma meta-análise, os opioides foram usados para dor nociceptiva em 80%, neuropática em 12%, fibromialgia em 7% e mista em 1% dos pacientes. Os opioi-

des fracos usados foram tramadol, propoxifeno e codeína; os potentes foram morfina e oxiconona³. Alguns autores usam fentanil transdérmico^{4,5,8}.

O tratamento deve ser baseado em doses equivalentes de opioides.

A morfina deve ser iniciada com formulação de liberação imediata e depois trocada para de liberação lenta. A vantagem da morfina de liberação lenta é reduzir os efeitos colaterais, pois as concentrações séricas são pequenas, não ultrapassando do limite para toxicidade.

Rotação ou troca de opioide

A rotação de opioide implica na prática de mudar de um opioide para outro na tentativa de controlar melhor a dor ou reduzir os efeitos adversos (disfunção cognitiva, alucinações, delírio, mioclonia, náusea, vômito, constipação e hipotensão ortostática). A incidência dessa prática varia de 15% a 40%^{11,12}.

Muitas vezes, os médicos necessitam trocar o opioide durante o tratamento devido a inúmeras razões. Os motivos que levam a necessidade de conversão ou rotação são: alívio inadequado da dor com aumento da dose, efeitos colaterais intoleráveis, perda da via de administração, e custo^{13,14}.

A rotação é usada para obter melhor efeito analgésico que tenha sido comprometido pela tolerância. O ato de converter um opioide permanece sendo difícil para muitos profissionais. Parte dessa dificuldade é devida à fraca evidência na literatura para apoiar a relação equianalgésica. Não existem algoritmos ou guias para conversão. A decisão final para opioide prescrito deve envolver avaliação clínica para minimizar risco de prescrever dose inapropriada para necessidade atual do paciente¹⁵.

Nem sempre o opioide deixa de promover efeito adequado devido à tolerância. Às vezes a dor oncológica pode não ser aliviada com aumento da dose de opioide porque os pacientes apresentaram efeitos colaterais com dose menor que a necessária para analgesia eficaz; em outros pacientes o estímulo doloroso é muito intenso, sendo aliviado parcialmente pelo opioide. A rotação de opioide pode melhorar significativamente a relação entre a analgesia e os efeitos colaterais. A razão para a rotação pode influenciar na dose de opioide. A conversão não deve ser meramente calculada matematicamente, mas fazer parte da avaliação da dor, intensidade dos efeitos colaterais, comorbidades e analgésicos concomitantes.

Para melhor resultado, a dose deve ser individualizada, particularmente quando a rotação envolve grandes doses de opioides, devido à ampla variação da dose de conversão.

Em revisão sistemática a maioria dos autores usa a morfina como opioide de primeira linha e mais frequentemente para segunda opção, a metadona¹⁶. Todos os autores concluíram que a troca é uma manobra útil para melhorar o controle da dor e reduzir os efeitos colaterais. Entretanto a evidência para apoiar a prática de troca de opioide é baseada em estudos não controlados. Há necessidade de estudo onde o paciente age como próprio controle para concluir a verdadeira eficácia

da prática, para determinar qual opioide deve ser de primeira linha e para estabelecer norma de conversão de um opioide para outro ¹⁶.

A avaliação do paciente é a etapa mais importante no processo de conversão equianalgésica ¹³. A conversão deve levar em consideração as características individuais do paciente tais como: idade, função renal, efeitos colaterais e síndrome dolorosa ¹³. Após conversão, titulação e ajuste individualizado para cada paciente, é necessário assegurar que a transição seja suave e promova analgesia necessária para alívio adequado da dor.

As razões para rotação de opioides são pouco estudadas, entretanto, complexas, envolvendo fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Pode ocorrer redução da eficácia analgésica por tolerância, diferenças genéticas para resposta aos fármacos, e alteração da biodisponibilidade. Do mesmo modo, os efeitos adversos podem ser de difícil controle por interação com outros fármacos, alteração da ligação a proteínas (maior fração livre do agente), acúmulo de metabólitos ativos e insuficiência renal crônica. Outras razões para troca de opioide seriam as relacionadas a dose máxima permitida (para codeína é 360 mg), disponibilidade do agente para aquela via de administração e o custo ^{11,12}.

A rotação do opioide é feita quando ^{11,12}:

1. A intensidade da dor é maior ou igual a quatro (escala numérica de 0 a 10), a despeito do aumento da dose de morfina
2. O paciente apresenta mioclonia, alucinação ou delírio
3. Ocorrem náuseas e vômitos
4. Há sedação excessiva
5. Ocorre toxicidade local
6. Há necessidade de vias alternativas
7. O custo é alto
8. Falta aceitação pelo paciente

Regras gerais para administração de opioides ^{11,12,17,18,19}

Para redução dos riscos com a prescrição de opioides potentes alguns princípios devem ser seguidos.

- Usar em paciente que não obteve resultado com outras alternativas
- Opiode é tratamento complementar a outros analgésicos e técnicas
- Certificar a existência de origem real da dor persistente
- Individualizar o tratamento
- Descartar a possibilidade de que a dor é provocada por doença psiquiátrica
- História de abuso de drogas, e ambiente familiar caótico são contra-indicações relativas
- Paciente deve colaborar com o médico no objetivo de alcançar o alívio da dor e a restauração funcional

- Prescrição em um Serviço, de preferência por um único profissional
- Dose fixa, e contagem de comprimidos
- Iniciar com dose baixa
- Podem ser usados Consentimento informado e Contrato
- Se não houver pelo menos alívio parcial, questionar o tratamento.
- Avaliação constante quanto a: alívio da dor, efeitos colaterais, estado funcional, e comportamento.
- Continuar se mantiver a dose estável, com analgesia, e sem abuso
- Suspender se não obtiver analgesia, e melhora funcional, ou ocorrer abuso, efeitos colaterais, e aumenta dose

Tabelas de conversão de opioides

Lembrar que os erros mais comuns na troca de opioide estão relacionados à dose incorreta de conversão para nova via de administração, dificuldade para titulação da dose e emprego inadequado de outros fármacos e técnicas.

Dose equianalgésica é definida como frequência de dose de dois agentes para produzir o mesmo efeito. Existem diversas tabelas, contudo, empíricas, ou baseadas em estudo com pacientes de câncer que utilizaram doses baixas de opioides. Existem tabelas de conversão para que os profissionais tenham uma ideia das doses ao se trocar um opioide para outro. Após a conversão, a dose deve ser modificada conforme a necessidade pelo efeito clínico, pois as tabelas são apenas guias para facilitar a conduta.

Tabela I – Exemplo de Conversão de Opioides

Opioides	Parenteral	Oral
Morfina para oxicodona	1:0,7	2:1
Oxicodona para morfina	0,7:1	1:1,5
Morfina para hidromorfona	5: 1	5:1
Hidromorfona para morfina	1:3,5	1:3,5
Morfina para metadona	1:1*	< 100 mg: 3:1 101-300 mg: 5:1 301-600 mg: 10:1 601-800 mg: 12:1 801-1.000 mg: 15:1 > 1.000 mg: 20:1
Hidromorfona para metadona	1:1*	1:1 para doses baixas, e depois utilizar o mesmo critério da morfina
Hidromorfona para fentanil	20:1	Converter para IV e depois para transdérmico
Morfina para fentanil	100:1	Oral para transdérmico 100:1

*inicial, reduzindo conforme a resposta.

Tabela II – Exemplo de Conversão de Fentanil Venoso pra Transdérmico

Intravenoso	TD
8 - 25 mcg.h ⁻¹	25 mcg.h ⁻¹
26 - 42 mcg.h ⁻¹	50 mcg.h ⁻¹
43 - 58 mcg.h ⁻¹	75 mcg.h ⁻¹
59 - 75 mcg.h ⁻¹	100 mcg.h ⁻¹
Qualquer aumento acima de 17 mcg.h⁻¹	Acréscimo 25 mcg.h ⁻¹

TD: Fentanil Transdérmico.

Dicas 17,18,19,20,21,22,23

- Utilizar a tabela de equianalgesia.
- Determinar o ponto em que o efeito seja relevante.
- Se está trocando para outro opioide que não seja metadona ou fentanil, reduzir a dose em 25% a 50%.
- Se estiver trocando para metadona, diminuir a dose em 75% a 90%.
- Se a troca for para fentanil transdérmico, não alterar a dose.
- Ajustar a dose para mais ou menos, de acordo com a clínica, principalmente em idosos, na falência de órgãos ou na dor intensa.
- Monitorar os efeitos adversos.
- Não é recomendada a associação de fármacos que agem no mesmo tipo de receptor.
- A mudança de morfina para fentanil é melhor que para a oxicodona ou a metadona, segundo alguns autores. Os efeitos adversos, como delírio, sedação, boca seca, náusea, vômito e mioclonia, são menos intensos.
- A morfina é o opioide padrão. Doses equivalentes por via oral:
 - 60 mg de codeína = 10 mg de morfina
 - 30 mg de morfina = 20 mg de oxicodona
 - 60 mg de morfina = 25 mcg de fentanil transdérmico
 - 30 mg morfina = 4 mg de hidromorfona
 - 6 mg de morfina = 0,2 mg de buprenorfina
- Morfina VO para IV: reduzir a dose em três vezes.
- Morfina VO para subcutânea: reduzir a dose em duas vezes.
- Hidromorfona IV para subcutânea: aumentar 20%.
- 10 mg de morfina = 800 mcg fentanil oral transmucoso.
- Existe grande variedade interindividual na farmacocinética da metadona, assim como potencial para provocar toxicidade tardia. Há relato de cardiotoxicidade com morte súbita. Desse modo, a relação equianalgésica varia de 16:1 a 2,5:1 dependendo do tempo de exposição prévia ao opioide, da dose total do opioide, da razão da rotação (dor ou efeitos adversos) além da interação com outros fármacos. Utiliza-se relação de conversão de 5:1, para doses de morfina menores que 300 mg e se a razão da rotação for dor essa relação

pode diminuir para 3:1. Deve-se, então, usar a taxa de conversão de 10:1, para doses de morfina maiores que 300 mg, para pacientes ansiosos, deprimidos, com delírio ou que necessitaram aumento rápido da dose e para aqueles com creatinina igual ou maior de 1,5 mg.dL⁻¹. Caso a razão da rotação seja dor essa taxa pode cair para 5:1. A metadona deve ser titulada para cima ou para baixo a cada 48 ou 72 horas em torno de 30 a 50 %, avaliando o critério clínico, o grau de satisfação do paciente e a necessidade de dose de escape. Apesar da requisição de morfina ser inversamente proporcional à idade, para metadona essa relação é independente. Alguns autores também não correlacionaram equivalência de dose na conversão de morfina para metadona com sexo, características do câncer e seu tratamento, parâmetros bioquímicos ou hematológicos. Por outro lado, na transição da metadona para outro opioide, existem poucos estudos. Alguns autores sugerem que 10 mg de metadona são equivalentes a 20, 33 ou 77,5 mg de morfina, a 4,5, 3 ou 50 mg de hidromorfona, a 200, 400 ou 2.000 mcg de fentanil. Essa grande variação na literatura, além das características farmacocinéticas e farmacodinâmicas da metadona, sugere que devemos retirar gradualmente a metadona, até a introdução completa do novo agente.

- Diferenciar tolerância (aumento da dose para obter o mesmo efeito) de dependência física (síndrome de abstinência) e vício (necessidade compulsiva da droga pela sensação de bem estar).
- Tratar os efeitos colaterais como obstipação e vômitos. Distúrbios de comportamento, sonolência limitam o uso da droga. Observar esses efeitos por uma semana, antes de optar por outra técnica.
- Não utilizar meperidina, pois leva à formação de metabólitos tóxicos (normeperidina) que se acumulam no organismo e provocam irritabilidade do sistema nervoso central.
- Atenção à toxicidade induzida por opioide, quadro clínico caracterizado por alterações de sensibilidade (alodinia e hiperalgesia), doses cada vez maiores de opioide, mioclonia, convulsão e parada cardíaca.

REFERÊNCIAS/REFERENCES

- Quigley C - Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3):CD004847.
- Trescot AM, Boswell MV, Atluri SL, et al. - Opioid Guidelines in the Management of Chronic Non-Cancer Pain. *Pain Phys* 2006; 9:1-40.
- Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, et al. - Opioids for chronic pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006; 174(11):1589.
- Vallerand AH - The use of long-acting opioids in chronic pain management. *Nurs Clin North Am* 2003; 38(3):435-445.
- Allan L, Richarz U, Simpson K, et al. - Transdermal fentanyl versus release oral morphine in strong-opioid naive patients with chronic low back pain. *Spine* 2005; 30(22):2484-2490.

6. Solomon DH, Avom J, Wang PS, et al. - Prescription opioid use among older adults with arthritis or low back pain. *Arthritis Rheum* 2006; 55(1):35-41.
7. Colzzi F, Mattia C - Oxycodone. Pharmacological profile and clinical data in chronic pain management. *Min Anesthesiol* 2005; 71(7-8):451-460.
8. Langford R, McKenna F, Ratcliffe S, et al. - Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: A randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54(6):1829-1837.
9. Smith MT - Opioid-induced hyperalgesia, opioid rotation and opioid combinations. *Acute Pain* 2008; 10:199-200.
10. Tellioglu T - The use of urine drug testing to monitor patients receiving chronic opioid therapy for persistent pain conditions. *Med Health R I*. 2008 Sep;91(9):279-280, 282.
11. Souter KJ, Fitzgibbon D - Equianalgesic dose guidelines for long-term opioid use: Theoretical and practical considerations. *Sem Anesth Perioper Med Pain*, 2004; 23(4):271-280.
12. Anderson R, Saiers JH, Abram S, et al - Accuracy in equianalgesic dosing: Conversion dilemmas. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21(5):397-406.
13. Brant JM - Opioid equianalgesic conversion: the right dose. *Clin J Oncol Nurs* 2001; 5(4):163-165.
14. Cairns R - The use of oxycodone in cancer-related pain: a literature review. *Int J Palliat Nurs* 2001; 7(11):522-527.
15. Gammaitoni AR, Fine P, Alvarez N, et al. - Clinical application of opioid equianalgesic data. *Clin J Pain* 2003; 19(5):286-297.
16. Ginsberg B, Sinatra RS, Adler LJ, et al. - Conversion to oral controlled-release oxycodone from intravenous opioid analgesic in postoperative setting. *Pain Med* 2003; 4(1):31-38.
17. Boubekeur N, Delorme J, Roussel P - Échelle d'équivalences des antalgiques (EEDA): mise au point d'un outil pour la conversion équianalgésique. *Douleurs* 2006; 7(4):201-206.
18. Benítez-Rosario MA, Salinas-Martín A, Aguirre-Jaime A, et al. - Morphine-methadone opioid rotation in cancer patients: Analysis of Dose Ratio Predicting Factors. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37(6):061-068.
19. Coluzzi F, Pappagallo M - Opioid therapy for chronic non-cancer pain: Practice guidelines for initiation and maintenance of therapy. *Min Anesthesiol* 2005; 71:425-433.
20. Grilo RM, Bertin P, Scotto di Fazano C, et al. - Opioid rotation in the treatment of joint pain. A review of 67 cases. *Joint Bone Spine* 2002; 69:491-494.
21. Moryl N, Santiago-Palma J, Kornick C, et al. - Pitfalls of opioid rotation: substituting another opioid for methadone in patients with cancer pain. *Pain* 2002; 96:325-328.
22. Morita T, Takigawa C, Onishi H et al. - Opioid Rotation from Morphine to fentanyl in Delirious Cancer Patients: An Open-Label Trial. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30(1):96-103.
23. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al. - Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: A systematic review. *J Pain* 2003; 4:231-256.

Resumen: Kraychete DC, Sakata RK – Uso y Rotación de Opioides para el Dolor Crónico no Oncológico.

Justificativa y objetivos: Para el tratamiento del dolor crónico existe la posibilidad de prolongar el uso de los opioides. Los opioides son eficaces para prácticamente todos los síndromes dolorosos crónicos no oncológicos, pero pueden causar dependencia. El objetivo de este trabajo, es hacer una revisión sobre el uso y la rotación de opioides para el dolor crónico no oncológico.

Contenido: El uso de opioides potentes es controversial y no se recomiendan como medicamentos de primera línea porque pueden crear dependencia. Fue descrito tolerancia, vicio, factores de riesgo para vicio, rotación o cambio, reglas generales para la administración, tablas de conversión e indicaciones para la prescripción de opioides.

Conclusiones: Los opioides son fármacos con una eficacia comprobada para el dolor crónico no oncológico, pero su prescripción debe hacerse respetando algunos criterios para reducir la incidencia de efectos adversos y el vicio.

Descriptor: ANALGESICOS, Opioides, efectos adversos; DOLOR, Crónica.