

Efetividade do tapentadol na dor oncológica – uma revisão sistemática

Effectiveness of Tapentadol in Cancer Pain – A Systematic Review

Ana Rita Aguadeiro Santos Baptista

ACES Arrábida, USF Conde Saúde, Universidade Católica Portuguesa, Instituto de Ciências da Saúde, Portugal

Palavras-chave

Dor Oncológica; tapentadol; opioides fortes.

Resumo

Introdução: Uma grande proporção de pessoas com cancro experiencia dor moderada a intensa, que é descrita como angustiante ou intolerável em mais de um terço dos doentes e apresenta uma correlação negativa com a qualidade de vida. O controlo inadequado da dor pode ser devido a analgesia insuficiente, efeitos adversos ou uma combinação de ambos. Os efeitos adversos dos opioides fortes são particularmente problemáticos, o que contribui para uma proporção substancial das falhas de tratamento resultante da má adesão terapêutica. O tapentadol (TPD), de libertação prolongada, é um analgésico de ação central com mecanismo duplo de atuação: atua como agonista do recetor μ e como inibidor da recaptação da noradrenalina. A menor afinidade do TPD aos recetores μ contribui para uma redução dos efeitos adversos que ocorrem com os opioides fortes clássicos, mantendo uma semelhante eficácia analgésica.

Objetivo: Realizar uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar a efetividade do tapentadol no controlo da dor oncológica moderada a severa.

Material e Métodos: A colheita e extração de dados foi efetuada pela única revisora, a investigadora, que utilizou um formulário padrão sugerido pela *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, o qual permitia a avaliação do risco de viés. A pesquisa foi realizada segundo o método de PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), centrou-se, após exclusão de publicações adicionais ou não publicadas na Plataforma Internacional de Registo de Ensaio, especificamente na base de dados MEDLINE/Pubmed e na plataforma b-on, foi realizada durante o período decorrido de abril a maio de 2019, e foram utilizados os descritores de ciências da saúde “tapentadol” e “cancer pain”, combinados entre si através do operador booleano “AND”, revelando uma amostra final de cinco artigos.

Resultados: Foi possível verificar uma ação positiva do tapentadol no controlo da dor oncológica moderada a intensa, associado a um perfil de maior tolerabilidade.

Conclusões: Esta revisão sistemática da literatura sugere que o tapentadol pode ser considerado uma alternativa eficaz e bem tolerada para o tratamento da dor oncológica moderada a intensa, mas a fraca expressividade dos estudos avaliados não permitiu tirar outras conclusões, sendo necessários estudos mais robustos.

Keywords

Cancer Pain, Tapentadol, Strong Opioids

Abstract

Introduction: A large proportion of people with cancer experience moderate to severe pain, being described as distressing or intolerable in more than a third of patients and presenting a negative correlation with quality of life. Inadequate pain control may be due to insufficient analgesi, adverse effects, or a combination of both. The adverse effects of strong opioids being particularly problematic, contributing to a substantial proportion of treatment failures resulting from poor therapeutic adherence. Long action Tapentadol, (TPD, is a centrally acting analgesic with double mechanism: acting as μ receptor agonist and inhibiting noradrenaline reuptake. The lower affinity of TPD to μ receptors, contributes to a reduction in the adverse effects that occur with classic strong opioids, maintaining a similar analgesic efficacy.

Aim: Carry out a systematic review of the literature in order to identify the effectiveness of tapentadol in the control of moderate to severe cancer pain.

Materials and Methods: Data collection and extraction was performed by the only reviewer, the investigator, using a standard form, suggested by the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention, which allowed for the assessment of the risk of bias. The research was carried out according to the PRISMA method (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis), after excluding additional or unpublished publications on the International Test Registration Platform, using MEDLINE / Pubmed database and b-On platform. The study was carried out from April to May 2019, using the following health science descriptors: tapentadol and cancer pain, combined with each other through the Boolean operator "AND", revealing a final sample of 5 articles.

Results: It was possible to verify a positive action of tapentadol in the control of moderate to severe cancer pain, associated with a profile of greater tolerability.

Conclusion: This systematic review of the literature suggests that tapentadol can be considered an effective and well-tolerated alternative for the treatment of moderate to severe cancer pain, but the poor expressiveness of the studies evaluated did not allow drawing other conclusions, requiring more robust studies.

Introdução

A dor oncológica é a dor associada ao cancro e está presente num elevado número de doentes ao longo das várias fases desta doença, chegando a afetar 70 a 90% dos indivíduos em situação terminal e cerca de 33% dos doentes sob tratamento curativo.^{1,2}

A dor pode ocorrer em qualquer momento da progressão da doença, mas a frequência e intensidade da dor tende a aumentar à medida que a doença oncológica evolui, sendo descrita como angustiante ou intolerável em mais de um terço dos doentes e apresentando uma correlação negativa, significativa, com a qualidade de vida das pessoas com dor.^{3l}

Na patologia oncológica, as principais causas da dor são a invasão tumoral direta e/ou a metastatização associada e a dor decorrente dos tratamentos instituídos.¹

Uma revisão de 2019, que analisou revisões sistemáticas e meta-análises em doentes oncológicos, estima uma prevalência de dor moderada a intensa em 40% de casos, interferindo nas atividades de vida diárias, sono, humor e interações sociais daqueles que a experienciam. Quanto aos mecanismos fisiopatológicos de dor, a dor nociceptiva é a mais frequente, seguida pelo componente neuropático e pela dor mista, não esquecendo uma minoria que apresenta dor associada a outras comorbilidades.²

A Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs uma abordagem em escada, com três degraus para o tratamento farmacológico da dor oncológica, recomendando a utilização de opioides major a partir do terceiro degrau, correspondente a dor intensa, o que promove uma redução eficaz da dor em 90% dos casos.⁴

No entanto, reações dos doentes aos opioides major variam de maneira idiossincrática, de modo

que 10 a 30% dos que sofrem de cancro não atingem um controle adequado da dor, sendo o subtratamento da dor oncológica um problema de saúde pública major.^{5,6}

O controlo inadequado da dor pode ser devido a analgesia insuficiente, efeitos adversos ou uma combinação de ambos. Os efeitos adversos gastrointestinais como náuseas, vômitos ou obstipação, são particularmente problemáticos e contribuem para uma proporção substancial das falhas de tratamento resultante da má adesão terapêutica.⁵

Segundo a International Association for the Study of Pain, o controlo da dor deve ser encarado como uma prioridade na prestação de cuidados de saúde de elevada qualidade, sendo indispensável na humanização dos cuidados de saúde, pelo que é importante que os médicos continuem a procurar formas eficazes do controlo da dor oncológica, por forma a aliviar o sofrimento humano.

Com o diagnóstico precoce e o avanço nas terapêuticas utilizadas no cancro, a esperança média de vida destes doentes tem aumentado, pelo que os doentes estão mais propensos a vivenciar a dor oncológica como crónica.⁷

O tapentadol (TPD), de libertação prolongada, é um analgésico de ação central com mecanismo duplo de atuação: atua como agonista do recetor μ e inibe a recaptção da noradrenalina (IRN). A menor afinidade do TPD aos recetores μ contribui para uma redução dos efeitos adversos que ocorrem com os opioides fortes clássicos, mantendo uma semelhante eficácia analgésica que é alcançada pela contribuição do IRN.⁸

Numa revisão sistemática que incluiu quatro ensaios clínicos randomizados (ECR) que comparavam o tapentadol com placebo ou outras substâncias ativas no controlo da dor oncológica moderada a

intensa, foi concluído que a informação sobre a eficácia e tolerabilidade do tapentadol é limitada, dado que os ensaios clínicos tinham um tamanho de amostra insuficiente ou eram projetos heterogêneos que impediam o agrupamento e extração de dados.⁹

Apesar dos ensaios clínicos randomizados serem a fonte mais importante de informação clínica baseada na evidência, outros estudos prospetivos não randomizados ou mesmo estudos observacionais baseados na prática clínica podem fornecer-nos informações úteis nesta área de investigação.^{10,11}

Desde a última revisão sistemática publicada em 2015, vários novos estudos foram conduzidos no sentido de verificar a efetividade do tapentadol na dor oncológica moderada a severa pelo que uma nova revisão sistemática (ou uma atualização) é necessária.

Material e Métodos

O desenho deste estudo baseou-se nos manuais *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention*,^{11,12} tendo sido realizado de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

O presente estudo tem como objetivo identificar a efetividade do tapentadol no controlo da dor oncológica moderada a severa. A questão de partida foi definida através do acrónimo PI[C]O, contendo assim o problema de investigação: a população, a

intervenção, a comparação e os resultados, conforme apresentado na tabela 1.

A seleção das publicações foi definida pelos subseqüentes critérios de inclusão e exclusão. Foram criados os seguintes critérios de inclusão: (1) estudos em que a população alvo seja humana, com idade igual ou superior a 18 anos e na qual está identificada a existência de dor oncológica moderada a intensa; (2) estudos em que a principal intervenção é a administração de tapentadol de libertação prolongada, independentemente da dose ou duração de tratamento em comparação ou não com outros opioides fortes; (3) estudos que refiram o tapentadol no controlo da dor oncológica moderada a intensa; (4) os desenhos de estudo considerados para inclusão são os *randomized controlled trials* (RCT), estudos experimentais sem randomização, estudos de coorte e casos-controlo, estudos observacionais sem grupos de controlo, como os transversais e séries de casos. Foram excluídos: (1) comentários de autor; (2) artigos de opinião; (3) estudos efetuados ou patrocinados pelas marcas registadas de comercialização de produtos de interesse na área, sem que seja assegurada a sua imparcialidade.

Face à construção da estratégia de pesquisa, a mesma foi efetuada em bases de dados eletrónicas, durante o período compreendido entre os meses de abril a maio de 2019, nos idiomas português, inglês e espanhol, sendo apenas incluídas as publicações datadas entre janeiro de 2014 a abril de 2019, e cujo texto estava disponível na íntegra.

A pesquisa centrou-se especificamente na base de dados MEDLINE/Pubmed e na plataforma b-on (via VPN Instituto Politécnico de Setúbal). A última entrada realizou-se dia 10 de maio de 2019, e foram utilizados descritores de ciências da saúde “tapentadol” e “cancer pain”, combinados entre si através do operador booleano “AND”. Foi também elaborada uma pesquisa na Plataforma Internacional de Registo de Ensaios Clínicos (ICTRP) (apps.who.int/trialsearch/) para identificar publicações adicionais ou dados não publicados, mas não foram encontrados ensaios a decorrer atualmente.

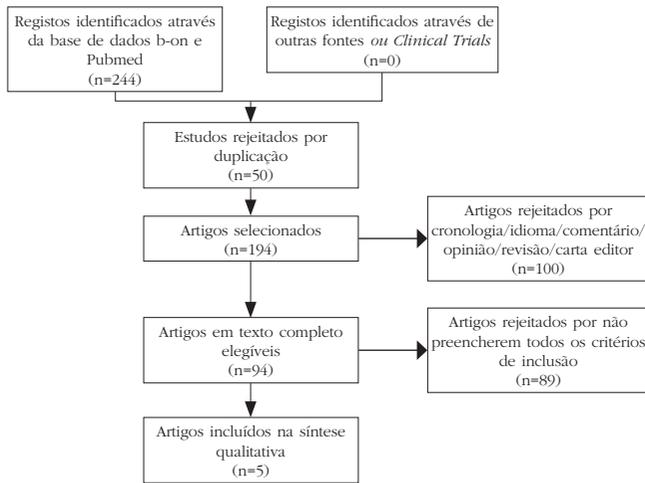
Relativamente ao processamento de dados, este recaiu apenas numa revisora – a investigadora. A revisora examinou autonomamente os títulos e resumos das publicações encontradas, seguida da leitura total das publicações aceites e passíveis de serem acedidas, selecionando-as com base nos critérios de inclusão supracitados.

A figura 1 mostra o diagrama de PRISMA com o processo de seleção de artigos.

Tabela 1 – Pergunta de investigação definida através do acrónimo PI[C]O

P	<i>Population</i>	Adultos (idade ≥ 18 anos), independentemente do género, com dor oncológica moderada a severa.
I	<i>Intervention</i>	Tratamento da dor oncológica moderada a severa com tapentadol oral de libertação prolongada, independentemente da dose ou frequência.
C	<i>Comparison</i>	Em comparação com controlos ativos (opioides fortes), em qualquer dose, frequência ou duração do tratamento.
O	<i>Outcomes</i>	A dor teve que ser medida usando uma ferramenta de avaliação validada: uma redução de pelo menos 30% (moderada) e pelo menos 50% (substancial) do limiar da dor em relação ao valor basal é recomendada de acordo com ¹³ a <i>Initiative on Methods Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials</i> (IMMPACT).

Figura 1 – Processo de seleção de artigos de acordo com o diagrama PRISMA



Resultados

A extração de resultados das publicações incluídas foi efetuada pela investigadora utilizando o *layout* de quadros do programa ReviewManager versão 5.1, sugerido pela *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention*.¹²

Figura 2 – Sumário risco de vieses de acordo com os estudos analisados (opinião da autora)

	Geração de sequência aleatória (viés de seleção)	Ocultação da alocação (viés de seleção)	Participantes e investigadores cegos para informações que comprometam a avaliação dos estudos (viés de desempenho)	Avaliação cega dos resultados (viés de deteção)	Dados incompletos sobre os resultados (viés de atrito)	Relato de Vieses
Shikowski 2015	-	-	-	-	-	-
Cascella 2019	-	-	?	?	+	+
Ramírez 2016	-	-	?	?	+	+
Mercadante 2014	-	-	?	?	+	+
Kress 2014	+	+	+	+	+	?

Da estratégia de busca delineada, foram incluídas para análise cinco publicações que constituíram a amostra em estudo, sendo primeiramente apresentado um sumário do risco de viés dos estudos analisados. (figura 2)

As seguintes tabelas, 2 e 3, abaixo apresentadas, resumem as características de cada um dos estudos incluídos, que são apresentados por ordem aleatória de leitura e de inclusão no estudo.

Discussão

Dada a heterogeneidade dos artigos, o cruzamento de dados não foi possível. A dificuldade de comparações entre si impossibilitou a progressão para uma revisão sistemática da literatura com meta-análise, pelo que a apresentação dos dados foi elaborada de forma narrativa.

Foram incluídos nesta análise cinco estudos de acordo com o fluxograma apresentado na figura 1, os quais são constituídos por um ensaio clínico randomizado e quatro ensaios clínicos não controlados, cujas características principais se encontram resumidas nas tabelas 2 e 3.

Em todos os estudos, a população foi constituída por indivíduos com dor oncológica de intensidade moderada a intensa, e a avaliação da intensidade da dor foi realizada na maioria pela NRS, e apenas num caso pela VAS.

O ensaio clínico randomizado, duplamente cego, com grupo controlo, foi conduzido em 16 países e pretendia avaliar a efetividade e segurança do TPD comparado com o placebo e comparado com a morfina. Adultos com dor oncológica e NRS ≥ 5, naïves em opioides ou insatisfeitos com o controlo da dor MOR ≤ 160mg/d, foram incluídos desde que não preenchessem os critérios de exclusão definidos na tabela 3. O TPD foi iniciado numa dose de 100-250 mg bid), e foi apenas permitido o uso de sulfato de morfina, sem limite de dose, como resgate para a dor irruptiva. Apesar duma metodologia que minimiza os riscos de vieses, o facto de o doente utilizar MOR para resgate as vezes necessárias e nas quantidades necessárias pode ter condicionado os resultados, mas dificilmente se consegue fazer um estudo eticamente adequado sem permitirmos outras ferramentas de controlo da dor.

Em todos os estudos analisados, incluindo o RCT, foi considerada uma eficácia não inferior do TPD no controlo da dor oncológica moderada a severa quando comparada com outros opioides ou

Tabela 2 – Estudos prospetivos não randomizados sobre o uso de tapentadol na dor oncológica

Autor (ano)	Tipo de Estudo	Objetivos	Participantes	N	Intervenções	Duração do Estudo	Escala Utilizadas	Resultados
Shikowski et al (2015)	Prospetivo Observacional multicêntrico	Investigar a administração TPD na prática clínica regular em doentes com dor oncológica crónica intensa que só poderiam ser adequadamente tratados com analgésicos opióides.	Critérios Inclusão: Adultos com dor crónica oncológica intensa para os quais o tratamento com TPD foi planeado independentemente do estudo Critérios de Exclusão: Não relatado.	123	Todas as decisões de tratamento foram exclusivamente do critério do médico responsável pelo tratamento. O TPD foi prescrito de acordo com o resumo das características do produto, dependendo do tratamento prévio da dor e da intensidade da dor. Foi recomendado um ajuste da dose dentro de 3 dias em casos de alívio inadequado da dor. Follow-up: após 4-6 semanas e ao fim de 3 meses	Decorreu de março de 2012 a fevereiro de 2013. Duração 3 meses.	NRS (avaliação funcional) EQ-5D mPDI SF-12 HADS QLIP	Tratamento <i>Baseline</i> : 42,3% opióides fortes, 39% opióides fracos, 78,9% analgésicos NO Mudança para TPD ocorreu por inadequada analgesia (85,4%), inadequada qualidade vida (58,5%) Significativa redução da intensidade da dor ($P < 0,001$) A dose TDP no final observação 286,7±139,8 mg 69,9 % continuaram medicados com TPD, 7,3% descontinuado por inadequada analgesia e 2,4% por EA Melhoria da QV com redução do impacto da dor nas AVD's e no Sono Bem tolerado, apenas 15 doentes relataram EA (náusea, tontura, vômitos e fadiga) Limitações do estudo: Não relatado.
Cascella et al (2019)	Prospetivo Observacional	Investigar a eficácia do TPD na prática clínica regular em doentes com dor oncológica crónica moderada a intensa e os efeitos sobre o componente neuropático da dor, da QV e do satisfação do doente (PS).	Doentes com dor crónica oncológica moderada a intensa (NRS ≥ 5) Critérios Inclusão: idade >18 anos independentemente do género; EMV > 3 meses; Intensidade da dor: NRS ≥ 5 ; Sem comprometimento cognitivo grave; Naíve ou não em opiáceos. Critérios de Exclusão: Incapaz de fornecer consentimento informado; Abuso de drogas / alcoolismo; Insuficiência renal (TFG <30 mL / min / 1,73 m ²) ou insuficiência hepática; Síndromes de dor crónica maligna; Insuficiência respiratória grave (PaO ₂ <50 mmHg), asma não tratada, OSA Pancreatite aguda ou doença do trato biliar; Íleo paralítico; IBD; NYHA > 3; ACS recente (6 meses); AVC recente, traumatismo craniano (1 ano); Medicação: IMAO; Mães a amamentar; Intolerância a lactose.	80	O TPD foi prescrito de acordo com o resumo das características do produto. Doentes Naíve opióide iniciaram TPD 50 mg 2 x dia e os doentes tolerantes a opióide foi feito <i>switch</i> de acordo com equianalgesia (1:3:3 equivalentes morfina oral) não excedendo 500 mg/dia. Permissão para Tx dor irruptiva com opióides, assim como fármaco adjuvantes. Subtidos a 5 consultas: T0 colheita inicial, T1 após 3 dias, T2 após 6 dias, T3 entre 30-40 dias e T4 60-70 dias.	Decorreu de novembro de 2015 a fevereiro de 2017. Duração 60 a 70 dias.	NRS DN4 QOL <i>index</i> PS	Melhoria do controlo da dor: a intensidade da dor diminuiu 11% de T0-T1, 15% em T2 e ao fim de um mês diminuiu significativamente após o 1º mês de Tx mantendo um alívio da dor adequado até ao final do estudo (com $P < 0,0$ quando comparado T0-T4), tendo a resposta sido superior nos mais velhos e nas mulheres. Maior controlo da dor neuropática associado a melhores <i>scores</i> de DN4 no final do estudo. A dose TDP no final observação em média 366 mg. Diminuição do uso de AD. Melhoria da QV com aumento 30-40 d no QOL <i>index</i> . PS em T3-T4 : "satisfeitos", "muito satisfeitos" ou "extremamente satisfeitos" Abandono por EA 2,5%. EA: não relatados. Limitações do estudo: Não aleatorizado, amostra heterogênea e de tamanho reduzido, terapias farmacológicas ou controles não pareados, uso de opióides no controlo da dor irruptiva e o uso AD poderiam ter influenciado o efeito TPD.
Ramírez et al (2016)	Coorte Prospetivo Observacional multicêntrico	Avaliar a eficácia e tolerabilidade do TPD em doentes com dor oncológica aguda e/ou crónica que sejam naíves em opióides	Adultos com dor aguda e/ou crónica oncológica moderada a intensa (VAS > 5), naíves em opióides, iniciaram TPD na visita a um dos 3 Departamentos de Oncologia e Radioterapia participantes.	53	A maioria dos doentes recebeu TPD 50 mg 2 x dia, 3 doentes receberam 25mg/12h. As doses foram geridas de forma a manter o alívio adequado ou pelo limite de toxicidade dependente da dose. A dor foi avaliada pré e pós terapêutica com TPD, sendo registado tipo de dor, intensidade, dosagem TPD, eficácia, EA, combinação de fármacos,	Decorreu de outubro de 2011 a fevereiro de 2013	VAS	Antes do início do TDP 77,35 % tinham dor de intensidade 6-8 (VAS) e os restantes dor > 5. Após TPD a intensidade da dor reduziu para VAS < 4 em 71,67%. Em 50,9% o controlo da dor foi mantido com doses TPD 50 mg 2x dia. Em 7,5 % foi necessário trocar para outro opióide (morfina ou fentamila). Da totalidade da população em estudo 32 doentes necessitaram de opióides de libertação rápida, 9 receberam corticoides, 9 anti-convulsivantes, 7 AINE's, 3 sulfato de morfina e 4 outras terapêuticas AD. EA reportados em 4 doentes (obstipação, prurido e tonturas), não tendo sido reportados EA severos. Limitações do estudo: doentes naíves de opióides respondem a qualquer dose baixa de opióides, pelo que a população em estudo pode não ser a mais representativa da população oncológica com dor. Não foi utilizado grupo de controlo e a comparação apenas antes e depois do efeito de um único agente não é científico e pode levar a interpretações erradas.
Mercadante et al (2014)	Coorte Prospetivo Observacional único centro, Amostra de conveniência	Avaliar a eficácia e tolerabilidade do TPD, por um período de 4 semanas, em doentes previamente tratados com opióides fortes	Adultos com cancro previamente tratados com MOR ≥ 60 mg/dia ou equivalente Critérios de exclusão: insuficiência renal ou hepática grave, IMAO nos 14 dias anteriores ao rastreio ou doses não estáveis de SSRI's.	30	Rotação TPD a partir de tratamento prévio com opióides (ráci MOR:TPD 1:3,3). As doses foram posteriormente adequadas à intensidade da dor ao longo das 4 semanas. A morfina ora como resgate para a dor irruptiva. Dor e intensidade dos 4 sintomas foram registados em intervalos semanais. AD foram mantidos.	Decorreu de janeiro a dezembro de 2013. Duração: 4 semanas	NRS DS	Em 23 doentes foi feita rotação MOR –TPD (18 por inadequado controlo da dor, 8 por conveniência, 1 por EA, e 3 por mau controlo da dor + EA). A dose TDP inicial > 300 mg/d tendo aumentado significativamente em T4 alguns até para valores > 600 mg/dia. As doses de TPD aumentaram significativamente ($p = 0,05$), enquanto a intensidade da dor diminuiu significativamente ($p = 0,001$), sem impacto significativo no DS. Dez pacientes (33%) não completaram o período do estudo: 5 descontinuaram o TPD por dor, 2 pelos EA, 1 por má adesão e 2 desconhece-se. Limitações do estudo: baixo N, estudo não randomizado, não controlado, com perda no acompanhamento de alguns doentes. Analgésicos AD poderiam ter influenciado efeitos do TPD, embora as doses não tenham sido alteradas por protocolo.

TPD, tapentadol; MOR, morfina; EA, efeitos adversos; NRS, *numerical rating scale*; PGIC, *Patient Global Impression of Change scale*; GI, gastrointestinal; DN4, *neuropathic pain assessment questionnaire*; SF-36, *Quality of Life Questionnaire*; EQ-5D, *Quality of Life Questionnaire*; SF-12, *short-form SF-36*; HADS, *Hospital Anxiety and Depression Scale*. AVC, acidente vascular cerebral; AIT, acidente vascular transitório; IMAO, inibidores da monoamina oxidase; QV, qualidade de vida; AD, terapêutica adjuvante; PS, satisfação do doente; NYHA, *New York Heart Association*; SSRI's, inibidores da recaptação da serotonina; AINE's, anti-inflamatórios não esteroides; TCE, traumatismo crânio-encefálico; HTA, hipertensão arterial.

Tabela 3 – Ensaio Clínico randomizado, duplamente cego, sobre o uso de Tapentadol na dor oncológica

Autor (ano)	Tipo de Estudo	Objetivos	Participantes	N	Intervenções	Duração do Estudo	Escalas Utilizadas	Resultados
Kress et al (2014)	Randomizado, duplamente cego, multicêntrico, Controlado com placebo e ativo	Avaliar a eficácia e tolerabilidade do TPD (100-250 mg bid) em comparação com placebo e liberação controlada de MOR (40-100 mg bid) no controle de dor crônica oncológica moderada a intensa.	Adultos com dor oncológica e NRS ≥ 5 Critérios Inclusão: naïves em opioides ou insatisfeito com Tx numa dose MOR ≤ 160 mg/d. Critérios de Exclusão: Ter usado fármaco ou um dispositivo o médico experimental 30 dias antes do início planejado do tratamento; participar simultaneamente noutro estudo ou num estudo prévio com TPD; história de abuso de álcool e/ou drogas; transtorno convulsivo ou epilepsia; TCE, AIT dor ou AVC à um ano; TCE grave em 15 anos; tumor cerebral ou metástases cerebrais; hepatite B ou C crônica ou hepatite B ou C ativa em 3 meses; HIV; função hepática moderada ou gravemente comprometida; função renal gravemente comprometida; hipercalemia; HTA não controlada; reserva basal inadequada da medula óssea (contagem de GB no sangue $\leq 3.500/\mu\text{L}$, contagem de plaquetas $\leq 100.000/\mu\text{L}$ e nível de hemoglobina $\leq 9,5 \text{ g/dL}$); qualquer cirurgia agendada ou qualquer procedimento doloroso durante o estudo; doença clinicamente significativa que possa afetar a eficácia ou as avaliações de segurança	496	TPD vs Placebo TPD (100-250 mg bid) vs Morfina (40-100 mg bid) - titulação Sulfato de morfina foi permitido, sem limite de dose, como resgate para a dor irruptiva. Após 3 dias estabilização pós-titulação eram elegíveis para o período de manutenção, se NRS < 5 e a média de consumo de MOR rápida < 20 mg/dia	Duração: titulação -2 semanas, Manutenção -4 semanas Decorreu de junho 2007 a junho 2012.	NRS	O TPD (100 - 250 mg bid) é eficaz no controlo da dor oncológica moderada a intensa, numa eficácia que não é inferior ao da MOR(40 - 100 mg) mas com um melhor perfil de tolerabilidade gastrointestinal. Limitações do estudo: A quantidade de medicação de resgate utilizada pode ter influenciado não só a necessidade de analgesia adicional, mas também a tolerabilidade do medicamento em estudo atribuído

TPD, tapentadol; MOR, morfina; EA, efeitos adversos; NRS, *numerical rating scale*; PGIC, *Patient Global Impression of Change scale*; GI, gastrointestinal; DN4, *neuropathic pain assessment questionnaire*; SF-36, *Quality of Life Questionnaire*; EQ-5D, *Quality of Life Questionnaire*; SF-12, *short-form SF-36*; HADS, *Hospital Anxiety and Depression Scale*. AVC, acidente vascular cerebral; AIT, acidente vascular transitório; IMAO, inibidores da monoamina oxidase; QV, qualidade de vida; AD, terapêutica adjuvante; PS, satisfação do doente; NYHA, *New York Heart Association*; SSRI's, inibidores da recaptação da serotonina; AINE's, anti-inflamatórios não esteróides; TCE, traumatismo craneo-encefálico; HTA, hipertensão arterial.

quando feita rotação por inadequada analgesia com os fármacos utilizados. Uma grande percentagem de doentes não tinha dor controlada inicialmente, mas é importante destacar que a grande maioria da amostra estava medicada com opioides fracos ou com analgésicos não opioides.¹⁴

A dose média para controlo da dor situou-se entre 100 mg bid e os 250 mg bid, dependendo do uso prévio ou não de opioides fortes, podendo nalguns casos terem sido utilizadas doses de 600 mg/dia sem grande evidência de efeitos adversos associados.

Uma grande limitação de todos os estudos é o número reduzido da amostra e o viés produzido por terapêutica adjuvante ou pela terapêutica de resgate com opioides.

Em suma, a evidência dos estudos não randomizados e não controlados analisados nesta revisão sugerem que o tapentadol de libertação prolongada é bem tolerado quando usado na comunidade, com poucas reações adversas, na maioria dos casos identificando-se tonturas, perda de apetite e náusea. Esta tolerabilidade favorável pode torná-lo uma opção adequada em idosos ou populações frágeis e pode promover uma melhor adesão ao tratamento e, por conseguinte, um maior controlo da dor, mas esta premissa precisa ser confirmada por mais e maiores ensaios clínicos robustos como RCT.

O TPD parece ser uma alternativa útil na dor refratária ou como parte de uma estratégia de rotação de opioides em doentes oncológicos, mas a ponderação deste efeito requer uma experiência experimental mais robusta.

Apesar das doses de TPD terem sido paulatinamente aumentadas à medida que a dor se intensificava ou não se controlava adequadamente, o aumento da dose parece ter sido de forma menos substancial do

que no caso de outros opiáceos fortes, o que pode estar associado à hipótese de que o mecanismo duplo deste fármaco poderá ter a capacidade de impedir ou retardar a tolerância aos opioides, o que deve ser explorado por constituir uma boa alternativa nos doentes com dor oncológica crônica. No entanto, esta hipótese deve ser confirmada.

A evidência sugere que o tapentadol é eficaz, seguro e bem tolerado na dor oncológica, mas mais estudos são necessários.

Relativamente ao processamento de dados desta revisão que recaiu apenas numa revisora, a investigadora, pode ter constituído uma limitação importante no processo de revisão.

Conclusões

Esta revisão sistemática da literatura sugere que o tapentadol pode ser considerado uma alternativa eficaz e bem tolerada para o tratamento moderado a intenso da dor oncológica, permitindo controlar a dor com menos efeitos adversos associados, destacando-se a baixa ocorrência de efeitos adversos e uma diminuição na intensidade da dor de acordo com NRS.

A principal limitação deste trabalho é o facto de ser composto sobretudo por estudos de baixa evidência científica e sem objetivos comuns entre eles, o que inviabiliza a sua comparação e extrapolação dos resultados.

Relativamente às principais implicações para a prática clínica de cuidados, saliento a boa tolerância do tapentadol que pode ser muito importante sobretudo nos doentes naïves em opioides e que pode permitir, desde cedo, um controlo adequado da dor oncológica.

No que diz respeito às principais implicações para a investigação, relato a necessidade de novos estudos serem conduzidos para comprovar ou não a capacidade do TPD descrita na literatura. Pode deduzir-se que este efeito é potencialmente positivo.

Apesar de não ter sido possível progredir para uma fase de meta-análise, dentro das limitações deste estudo, foi possível descrever o conhecimento atual sobre o uso de TPD na dor oncológica moderada a intensa.

Referências

- Diniz L, Naves F. Dor Crónica. In: Ritto C, Naves F, Rocha F, Costa I, Diniz L, Raposo M, et al, editors. Manual de dor Crónica. Lisboa: Grunenthal; 2017. P. 85-93.
- Kress H, Coluzzi F. Tapentadol in the management of cancer pain: current evidence and future perspectives. *Pain Res.* 2019 Dec;12:1553-1560.
- Wiffen P, Wee B, Derry S, Bell R, Moore RA, e Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group. Opioids for cancer pain – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017.
- Mercadante S, Fulfaro F. World Health Organization guidelines for cancer pain: a reappraisal. *Ann Oncol.* 2005; 16 Suppl 4:iv132-135.
- Carmona-Bayonas A, Fonseca P, Echaburu J. Tapentadol for cancer pain management: a narrative review. *Pain Prac.* 2017;17(8):1075-1088.
- Vieira C, Brás M, Fragoso M. Opióides na Dor Oncológica e o seu Uso em Circunstâncias Particulares: Uma Revisão Narrativa. *Acta Med Port.* 2019;32(5):388-399.
- DGS. Circular Normativa n.º 11/DSCS/DPCD. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde; 2008.
- Pina P. Os analgésicos opióides (doses fortes). Os efeitos adversos dos opióides. In: Ritto C, Naves F, Rocha F, Costa I, Diniz L, Raposo M, et al, editores. Manual de Dor Crónica. Lisboa: Grunenthal; 2017. P. 173-176.
- Wiffen P, Derry S, Naessens K, Bell R. Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015.
- Samolsky Dekel BG, Ghedini S, Gori A, Vasarri A, Di Nino G, Melotti R. Lasting prolonged-release tapentadol for moderate/severe non-cancer musculoskeletal chronic pain. *Pain Ther.* 2015;4(1):107-117.
- Donato H, Donato M. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. *Acta Med Port.* 2019;32(3):227-235.
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of interventions.* [Online]. Cochrane; 2014. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
- Dworkin R, Turk D, Wyrwich K, Beaton D, Cleeland C, Farrar J, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain.* 2008;9(2):105-21.
- Schikowski A, Krings D, Schwenke K. Tapentadol prolonged release for severe chronic cancer-related pain: effectiveness, tolerability, and influence on quality of life of the patients. *Pain Res.* 2015;8:1-8.
- Mercadante S, Porzio G, Adile C, Aielli F, Cortegiani A, Dickenson A, et al. Tapentadol at medium to high doses in patients previously receiving strong opioids for the management of cancer pain. *Cur Med Res. & Opin.* 2014;30(10):2063-8.
- Ramírez E, Carmona D, Martínez C, Torre-Luque A. Tapentadol in the management of opioid-naïve patients with cancer pain. *Rev Soc Esp Dolor.* 2016;23(1):32-38.
- Cascella M, Forte C, Bimonte S, Romano C, Costanzo R, Morabito A, et al. Multiple effectiveness aspects of tapentadol for moderate-severe cancer-pain treatment: an observational prospective study. *Pain Res.* 2019;12:117-125.
- Kress H, Koch E, Kosturski H, Steup A, Karcher K, Lange B, et al. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Pain Physician.* 2014;17(4):329-43.