

Efeito do tapentadol de liberação prolongada no manejo da dor crônica de moderada a intensa em pacientes idosos. Relato de casos

Effect of prolonged-release tapentadol in the management of moderate-to-severe chronic pain in elderly patients. Case reports

Diogo Kallas Barcellos¹, João Marcos Rizzo², Fânia Cristina dos Santos³

DOI 10.5935/2595-0118.20230076-pt

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O tapentadol de liberação prolongada (LP) demonstrou eficácia, segurança e boa tolerabilidade para o tratamento de dor crônica moderada a grave em pacientes com mais de 65 anos de idade. O objetivo deste estudo foi descrever três casos clínicos em que o tapentadol de liberação prolongada foi usado como tratamento para dor crônica de moderada a grave em indivíduos de 75 a 83 anos de idade.

RELATO DOS CASOS: Dois pacientes do sexo feminino (75 e 83 anos de idade) e um paciente do sexo masculino (78 anos de idade) com dor osteoarticular crônica ou dor lombar de intensidade moderada a intensa e com limitação funcional, que haviam sido submetidos a tratamentos anteriores sem sucesso e estavam limitados funcionalmente, foram submetidos a tratamento com

tapentadol LP. O tapentadol LP foi associado a uma melhora considerável da dor em todos os três pacientes, levando a uma maior independência na realização das atividades diárias. Além disso, o uso do tapentadol LP não causou nenhum efeito adverso significativo.

CONCLUSÃO: O tratamento com tapentadol parece ser eficaz e tolerável no tratamento da dor crônica moderada a grave em pacientes idosos.

Descritores: Analgesia, Dor crônica, Idosos, Tapentadol.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Prolonged-release (PR) tapentadol has demonstrated efficacy, safety, and good tolerability for the management of moderate to severe chronic pain in patients over 65 years of age. The objective of this study was to describe three clinical cases in which tapentadol PR was used as treatment of moderate to severe chronic pain in individuals aged 75 to 83 years old.

CASE REPORT: Two female patients (75 and 83 years old) and one male patient (78 years old) with chronic osteoarticular pain or low back pain of moderate to severe intensities and with functional limitation, who had undergone previous unsuccessful treatments and were functionally limited, underwent treatment with tapentadol PR. Tapentadol PR was associated with considerable improvement of pain in all three patients, leading to greater independence in performing daily activities. In addition, the use of tapentadol PR did not cause any significant adverse effects.

CONCLUSION: Treatment with tapentadol PR seems to be effective and tolerable in the management of moderate to severe chronic pain in senior patients.

Keywords: Analgesia, Chronic pain, Elderly, Tapentadol.

INTRODUÇÃO

No Brasil, a dor crônica tem uma prevalência de 50% na população acima de 65 anos^{1,2} e impacta negativamente a mobilidade, a autonomia e a saúde mental, reduzindo a qualidade de vida dos indivíduos acometidos³.

Os analgésicos opioides, apesar de geralmente prescritos para o tratamento da dor crônica de intensidade moderada a intensa, têm seu uso limitado por efeitos adversos⁴, que podem ser exacerbados em idosos devido às peculiaridades fisiológicas, ao metabolismo dos fármacos e ao aumento do risco de interações farmacológicas devido à polifarmácia⁵.

Diogo Kallas Barcellos – <https://orcid.org/0000-0001-7662-5515>;
João Marcos Rizzo – <https://orcid.org/0000-0002-6852-5343>;
Fânia Cristina dos Santos – <https://orcid.org/0000-0003-2689-3532>.

1. Hospital Santa Clara, Uberlândia, MG, Brasil.
2. Hospital Moínhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brasil.
3. Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Geriatria e Gerontologia, São Paulo, SP, Brasil.

Apresentado em 24 de fevereiro de 2023.

Aceito para publicação em 03 de outubro de 2023.

Conflito de interesses: Diogo Kallas Barcellos, João Marcos Rizzo e Fânia Cristina dos Santos receberam honorários pela participação em eventos de educação médica promovidos pela Grünenthal do Brasil Farmacêutica Ltda.

Fontes de fomento: João Marcos Rizzo declara que recebeu honorários pela participação em eventos promovidos pela Mundipharma. A Dra. Fânia Cristina dos Santos declara que recebeu honorários pela participação em eventos promovidos pela Mundipharma, Amgen e Farmoquímica. Nenhuma das empresas teve qualquer influência na descrição dos resultados obtidos com o tratamento com tapentadol de liberação prolongada. A redação médica deste estudo recebeu apoio financeiro da Grünenthal do Brasil Farmacêutica Ltda. Fontes de fomento: nenhuma.

DESTAQUES

- A dor crônica é uma condição altamente prevalente em idosos;
- O tapentadol apresenta um mecanismo de ação dupla que pode ser considerado uma opção no tratamento da dor crônica mista;
- O tapentadol de liberação prolongada parece ser eficaz, tolerável e seguro no tratamento da dor crônica de intensidade moderada a grave em idosos.

Editor associado responsável: Anita Perpetua Carvalho Rocha de Castro
<https://orcid.org/0000-0002-2957-6770>

Correspondência para:

Diogo Kallas Barcellos

E-mail: diogokallas@gmail.com

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

Diferentemente dos opioides puros, cujo mecanismo de ação envolve o agonismo dos receptores opioides, o tapentadol tem duplo mecanismo de ação (agonismo moderado dos receptores opioides e inibição da recaptação de noradrenalina)⁶. A versão de liberação prolongada (LP) do tapentadol teve seu registro aprovado para o tratamento de dor crônica moderada a intensa em 2010 e 2011 na Europa e nos Estados Unidos da América, respectivamente. Após ser registrado no Brasil em 2021, o tapentadol LP tem sido utilizado no país como uma opção adicional para o controle da dor crônica moderada a intensa em ambiente ambulatorial. Sua eficácia e tolerabilidade em indivíduos com mais de 65 anos foram demonstradas em vários estudos clínicos internacionais⁶⁻¹⁰.

O presente estudo descreveu três casos clínicos em que o tapentadol LP foi utilizado no Brasil como tratamento para dor crônica moderada a grave em indivíduos com idade entre 75 e 83 anos.

RELATOS DOS CASOS

Todos os pacientes estão cientes de que as informações obtidas de seus casos clínicos foram registradas e podem ser eventualmente usadas para estudos e publicações científicas. Todos os seus dados pessoais foram preservados.

Caso 1: Dor osteoarticular complexa

Paciente do sexo feminino, 75 anos, dona de casa, portadora de hipertensão arterial sistêmica, com diagnóstico de depressão há 35 anos, com sobrepeso e usando órtese (bengala), relatou dor contínua nas articulações da mão e do joelho, ocasionalmente associada a edema e calor. Relatou ter feito artroplastia do joelho esquerdo há 10 anos e limitação funcional em atividades que exigem caminhada, além de expressar decepção com a baixa eficácia dos tratamentos anteriores realizados.

Os tratamentos anteriores incluíram infiltração articular de ácido hialurônico nos joelhos (melhora transitória), anti-inflamatório tópico para as mãos (pouca melhora), duloxetine (sem resposta) e pregabalina (sem resposta). Ela também relatou o uso intermitente de anti-inflamatórios orais, codeína e tramadol. A paciente relatou dispêpsia e úlcera péptica após o uso de anti-inflamatórios, além de constipação, boca seca e náusea após o uso de codeína e tramadol.

No exame físico, ela demonstrou humor deprimido (pontuação 8 na escala de depressão geriátrica), labilidade emocional, irritabilidade, mobilidade prejudicada e desequilíbrio na marcha. Apresentava nódulos de Heberden nas mãos e deformidade articular no joelho direito, sem calor ou edema. A intensidade da dor era 7 de acordo com a Escala Analógica Visual (EAV) e 1 de acordo com o questionário de dor neuropática DN4. Os exames radiológicos convencionais mostraram redução do espaço interarticular, esclerose subcondral e osteófitos marginais.

A paciente recebeu prescrição de venlafaxina (progressão de 37,5 mg para 75 mg em 7 dias), tapentadol LP (50 mg) a cada 12 horas, fisioterapia e um programa de atividade física de baixo impacto. Após 7 dias de tratamento, a paciente relatou ausência de atividade física, humor deprimido persistente, melhora significativa da dor (EAV = 6/10) e nenhum efeito adverso relacionado à farmacoterapia. Ela foi então aconselhada a aumentar as doses de venlafaxina (150 mg, uma vez ao dia) e tapentadol LP (100 mg, a cada 12 horas).

Sete dias após o ajuste das doses de venlafaxina e tapentadol LP, a paciente relatou melhora do humor, começou a fazer atividades físicas, fisioterapia e relatou melhora da dor (EAV = 3/10), além de ganho funcional. Ela foi orientada a continuar tomando venlafaxina (150 mg/dia) e tapentadol LP (100 mg, a cada 12 horas).

Três meses após o início do tratamento, a paciente permanecia com bom humor, com melhora progressiva da funcionalidade e da dor (EAV = 2/10). Ela relatou constipação nas primeiras quatro semanas, mas foram prescritos laxantes osmóticos, que tiveram uma boa resposta terapêutica. A dose de tapentadol LP foi reduzida para 50 mg a cada 12 horas.

No sexto mês de acompanhamento, a paciente apresentou humor estável e relatou melhora da constipação, retorno às atividades físicas de baixo impacto e disposição para realizar atividades da vida diária. Ela relatou episódios ocasionais de piora da dor nas articulações, que foi controlada com calor local, massagem e analgésicos simples. Foi então sugerida a redução da dose de venlafaxina para 75 mg/dia e a manutenção da dose de tapentadol LP.

Caso 2: Artrose do quadril

Paciente do sexo feminino, 83 anos, aposentada, com hipertensão, diabetes *mellitus* tipo II e artrose avançada no quadril. Ela foi encaminhada para tratamento clínico da dor em preparação para uma artroplastia total do quadril.

A paciente usava cadeira de rodas e relatou impossibilidade de caminhar devido à dor intensa na região do quadril e nádega direita, com intensidade de dor de 7 em repouso e 10 ao se movimentar, de acordo com a Escala Numérica Visual (*Verbal Numeric Rating Scale* - vNRS). Relatou artroplastia do quadril esquerdo há 3 anos e artrose da coluna lombar há 15 anos, além de infarto agudo do miocárdio há 15 anos. A paciente usava paracetamol (500 mg) e codeína (30 mg) a cada 6 horas para controle da dor e se queixava de constipação.

Durante o exame físico, a paciente apresentou contratura significativa dos músculos da nádega direita, dor intensa à palpação da região trocantérica direita e da fáscia lata. Também apresentou grave limitação de movimento do membro inferior direito. As alterações observadas não foram acompanhadas de edema, parestesia, hipotesia/anestesia ou perda de força nos membros inferiores.

Como tratamento, foram recomendadas infiltrações anestésicas com lidocaína em 5 pontos-gatilho musculares da nádega direita, bem como depósito de lidocaína e corticosteroide na região da bursa trocantérica direita. Foi recomendada a interrupção do uso de paracetamol e codeína e o início da farmacoterapia com tapentadol LP (50 mg) a cada 12 horas, dipirona (1 g) a cada 12 horas e pregabalina (50 mg) uma vez ao dia. Também foi recomendado o uso de lubiprostone (24 mcg) a cada 12 horas para constipação e meio comprimido da associação de paracetamol (325 mg) + tramadol (37,5 mg) como dose de resgate analgésico (até 4/4 horas).

Quinze dias após o início do tratamento, a paciente apresentava intensidade de dor de 4 a 5 em repouso e de 8 ao caminhar, de acordo com a vNRS; no entanto, ela não estava muito ativa devido à dor e ao medo de se movimentar. Ela usava uma média de 2 doses de resgate de analgésico por dia e apresentava melhora da constipação. A paciente foi então orientada a aumentar a dose de tapentadol LP para 100 mg (a cada 12 horas) e reduzir a frequência do uso de

lubiprostona (24 µg, uma vez ao dia), com manutenção dos demais tratamentos. Além disso, foi realizada uma nova infiltração anestésica com lidocaína nos pontos-gatilho musculares da nádega direita e da bursa trocântérica.

Quinze dias após o ajuste do fármaco, a paciente apresentou redução significativa da dor (intensidade 0-2 em repouso e 3-5 ao caminhar na vNRS). Relatou estar mais alegre, passando mais tempo fora da cama, andando com bengala (sem usar cadeira de rodas) e defecando normalmente (mesmo após a suspensão da lubiprostona). A paciente usava uma média de uma dose de analgésico de resgate a cada três dias, geralmente nos dias em que ficava mais tempo em pé.

A paciente, cuja artroplastia total de quadril ocorreria em 20 dias, foi orientada a manter o uso de tapentadol LP (100 mg) e dipirona (1 g) a cada 12 horas, além de suspender o uso de pregabalina e retornar após a cirurgia.

Caso 3: Dor lombar crônica

Paciente do sexo masculino, 78 anos, ex-comerciante, com diabetes *mellitus* tipo II e humor deprimido, relatou início súbito de dor leve no hipocôndrio esquerdo há 10 meses. Nos últimos 7 meses, essa condição foi associada a uma dor lombar significativa, com intensidade 9 na vNRS, do tipo queimação, que piorava à noite, ao acordar e ao se movimentar.

O paciente relatou também fraqueza, dormência nos membros inferiores e andar desajeitado, confirmados no exame físico, no qual também se observava dor à compressão dos arcos costais esquerdos e apófises vertebrais lombares posteriores, sinal de Lasègue positivo à direita e à esquerda e edema de extremidades (+/4+, mole, frio e indolor). Sua dor lombar irradiava para os membros inferiores e pés, seguindo uma via metamérica lateral, e melhorava ligeiramente com o uso de paracetamol (500 mg), que ele usava a cada 8 horas. Os tratamentos anteriores incluíram vários fármacos anti-inflamatórios, acupuntura e fisioterapia, sem melhora.

Uma ressonância magnética da coluna lombar e dos arcos costais esquerdos foi trazida para avaliação em consulta, apresentando osteopenia acentuada, calo ósseo no arco costal esquerdo (8ª costela) e hérnia de disco central extrusa extensa (L4-L5), além de estenose do canal espinhal lombar baixo (L3-L5).

Foi constatado que o paciente apresentava síndrome de dor crônica mista (nociceptiva e neuropática), síndrome de compressão medular, osteoporose com alto risco de fratura e transtorno depressivo maior. O paciente foi orientado a iniciar fisioterapia e fazer uso de duloxetina (30 mg) uma vez ao dia, denosumabe (60 mg) por via subcutânea a cada 6 meses, paracetamol (500 mg) a cada 6 horas e tapentadol LP de acordo com o seguinte esquema de administração: 50 mg a cada 12 horas por 5 dias, 50 mg a cada 8 horas por mais 5 dias e 100 mg a cada 12 horas nos dias subsequentes e nova avaliação em 14 dias.

Quatorze dias após o início do tratamento, o paciente relatou melhora significativa da dor (intensidade de dor 4 na vNRS), bem como maior independência na realização de atividades instrumentais de vida diária, melhora moderada do humor e ausência de efeitos adversos do fármaco (exceto náuseas nos primeiros 3 dias). Ele foi instruído a manter o tratamento com tapentadol LP (100 mg a cada 12 horas) e duloxetina (30 mg uma vez ao dia) por mais um mês.

Quarenta e cinco dias após o início do tratamento, o paciente apresentou melhora adicional na dor lombar (intensidade 2 na escala

visual numérica) e no humor. A dose de tapentadol LP foi então reduzida para 50 mg a cada 12 horas e a duloxetina foi mantida. O paciente foi aconselhado a manter as sessões de fisioterapia.

DISCUSSÃO

O mecanismo de ação do tapentadol combina o agonismo dos receptores μ -opioides (altamente eficaz no tratamento da dor nociceptiva)¹¹ e a inibição da recaptação de noradrenalina (também eficaz no tratamento da dor neuropática)¹². Esse efeito sinérgico torna o tapentadol um analgésico eficaz no tratamento da dor crônica nociceptiva, neuropática ou mista. Como o efeito farmacológico do tapentadol depende apenas parcialmente dos mecanismos opioides convencionais, poupar os receptores μ pode limitar o aparecimento de certos efeitos adversos, como toxicidades gastrointestinais, em comparação com os opioides convencionais^{11,13,14}. Isso esteve de acordo com o que foi observado nos casos relatados no presente estudo, com relação ao perfil de tolerabilidade gastrointestinal.

Particularmente importante para idosos, a baixa porcentagem de ligação às proteínas plasmáticas (20%)¹⁵ e o metabolismo de glucuronidação não dependente do CYP450¹⁶ reduzem o potencial de interações farmacológicas e facilitam o controle da dor em pacientes em situação de polifarmácia. Combinado com isso, a eficácia e o perfil de segurança favorável fazem do tapentadol uma boa estratégia no tratamento da dor crônica de moderada a intensa em pacientes idosos.

Estudos anteriores na população com mais de 65 anos demonstraram que a administração de tapentadol por via oral foi eficaz e tolerável no tratamento da dor nociceptiva e neuropática crônica de moderada a intensa, incluindo a dor da osteoartrite crônica^{7,8,10,11}, dor lombar^{8,9,11}, dor musculoesquelética na região do pescoço¹¹ e neuropatia diabética¹¹. Nesses estudos, a proporção de pacientes idosos que tiveram uma redução de pelo menos 50% na dor foi de 63,6%¹⁰ a 68%⁶. Em um dos estudos, 100% dos pacientes obtiveram pelo menos 30% de redução da dor¹¹.

Esses resultados estão de acordo com os relatos apresentados no presente estudo, uma vez que os pacientes que tomaram tapentadol LP apresentaram melhora significativa na dor, no ganho funcional e na qualidade de vida. Vale ressaltar que a maioria dos pacientes com mais de 65 anos de idade avaliados em estudos anteriores relataram estar satisfeitos com os resultados obtidos com o tratamento com tapentadol⁶⁻¹⁰. Apesar desses resultados positivos, a administração de qualquer opioide só deve ser realizada após uma triagem completa do paciente, evitando o uso inseguro e inadequado.

CONCLUSÃO

Os resultados apresentados nos três relatos de caso sugerem que o tratamento com tapentadol LP parece ser eficaz e tolerável no tratamento da dor crônica de moderada a grave em pacientes idosos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Morgana Moretti e Cinthia Castro do Nascimento (Stream Medical Affairs) por sua contribuição na redação do artigo e apoio editorial, bem como à Grünenthal do Brasil Farmacêutica Ltda. pelo apoio financeiro.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Diogo Kallas Barcellos

Coleta de dados, Conceitualização, Investigação, Redação – Revisão e Edição, Validação, Visualização

João Marcos Rizzo

Coleta de dados, Conceitualização, Investigação, Redação – Revisão e Edição, Validação, Visualização

Fânia Cristina dos Santos

Coleta de dados, Conceitualização, Investigação, Redação – Revisão e Edição, Validação, Visualização

REFERÊNCIAS

1. Ferretti F, Silva MR, Pegoraro F, Baldo JE, Sá CA. Dor crônica em idosos, fatores associados e relação com o nível e volume de atividade física. *BrJP*. 2019;2(1):3-7.
2. Dellaroza MS, Pimenta CA, Matsuo T. Prevalence and characterization of chronic pain among the elderly living in the community. *Cad Saude Publica*. 2007;23(5):1151-60.
3. Dueñas M, Ojeda B, Salazar A, Mico JA, Failde I. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *J Pain Res*. 2016;9:457-67.
4. Kalso E, Edwards JE, Moore AR, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain*. 2004;112(3):372-80.
5. Ali A, Arif AW, Bhan C, Kumar D, Malik MB, Sayyed Z, Akhtar KH, Ahmad MQ. Managing chronic pain in the elderly: an overview of the recent therapeutic advancements. *Cureus*. 2018;10(9):e3293.
6. Kress HG. Tapentadol and its two mechanisms of action: Is there a new pharmacological class of centrally-acting analgesics on the horizon? *Eur J Pain*. 2010;14(8):781-3.
7. Schwittay A, Sohns M, Heckes B, Elling C. Tapentadol prolonged release for severe chronic osteoarthritis pain in the elderly—a subgroup analysis of routine clinical practice data. *Pain Res Manag*. 2020;2020:5759265.
8. Mateos RG, Bernal DS, Morera LMT, Ferri CM, Escobar AE. Long-term effectiveness and tolerability of pain treatment with tapentadol prolonged release. *Pain Physician*. 2021;24(1):E75-85.
9. Freo U, Furnari M, Ambrosio F, Navalesi P. Efficacy and tolerability of tapentadol for the treatment of chronic low back pain in elderly patients. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(4):973-82.
10. Kern KU, Sohns M, Heckes B, Elling C. Tapentadol prolonged release for severe chronic osteoarthritis pain in the elderly: improvements in daily functioning and quality of life. *Pain Manag*. 2020;10(2):85-95.
11. Aurilio C. Tapentadol prolonged release in fragile geriatric patients > 70 years with chronic severe musculoskeletal pain: an open-label, prospective, observational study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(4 Suppl):40-4.
12. Carter GT, Sullivan MD. Antidepressants in pain management. *Curr Opin Investig Drugs*. 2002;3(3):454-8.
13. Zannikos PN, Smit JW, Stahlberg HJ, Wenge B, Hillewaert VM, Etropolski MS. Pharmacokinetic evaluation of tapentadol extended-release tablets in healthy subjects. *J Opioid Manag*. 2013;9(4):291-300.
14. Biondi DM, Xiang J, Etropolski M, Moskovitz B. Tolerability and efficacy of tapentadol extended release in elderly patients ≥ 75 years of age with chronic osteoarthritis knee or low back pain. *J Opioid Manag*. 2015;11(5):393-403.
15. Tzschenke TM, Christoph T, Kögel B, Schiene K, Hennies HH, Englberger W, Haurand M, Jahnel U, Cremers TI, Friderichs E, De Vry J. (-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): a novel mu-opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;323(1):265-76.
16. Kneip C, Terlinden R, Beier H, Chen G. Investigations into the drug-drug interaction potential of tapentadol in human liver microsomes and fresh human hepatocytes. *Drug Metab Lett*. 2008;2(1):67-75.

