

Bases Farmacológicas Para o Uso Clínico dos Opióides

Prof. Dr. Lino Lemonica*

Os **opióides** são medicamentos analgésicos utilizados comumente para o tratamento de dor de intensidade moderada a elevada. Embora seja uma substância conhecida há aproximadamente 5.000 anos, somente nos últimos 20 anos houve uma extraordinária expansão do conhecimento sobre os locais e os seus mecanismos de ação. Do mesmo modo, tem havido um grande avanço no estudo farmacocinético da absorção, distribuição e do seu metabolismo. Esses estudos têm contribuído para o melhor entendimento das variações individuais de suas respostas e sugerido como minimizar alguns de seus efeitos indesejáveis. Embora ocorram falhas de conhecimento, o uso racional e apropriado desses medicamentos está baseado no saber de suas propriedades farmacológicas derivado de estudos clínicos adequadamente controlados.

Sabe-se que a maioria dos conhecimentos farmacológicos sobre os opióides para o tratamento da dor é derivada de seu uso em dor oncológica, mas estudos recentes demonstraram que suas propriedades podem ser seguramente utilizadas em pacientes com dor persistente não cancerosa e mesmo em dor aguda. Uma das maiores conclusões derivadas do uso em dor de câncer é o fato de que o potencial abuso é irrelevante naqueles doentes sem história de dependência química.

Os analgésicos opióides são caracterizados

pelas suas importantes diferenças farmacológicas, derivadas de suas complexas interações com três tipos de **receptores** (μ , κ e δ). Pertencem à família dos receptores ligados à proteína G que sinalizam um segundo mensageiro (AMP cíclico) ou um canal iônico (K^+). As alterações nos níveis de AMP cíclico são associadas ao desenvolvimento de tolerância e dependência física. Estudos farmacológicos e sobre a ligação medicamento-receptor demonstram que os receptores μ medeiam a analgesia e os efeitos indesejáveis (depressão respiratória, constipação e imunossupressão). Outros estudos demonstram a distribuição anatômica dos receptores e esclarecem os seus locais de ação. Assim, os receptores μ são encontrados em nervos periféricos (após inflamação), em locais pré e pós-sinápticos no corno dorsal da medula espinhal, no tronco cerebral, no tálamo e no córtex, estruturas que constituem o sistema de transmissão ascendente da dor. São também identificados na substância cinzenta periaquedutal, no núcleo magno da rafe e na medula ventral rostral, que compreendem o sistema inibitório descendente que modula a transmissão de dor pela coluna espinhal. Em nível celular, os opióides diminuem a entrada do íon cálcio, causando diminuição da liberação pré-sináptica de neurotransmissor (substância P), aumentam o efluxo de potássio que causa a hiperpolarização dos neurônios pós-sinápticos e, com isso, diminuem a transmissão



* *Mestre e Doutor em Medicina - Fac. Medicina - Unesp. Professor Adjunto Livre - Docente em Anestesiologia (Área de Dor) - Fac. de Medicina - Unesp. Ph.D em Dor e Cuidados Paliativos (Itália). Certificado de Atuação na Área de Tratamento de Dor - SBA. Responsável pelo Serviço de Terapia Antálgica e Cuidados Paliativos do HC da FMB - Unesp. Ex-Presidente da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor - SBED. Ex-Presidente e Ex-Membro do Comitê de Dor da SBA.*

sináptica. Um terceiro modo de ação é a inibição da transmissão GABAérgica em um circuito local, como o tronco cerebral, onde o GABA age inibindo o neurônio inibitório de dor. Essa ação inibitória do opióide tem o claro efeito de excitar o circuito inibitório descendente.

Os receptores opióides fazem parte do sistema opióide endógeno, que inclui um grande número de peptídeos opióides ligantes (encefalinas, endorfinas e dinorfinas) que parecem possuir o papel fisiológico de neurotransmissores, neuromoduladores e neuromônios.

Os **fármacos agonistas** semelhantes à morfina (codeína, metadona, meperidina, oxiconona, fentanil) representam outras substâncias que se ligam predominantemente aos receptores μ e produzem analgesia. Eles possuem um perfil de efeitos farmacológicos semelhante ao da morfina, porém diferem em fatores críticos, tais como diferentes potências analgésicas relativas oral/parenteral, meia-vida de eliminação e biotransformação para metabólitos ativos.

Os opióides antagonistas (naloxona) deslocam os agonistas de seus sítios, ligam-se fortemente a cada um dos três tipos de receptores (grande afinidade ao μ) e bloqueiam ou revertem os efeitos da morfina. Entre esses dois grupos situam-se os fármacos agonistas-antagonistas, que podem demonstrar atividade agonista em receptor κ ou antagonista em receptor opióide μ .

A **morfina** possui uma disponibilidade oral entre 35 a 75% e sua meia-vida plasmática é de 2 a 3,5 horas, características que proporcionam um tempo de analgesia entre 4 e 6 horas e que limitam o seu acúmulo. Sua farmacologia permanece linear durante a administração repetida, fato que contribui para o uso ser seguro. A morfina-6-glicuronídeo (M-6-G), um metabólito ativo da morfina, parece contribuir para a atividade analgésica, é eliminada pelos rins, causando acúmulo em pacientes com insuficiência renal, mas sem efeitos conclu-

A morfina possui uma disponibilidade oral entre 35 a 75% e sua meia-vida plasmática é de 2 a 3,5 horas, características que proporcionam um tempo de analgesia entre 4 e 6 horas e que limitam o seu acúmulo

sivos. Por sua vez, a morfina-3-glicuronídeo (M-3-G) é o metabólito predominante, porém sem efeito farmacológico em humanos. Especula-se o efeito neuroexcitatório em pacientes que fazem uso crônico e em doses elevadas de morfina.

A **potência relativa** da morfina intramuscular/oral é de 1:6; porém, após administrações repetidas e em esquema regular de horário, essa relação cai para 1:2 ou 1:3. Portanto, em pacientes que estão na fase de titulação de dose, a relação 1:6 deve ser usada inicialmente e alterada ao longo do tempo até se obter a concentração plasmática estável.

As preparações de morfina de **liberação cronogramada**, seguras e eficazes, promovem analgesia com duração de 8 a 12 horas e permitem que os pacientes com dor crônica se tornem livres de doses repetidas, especialmente durante a noite. Os pacientes podem inicialmente titular as doses com morfina de liberação rápida e após a estabilização alterar o medicamento para o de liberação lenta, mas é possível fazer a titulação desde o início com morfina de absorção retardada. Para o tratamento da **dor incidental**, a **medicação de resgate** (morfina de liberação rápida) pode ser disponibilizada para os doentes que recebem preparação de liberação lenta.

Os opióides alternativos à morfina devem ser selecionados com base nas

necessidades individuais e, em particular, pelos efeitos adversos da morfina (sedação, náusea, obstipação e vômito). Outras razões são determinadas pela preferência do doente (experiência anterior) ou mesmo disponibilidade ou acesso local ao medicamento. É necessário enfatizar que não existe evidência sugerindo que qualquer opióide tenha uma maior eficácia analgésica do que a morfina.

A **metadona** tem uma disponibilidade oral de 85% e a relação de potência oral/parenteral é de 1:2. Sua meia-vida plasmática é de 24 horas, mas pode variar entre 13 e 50 horas, enquanto a duração da analgesia é de somente 4 a 8 horas. Com a metadona, doses repetidas levam ao seu acúmulo, causado pela discrepância entre a meia-vida plasmática e o tempo de analgesia. Sedação, confusão mental e mesmo morte podem ocorrer quando os pacientes não forem atentamente monitorados e as dosagens não ajustadas, como necessário, durante o período de acúmulo, que pode se estender por cinco a dez dias. Contudo, é uma alternativa útil, mas requer maior atenção no uso clínico quando comparada à morfina e nesses casos as doses iniciais devem ser tituladas cuidadosamente. Como há **tolerância cruzada** incompleta entre a morfina e a metadona, pode ocorrer dificuldade em se calcular doses equianalgésicas entre elas. A metadona é uma mistura racêmica do l-isômero (opióide potente) e o d-isômero (opióide fraco); contudo, ambos ligam-se aos receptores NMDA, sendo que o d-isômero possui atividade antagonista funcional (anti-hiperalgésica) e capacidade de prevenir o desenvolvimento de tolerância pela morfina.

Estudos experimentais demonstram a existência de compostos com atividade antagonista nos **receptores NMDA**. Isso ocorre com alguns opióides (metadona, meperidina, dextropropoxifeno) e outros compostos (cetamina racêmica e seus isômeros, dextrometorfano, memantina). Esses compostos possuem atividades anti-hiperalgésica e antialodínica em modelos

animais com neuropatia dolorosa periférica e outros com sensibilização central. A utilidade clínica desses compostos (cetamina) como eficiente analgésico em dor neuropática tem sido limitada pelos efeitos indesejáveis em muitos pacientes, mas o dextrometorfano é efetivo em neuropatia diabética dolorosa, sendo bem tolerado mesmo com doses elevadas. Desse modo, ao se considerar os dois efeitos (anti-hiperalgesia e prevenção de tolerância), a combinação de um opióide e um antagonista de receptor NMDA pode ser de particular valor em estados dolorosos em que a potência do opióide deve ser reduzida pela ocorrência de hiperalgesia e/ou desenvolvimento de tolerância.

A **meperidina**, quando usada em doses repetidas, pode causar acúmulo de seu **metabólito tóxico**, a normeperidina, que produz hiperexcitabilidade do SNC. Ela é inicialmente caracterizada por súbita ansiedade seguida de tremor, mioclonia multifocal e, ocasionalmente, convulsão. Normalmente essa hiperexcitabilidade acomete pacientes com doença renal, mas pode ocorrer após administrações repetidas em pacientes com função renal normal. Outra ocorrência clínica da meperidina é seu elevado potencial em causar adição após doses repetidas, portanto é absolutamente contra-indicada como medicamento para tratamento de dor crônica.

A **oxicodona** está disponível em nosso país somente em apresentação de comprimidos revestidos de liberação controlada (efeito de 8 a 12 horas de duração), embora exista preparação de liberação imediata. A disponibilidade oral é entre 60 e 87%, o estado de equilíbrio plasmático é alcançado entre 24 e 36 horas e a meia-vida de eliminação é de 4,5 horas. O medicamento possui um modelo de **absorção bifásica** com meias-vidas de 0,6 e de 6,9 horas que refletem uma liberação inicial precoce, seguida de outra controlada tardia. É transformada no fígado e os seus metabólitos são a noroxicodona, oximorfona e seus glicuronídeos, sendo ambos possuidores de

O fentanil é aproximadamente 80 a 100 vezes mais potente que a morfina, é um fármaco altamente lipofílico, com tempo de ação mais curto do que a morfina parenteral. É usado como forma de tratamento de dor aguda pós-operatória, traumática ou do queimado

baixa atividade analgésica. A eliminação é urinária e em pacientes com insuficiência renal pode haver acúmulo de metabólitos ativos, que podem resultar em aumento da sedação, mas não da depressão respiratória. O medicamento é apresentado com várias dosagens e seu emprego é indicado para o tratamento de dor de intensidade moderada a elevada. Contudo, baixas doses em associação com analgésicos não-opioides (aspirina e acetaminofeno) são frequentemente usadas para o alívio da dor de intensidade baixa a moderada. O uso de doses elevadas de oxicodona em regime crônico não deve ser adotado em razão dos riscos de aumento da toxicidade.

O **fentanil** é aproximadamente 80 a 100 vezes mais potente que a morfina, é um fármaco altamente lipofílico, com tempo de ação mais curto do que a morfina parenteral. É usado como forma de tratamento de dor aguda pós-operatória, traumática ou do queimado, por via de administração intravenosa e peridural, ou ainda por **adesivos de absorção transdérmica** quando a indicação é para tratamento de dor crônica oncológica ou não. Em se tratando desta via de administração, mais recentemente foi acrescentada ao arsenal terapêutico a **buprenorfina**. Trata-se de um opiáceo sintético, agonista (μ)/antagonista (κ), derivado da tebaína,

indicado, nesta apresentação, para dor não oncológica de intensidade moderada a elevada. De modo geral, as preparações transdérmicas, pelas suas características físico-químicas, conferem ao medicamento respostas peculiares, como o longo início de ação, níveis plasmáticos estáveis, menor potencial de alucinação e adição e posologia e via de administração cômoda. Frequentemente é indicada em pacientes com dificuldade de deglutição e, pela segurança, em doentes portadores de insuficiência renal e hepática.

A **nalbufina**, outro analgésico opióide **agonista-antagonista**, usado somente por via parenteral, produz analgesia em paciente isento de tolerância, mas pode precipitar síndrome de abstinência em pacientes que são tolerantes e dependentes de opióides agonistas. Entretanto, em pacientes com dor crônica deve ser usada antes da administração de medicamentos agonistas opióides. Ao contrário dos agonistas, possui efeito-teto na capacidade de produzir depressão respiratória e uma significativa menor responsabilidade em causar abuso quando comparada com os agonistas. Em doses terapêuticas pode produzir uma autolimitação do seu emprego, pelo aumento da incidência e gravidade dos efeitos psicomiméticos, especialmente quando há necessidade de aumento de dose. Esse fato limita sobremaneira sua indicação para o tratamento de dor crônica. Interessante salientar que as mulheres apresentam melhor resposta analgésica do que os homens quando utilizado analgésico opióide de ação em receptores κ , fato que estimula o desenvolvimento desses medicamentos apropriadamente administrados por via oral e/ou transdérmica para o tratamento de dor persistente.

Os opióides **agonistas parciais** possuem menor possibilidade de desenvolver abuso do que os opióides agonistas, mas assim como os agonistas-antagonistas podem precipitar síndrome de abstinência nos pacientes que receberam doses

repetidas de agonistas e desenvolveram dependência física. Ao contrário dos agonistas-antagonistas, não produzem efeitos psicomiméticos. A via de administração é sublingual e parenteral, mas no Brasil o medicamento foi recentemente descontinuado e era disponível somente por via sublingual. A eventual depressão respiratória causada pela buprenorfina é reversível somente com o emprego de doses elevadas de naloxona. A indicação desses medicamentos é para dor crônica oncológica ou não, moderada a intensa; contudo, quando houver necessidade, o fármaco só pode ser usado previamente ao opióide agonista.

Os opióides diferem significativamente entre si com relação à **farmacocinética**. Assim, enquanto os de meia-vida curta (morfina, oxicodona, fentanil, codeína, meperidina, buprenorfina) usados em doses repetidas alcançam a concentração plasmática estável em 10 a 12 horas, com os de meia-vida longa (metadona, propoxifeno, normeperidina) isso ocorre após 70 a 120 horas (esse valor é de aproximadamente 4 a 6 meias-vidas). Durante a titulação de dose por via oral, o pico máximo de ação com os de meia-vida curta é rápido (60 minutos), enquanto os de meia-vida longa são obtidos após longos períodos de acúmulo e esse fato representa risco elevado de efeitos indesejáveis. Estar atento para o fato de que metabólitos ativos (normeperidina e norpropoxifeno) têm uma meia-vida plasmática mais longa do que suas substâncias originais. É de grande importância ressaltar que a farmacocinética dos opióides é alterada por interações medicamentosas e/ou com certas doenças.

Os opióides estão disponíveis em diferentes dosagens e podem ser utilizados por inúmeras **vias de administração**. Preferentemente, deve-se utilizar a via oral, mas é possível recorrer, para a maioria dos opióides, das vias subcutânea, endovenosa, transdermal, retal, intranasal, transmucosa, raquidiana (subaracnóidea ou peridural) e,

Outras medicações denominadas adjuvantes, comumente empregadas com os opióides, são os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, nortriptilina e desipramina) e os anticonvulsivantes

mais remotamente, à via intramuscular. Quando utilizadas as vias subcutânea, endovenosa e raquidiana pode-se administrar os opióides sob a forma de infusão contínua ou em bolo com ou sem equipamento de PCA. Para todas as vias deve-se obedecer a um esquema de administração baseado em horário regular, determinado pelas características farmacocinéticas do medicamento e avaliado continuamente pela analgesia e pela presença de eventuais efeitos indesejáveis.

Quando ocorre a ausência de eficácia ou a presença de efeitos colaterais importantes e/ou intoleráveis para o paciente, é possível realizar a **rotação de opióides (RO)** ou a sua mudança com a finalidade de reduzir e limitar esses efeitos ou então aumentar a eficácia analgésica. Evidências indicam que a RO permite a abertura da janela terapêutica, reduzindo os limites dos efeitos adversos, especialmente aqueles produzidos pelo acúmulo de metabólitos tóxicos. Parece que as diferenças interindividuais nas respostas analgésicas, não aos efeitos colaterais, desempenham um maior papel na vantagem que um opióide tenha sobre outro. Finalmente, a tolerância cruzada, por ser incompleta, causa dificuldade no cálculo de dose eqüianalgésica em pacientes que estão em fase de titulação de dose de opióide. Nessa situação é importante considerar as tabelas de doses

eqüianalgésicas baseadas em estudos de dose simples, embora muitas vezes sejam divergentes entre si. De qualquer modo, a decisão final sobre qual dose de opióide deve ser prescrita envolve uma rigorosa avaliação clínica, que inclusive depende da experiência médica, para minimizar os riscos de prescrição inapropriada para as necessidades do doente.

Os **esquemas de administração** de opióides precisam ser individualizados para cada paciente. Esses esquemas consideram as condições clínicas do doente, a farmacocinética dos medicamentos, a etiologia do processo, a intensidade do quadro algico, a resposta prévia da eficácia da analgesia após titulação cuidadosa do medicamento e a eventual presença de efeitos indesejáveis. Nesse esquema é particularmente importante ser acompanhado por intervalos regulares de administração, que podem prevenir a recorrência de dor e reduzir a necessidade total de opióide no dia. Para alguns pacientes, especialmente quando se empregam medicamentos de absorção lenta, é necessária a utilização de doses de resgate com substâncias de absorção rápida para promover adequado alívio da dor.

Outra providência desejável e eficaz é o **uso combinado de medicamentos** com a finalidade de se obter analgesia aditiva ou potencializada com menores doses individuais e redução dos efeitos indesejáveis. Várias combinações produzem efeito analgésico aditivo, em que se destacam o opióide associado a AINEs (inibidor de COX-1 e/ou de COX-2), analgésico antitérmico, cafeína, anti-histamínico, fenotiazínico e ansiolítico. Outras medicações denominadas **adjuvantes**, comumente empregadas com os opióides, são os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, nortriptilina e desipramina) e os anticonvulsivantes (carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, valproato de sódio, fenitoína e clonazepam). É útil, em determinadas situações, a utilização associada de corticosteróides.

É curiosa, mas oportuna, a classificação das ações farmacológicas dos opióides em **efeitos desejáveis e indesejáveis**. Por ser sempre um efeito farmacológico é preferível adotar aqueles termos ao invés de **efeitos colaterais**, que remetem à idéia de efeito diferente do previsto. Os mecanismos de ação dos efeitos adversos não são totalmente compreendidos e parecem depender de diversos fatores, tais como idade, sexo, via de administração, extensão da doença, disfunção de órgão e dose do medicamento. Os mais comuns são sedação, náusea e vômito, constipação e depressão respiratória, mas outros podem ser possíveis, tais como alucinação, pesadelo, retenção urinária, mioclonia, disforia e hiperalgesia. Os efeitos farmacológicos dos medicamentos encontram, ao se prolongar a administração, fenômenos como a tolerância. Felizmente ela se desenvolve rapidamente com a administração repetida de agonistas, sendo algumas desejáveis e outras não. Exemplificando, não é desejável a tolerância para efeito analgésico, enquanto é altamente positiva para a maioria dos efeitos indesejáveis, tais como náusea, vômito, sedação, depressão respiratória, prurido e obstipação.

Os opióides agonistas agem (sempre em regime de dose-dependência) nos centros respiratórios do tronco cerebral, produzindo todas as fases de **depressão respiratória** (ritmo, volume-minuto, frequência) até potencialmente a apnéia, sendo essa a principal causa de óbito, embora extremamente rara. Esse quadro pode ser mascarado pela tentativa de compensação respiratória determinada pelo acúmulo de CO₂ nos quimiorreceptores centrais e conseqüente aumento dos atributos respiratórios. Por essa razão, os pacientes com função respiratória prejudicada ou com asma brônquica possuem aumento significativo de risco de depressão respiratória. A combinação de depressão respiratória associada ao acúmulo de CO₂ resulta em vasodilatação cerebral, aumento do fluxo sanguíneo cerebral e da pressão

Uma conduta oportuna e que pode diminuir o efeito adverso é a instituição de dieta apropriada associada a laxantes e adequada ingestão de líquidos, ao mesmo tempo em que se inicia a administração de opióides

intracraniana. É importante salientar que essas alterações são claramente identificadas no início por sedação e confusão mental e todas passíveis de ser tratadas adequadamente com a redução da dose do agonista e o uso de antagonista (naloxona) ou, no limite, a intubação traqueal para a instituição de respiração artificial e aspiração de secreções. As características de dose-resposta dos diferentes tipos de opióides parecem ser próprias para cada um deles; assim, doses necessárias para analgesia podem causar intensidade de respostas diversas sobre outros efeitos, inclusive os indesejáveis. Lembrar que o uso de antagonistas pode gerar convulsão quando do uso de meperidina (ação depressiva do fármaco e excitatória do metabólito) e síndrome de abstinência para todos os demais opióides.

Os analgésicos opióides produzem **náusea e vômito** pela ação medular sobre a zona do gatilho quimiorreceptora e, possivelmente, por alterar a sensibilidade vestibular. Esses efeitos são variáveis entre diferentes pacientes, doses e medicamentos, sendo uma excelente oportunidade para se indicar a rotação de opióides. Lembrar que as condições clínicas dos pacientes e o grau de evolução da doença, especialmente oncológica de trato gastrointestinal, podem por si só desencadear esses sintomas. Alterna-

tivamente, medicamentos antieméticos podem ser utilizados em combinação com o opióide.

Todos os analgésicos opióides produzem **sonolência** e, embora esse efeito possa ser eventualmente útil, não é desejável quando concomitante com analgesia e, particularmente, em pacientes ambulatoriais. Essa precoce manifestação de depressão do SNC pode ser esperada quando do uso concomitante de outros depressores, tais como os tranqüilizantes (ansiolíticos, fenotiazínicos) e hipnóticos (barbitúricos, álcool). Os opióides de meia-vida longa (metadona) podem causar maior sedação pelo fato da maior possibilidade de acúmulo em doses repetidas. A dextroanfetamina pode ser utilizada como tratamento para o efeito de sonolência, sendo também possível o aguardo da manifestação de tolerância para esse efeito após alguns dias de administração regular.

A **obstipação** é o mais freqüente efeito indesejável dos opióides. Considera-se obstipação a diminuição das secreções, aumento do tono da musculatura lisa involuntária e do peristaltismo referentes ao trato gastrointestinal. O mecanismo de ação envolve múltiplos sítios do aparelho gastrointestinal e da medula espinhal. Infelizmente, a tolerância, comum em outros sintomas, é o mais resistente e persistente efeito nos pacientes que fazem uso crônico dos opióides. Uma conduta oportuna e que pode diminuir o efeito adverso é a instituição de dieta apropriada associada a laxantes e adequada ingestão de líquidos, ao mesmo tempo em que se inicia a administração de opióides.

Outro efeito desconfortável é a **retenção urinária**. Em razão dos opióides causarem aumento do tono da musculatura lisa do trato urinário, pode ocorrer espasmo da bexiga e aumento do tono do esfíncter vesical, desencadeando a retenção urinária, particularmente freqüente em pacientes idosos. Deve-se estar atento para esse efeito, que pode necessitar da cateterização urinária (de alívio ou perma-

nente) e, portanto, aumentar o risco de infecção urinária.

A **mioclonia multifocal** é verificada especialmente quando do uso de altas doses de opióides. Esta complicação é mais proeminente quando se utiliza meperidina parenteral em altas doses, sendo o acúmulo do metabólito normeperidina o responsável por esse efeito.

Há um comprometimento da **função imunitária** com o uso continuado de opióides. São poucas as informações sobre a supressão de variáveis imunológicas. Estudos com pacientes após 1, 4 e 12 semanas de tratamento com morfina mostram que não ocorre alteração da função imunitária celular, mas produzem menor quantidade de imunoglobulina que os controles. Estudos adicionais serão necessários para esclarecer qual o significado clínico dos efeitos observados na função imune humoral com o uso de opióides no tratamento da dor crônica.

Pesquisas recentes sugerem que os analgésicos agonistas também podem causar um estado de **hiperalgesia induzida pelo opióide (HIO)**. Os pacientes que recebem opióides para alívio da dor paradoxalmente podem desenvolver maior sensibilidade à dor como resultado direto da terapêutica. Isto significa que o uso de opióide pode ser “uma faca de dois gumes”, causando inicialmente efeito analgésico e anti-hiperálgico e subsequentemente está associado à expressão de hiperalgesia como mecanismo de “*up regulation*” compensatória de vias pró-nociceptivas. A hiperalgesia ocorre em diferentes cenários (manutenção ou retirada do opióide), mas é caracterizada pela dose (muito baixa ou muito elevada) e o padrão de administração. Embora preocupante, esse fenômeno é uma evidência indireta da hiperalgesia induzida por opióide, em que estudos sugerem uma relação de causa-efeito somente demonstrada em pacientes com hiperalgesia preexistente. De qualquer modo, o desaparecimento da analgesia e uma expansão inexplicável da dor pode

Existe interação entre os peptídeos opióides derivados da imunidade celular e os receptores opióides localizados em tecidos com processo inflamatório e esse processo pode resultar em analgesia

ser um sinal da expressão da HIO e nessa situação pode ser necessário o uso de analgésicos alternativos ou analgesia multimodal e detoxicação do opióide.

Interessante observar que existe interação entre os peptídeos opióides derivados da imunidade celular e os receptores opióides localizados em tecidos com processo inflamatório e esse processo pode resultar em analgesia. Os receptores opióides estão presentes em nervos sensoriais periféricos onde ocorre “*up regulation*” durante o desenvolvimento de inflamação e nessa situação os peptídeos opióides endógenos são sintetizados por células imunes circulantes que migram para os sítios da lesão. Sob estímulo ou em resposta à liberação de agentes (fator de liberação de corticotrofina ou citocinas) estes imunócitos podem secretar opióides endógenos que ativam os **receptores opióides periféricos** pela inibição da excitabilidade dos nervos sensoriais ou pela liberação de neuropeptídeos pró-inflamatórios.

Já citada anteriormente, a **tolerância** se desenvolve quando uma determinada dose de opióide produz uma diminuição de efeito ou quando uma dose elevada é necessária para produzir um mesmo efeito. A maioria dos pacientes apresenta algum grau de tolerância quando recebem opióides repetidamente e o principal sinal é a diminuição no tempo de duração da

analgesia efetiva. O ritmo de desenvolvimento de tolerância é muito variável entre os pacientes, podendo ser de alguns dias até vários meses para uma mesma dose. É necessário diferenciar essa ocorrência (**tolerância verdadeira**) para aquela quando há maior necessidade de medicamento pela progressão da doença (**falsa tolerância**), quando se deve reavaliar a técnica de analgesia utilizada. Como o efeito analgésico é uma função logarítmica da dose de opióide, em caso de tolerância verdadeira duplicar a dose pode ser necessário para restabelecer uma completa analgesia. Desse modo, parece não haver limite para o desenvolvimento de tolerância e com o ajuste de doses apropriadas os pacientes podem continuar a obter alívio completo da dor. A combinação de medicamentos analgésicos (opióides e não-opióides), além de prover analgesia aditiva, pode resultar em um ritmo lento de desenvolvimento de tolerância. A tolerância cruzada entre os analgésicos parece não ser completa e, mais uma vez, a rotação de opióides ser uma técnica adequada durante o desenvolvimento de tolerância verdadeira.

As propriedades dos analgésicos opióides referentes ao abuso ou mau emprego são mediadas no SNC e podem ser presenciadas após um longo tempo de administração, incluindo dependência psicológica e física. É preciso enfatizar que enquanto o desenvolvimento de dependência física e tolerância são efeitos farmacológicos previsíveis, eles são distintos dos padrões comportamentais vistos em alguns indivíduos e descritos como **dependência psicológica e adição**. A dependência psicológica é usada para identificar um padrão de uso de medicamento caracterizado por uma busca contínua pelo opióide que se manifesta como compulsão pela substância, com envolvimento irresistível pela procura e uso. Muitos, mas nem todos os pacientes que são aditos aos opióides desenvolverão algum grau de dependência física; entretanto, o inverso não é verdadeiro quando

um indivíduo pode ser dependente físico sem ser adito. O receio da adição é a maior limitação para o uso de dose apropriada de opióide em doentes hospitalizados e alguns pacientes são relutantes em usar, mesmo pequenas doses, com receio de se tornar aditos. Pesquisas em pacientes com dor, hospitalizados com queimaduras ou dor crônica, indicam que o uso de opióides raramente causa abuso do medicamento ou adição iatrogênica.

A **dependência física** é o termo usado para descrever o fenômeno de retirada (abstinência) quando o opióide é abruptamente descontinuado ou se um opióide antagonista for administrado. A gravidade da **síndrome de abstinência** é uma função da dose e da duração da administração do medicamento descontinuado. A administração de um opióide antagonista para um indivíduo dependente físico produz de imediato a precipitação da síndrome de abstinência; portanto, deve-se estar atento para que pacientes que recebem doses repetidas de agonistas opióides, a ponto de se tornarem dependentes físicos, não podem ter suspensa a medicação e tampouco ser administrado opióide antagonista (ou agonista-antagonista), sob pena de experimentar reação de abstinência. A exposição prévia a medicamento agonista opióide pode aumentar a sensibilidade do paciente a um componente antagonista ou agonista-antagonista; portanto, quando usados em dor crônica, os agonistas-antagonistas devem ser titulados anteriormente ao início da administração prolongada de agonistas opióides. O início da síndrome é caracterizado pela revelação do paciente de ansiedade, nervosismo e irritação, com alternância de desânimo e sensação de rubor. Sinais evidentes da síndrome são salivação, lacrimejamento, rinorréia, sudorese abundante e arrepio. No pico da intensidade da síndrome os pacientes são acometidos por náusea, vômito, câimbra abdominal, insônia e, mais raramente, mioclonia multifocal. O tempo de curso da

Quando usados em dor crônica, os agonistas-antagonistas devem ser titulados anteriormente ao início da administração prolongada de agonistas opióides

síndrome é função da meia-vida de eliminação do medicamento; assim, o início dos sintomas da crise aparece entre 6 e 12 horas (morfina), mas eles podem se prolongar de 38 a 48 horas com medicamentos de meia-vida longa (metadona) e alcançam o pico entre 24 e 72 horas após ser superado o tempo de meia-vida. É necessário salientar que mesmo nos pacientes submetidos a procedimentos (cordotomia) com alívio completo do sintoma álgico, deve-se regredir o medicamento lentamente para evitar a síndrome de abstinência.

A **dose de detoxicação** é aproximadamente um quarto da dose diária prévia, oferecida durante dois dias e administrada quatro vezes ao dia. A cada dois dias diminui-se a dose pela metade, com o mesmo esquema posológico até a suspensão completa da administração. Exemplificando, um paciente que receba 240 mg de morfina por dia deve passar a receber 60 mg, sendo oferecidos 15 mg a cada 6 horas, sendo o mesmo procedimento realizado com metadona.

Em conclusão, os opióides constituem o principal medicamento para o tratamento farmacológico da dor de qualquer etiologia, de intensidade moderada a elevada. Em razão de alguns poucos pacientes não responderem adequadamente a uma efetiva analgesia, criaram-se os termos, embora inadequados, de **dor não-responsiva aos**

opióides (ou dor resistente aos opióides) e **dor responsiva aos opióides**. Inúmeras causas devem ser atribuídas àquele fenômeno e, dentre elas, a mais importante é o **subtratamento da dor**, pelo desconhecimento da farmacologia do medicamento, pela pequena experiência clínica no trato dos pacientes com dor e, finalmente, pelo desconhecimento de técnicas terapêuticas adequadas. Portanto, o não-uso de critérios simples de escolha do medicamento, dose prescrita, via de administração e avaliação constante do doente e dos resultados obtidos podem determinar o insucesso da proposta terapêutica, que deve ser necessariamente embasada em sólido conhecimento teórico e prático. ♦

LEITURAS RECOMENDADAS

- Dickenson AH. Opiates: basic mechanisms. In: Wall and Melzack's. Textbook of Pain. Section 3, McMahon S.B. and Koltzenburg Pharmacology and treatment of pain. 5ª ed. M. Elsevier 2006;427-442.
- Schug SA and Gandham N. Opioids: clinical use. In: Wall and Melzack's. Textbook of Pain. Section 3, McMahon S.B. and Koltzenburg M. Pharmacology and treatment of pain. 5ª ed. Elsevier 2006;443-457.
- Buxton IL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: The dynamics of drug absorption, distribution, action, and elimination. In: Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Section 1, General Principles. 11ª ed. McGraw-Hill 2006;1-39.
- Gutstein HB and Akil H. Opioid analgesics. In: Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Section III, Drugs Acting on the Central Nervous System. 11ª ed. McGraw-Hill 2006;547-590.
- Lemonica L and Carvalho WA. Mecanismos celulares e moleculares da dor inflamatória: modulação periférica e avanços terapêuticos. In: Temas de Anestesiologia. 2ª ed. Editora Unesp 2000;265-280.
- Lemonica L and Carvalho WA. Mecanismos centrais de transmissão e de modulação da dor: atualização terapêutica. In: Temas de Anestesiologia. 2ª ed. Editora Unesp 2000;281-296.
- Lemonica L and Vianna PTG. Farmacocinética em anestesiologia. In: Temas de Anestesiologia. 2ª ed. Editora Unesp 2000;87-94.

Endereço para correspondência:

R. Cel. José Vitoriano Villas Boas, 545
apto 121 - Centro - CEP 18602-030
Botucatu - SP.