

A *Biblioteca da Dor* é uma iniciativa editorial que se propõe contribuir para um maior esclarecimento de todas as questões que a problemática da dor coloca, não apenas aos profissionais mais directamente envolvidos na sua abordagem como também àqueles que por algum motivo se possam interessar pelo assunto.

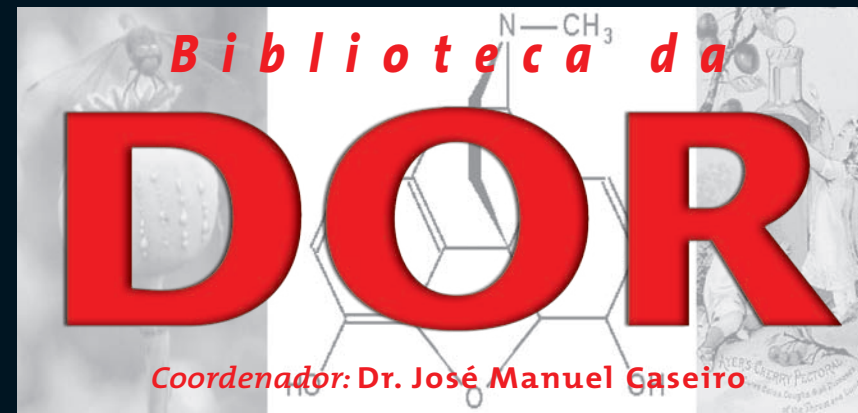
A escassez de publicações, em língua portuguesa, sobre este tema, não tem servido os propósitos de divulgação e de formação que todos os profissionais da área têm reclamado, muito especialmente apresentando características de publicação regular, com formato de fácil transporte e abordando as mais diferentes matérias relacionadas com ele.

O desafio que agora se lança, é precisamente o de provar que não faltam no nosso país autores de qualidade e com experiência suficiente para garantirem a qualidade desta obra, bem como patrocinadores que vejam nela o mesmo interesse que os profissionais e se sintam compensados pelo apoio que vierem a prestar.

Nos vários volumes que ao longo do tempo vierem a ser publicados, poderão ser encontradas respostas para as várias razões do inadequado tratamento da dor, para o desinteresse que tem caracterizado a falta de apoio ao aparecimento de novas Unidades e ao desenvolvimento das existentes, para as insuficiências de preparação de muitos dos profissionais que lidam com ela e até para alguns dos mitos e preconceitos que caracterizam a forma como a sociedade encara o problema e as respectivas soluções terapêuticas, principalmente o uso de opióides.

Na *Biblioteca da Dor*, o rigor será uma exigência e a utilidade um objectivo.

Biblioteca da Dor. Coordenador: José Manuel Caseiro



Opióides. Luís Medeiros

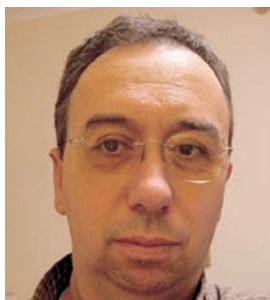
Opióides

Autor:

Luís Medeiros



PERMANYER PORTUGAL



reconhecida pela Ordem dos Médicos a Competência em Emergência Médica foi, entre Março de 1997 e Outubro de 1998, um dos Editores Executivos da Revista CAR e tem dedicado, nos últimos anos, um grande empenho às técnicas anestésicas e de sedação para a execução de exames endoscópicos diagnósticos e terapêuticos.

Esta publicação sobre «Opióides» corresponde, assim, ao culminar de uma intensa e meritória actividade clínica e científica.

O Dr. Luís Medeiros é Assistente Graduado de Anestesiologia do Centro Regional de Oncologia de Lisboa do Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, S.A., onde também representa o seu Serviço na Comissão Técnica do Bloco Operatório e na Comissão de Higiene e Segurança.

Desde sempre interessado e muito empenhado pelas questões relacionadas com a terapêutica da dor aguda do pós-operatório, nomeadamente no que diz respeito ao uso dos analgésicos opióides e à preocupação em combater a sua incompreensível subprescrição na dor cirúrgica, foi dos primeiros clínicos a administrar, no nosso País, o *remifentanil*, apresentando resultados e colaborando na divulgação da melhor forma de ser utilizado, tendo sido o responsável pela sua adopção, no IPOFG-CROSA, como analgésico intra-operatório de rotina na técnica de anestesia endovenosa.

Tem-se também destacado como um dos mais influentes e activos participantes na discussão e elaboração dos protocolos analgésicos da Unidade de Dor Aguda do seu Hospital, das técnicas analgésicas que a eles dizem respeito – desde a PCA à via epidural ou às mais convencionais técnicas de analgesia – bem como das metodologias de avaliação implementadas no âmbito dessa organização.

Pautando sempre a sua actuação por um interesse diversificado em relação à Anestesiologia, publicou vários trabalhos e participou na organização de eventos no âmbito da sua especialidade e da oncologia, participou em programas de investigação como o da «Perfusão com Melphalan e Hipertermia do Melanoma das Extremidades», colaborou no INEM entre 1991 e 1996 e viu-lhe ser

Títulos já publicados na Biblioteca da DOR:

Fisiopatologia da Dor
José Manuel Castro Lopes

Analgesia em Obstetrícia
José António Bismark

A Segunda Navegação. Aspectos Clínicos da Ética na Dor Oncológica
Manuel Silvério Marques

Dor Neuropática
Maria da Luz Quintal

A Organização da Analgesia do Pós-Operatório
José Manuel Caseiro

Outros títulos a publicar na Biblioteca da DOR:

Técnicas de Intervenção no Tratamento da Dor
Dr. F. Duarte Correia

Multidisciplinaridade e Organização das Unidades de Dor Crónica
Dr. Zeferino Bastos

Cefaleias
Dr. Arantes Gonçalves

Opióides

Luís Medeiros

Assistente Graduado de Anestesiología

*Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil
Centro Regional Oncológico de Lisboa, SA*



PERMANYER PORTUGAL



© 2005 Permanyer Portugal

Av. Duque d'Ávila, 92, 7.º E - 1050-084 Lisboa

Tel.: 21 315 60 81 Fax: 21 330 42 96

E-mail: permanyer.portugal@permanyer.com

ISBN de colecção: 972-733-133-5

ISBN: 972-733-176-9

Dep. B- 8.787/2005

Ref.: 468AP041



Impresso em papel totalmente livre de cloro
Impressão: Comgrafic



Este papel cumpre os requisitos de ANSI/NISO
Z39-48-1992 (R 1997) (Papel Estável)

Reservados todos os direitos.

Sem prévio consentimento da editora, não poderá reproduzir-se, nem armazenar-se num suporte recuperável ou transmissível, nenhuma parte desta publicação, seja de forma electrónica, mecânica, fotocopiada, gravada ou por qualquer outro método. Todos os comentários e opiniões publicados são da responsabilidade exclusiva dos seus autores.

Prefácio

Nada falta dizer sobre os opióides, excepto que, mais de 200 anos depois de ter sido sintetizada a morfina, por Sertürner, ela própria continua a ser central na terapêutica da dor intensa, seja oncológica ou não, crónica ou aguda, traumática ou do foro pós-operatório.

Com a morfina, vieram todos os outros opióides que entretanto se sintetizaram e que, juntos, continuam a constituir o mais poderoso grupo farmacológico no combate à dor.

Poder-se-á dizer que uma nova era na investigação dos analgésicos opióides começou com a identificação, há 25 anos, dos receptores opióides e dos ligandos endógenos, representando os alvos de três famílias de péptidos opióides – as beta-endorfinas, as encefalinas e as dinorfinas – profundamente distribuídos em todo o nosso organismo, desde o sistema nervoso central ao periférico e envolvendo múltiplos outros órgãos e funções neuronais e extra neuronais.

O certo é que, na actualidade, não há procedimento anestésico ou analgésico *major* que não tenha que incluí-los na abordagem terapêutica dos doentes, não deixando de ser estranho que, chegados ao ponto em que estamos, persistam na comunidade preconceitos para com a sua utilização e mitos ligados ao seu consumo terapêutico.

Não se torna fácil explicar porque é que a própria classe médica se deixou envolver por estes enviesados juízos, tanto mais que as pretensas razões de segurança e de habituação estão hoje sobejamente compreendidas, e sobram meios para as contornar e/ou evitar, principalmente num ambiente hospitalar.

Infelizmente, os números não enganam e a subutilização dos opióides é um fenómeno mundial, embora mais claro e evidente nos países de menor desenvolvimento. Portugal não foge à regra.

Se a informação e o conhecimento em torno destes fármacos continuam a constituir a pedra basilar para que se ultrapassem os mais infundados receios, então, não deverá haver fadiga que de nós se apodere para esse combate e o assunto deverá continuar a ser escolhido, incessantemente, em todos os *fora* de divulgação ou discussão, bem

com nas publicações que se dediquem à abordagem da dor em qualquer uma das suas vertentes.

Optámos, por isso mesmo, em eleger os opióides como título de mais um dos volumes da *Biblioteca da Dor* que, firmemente, continua a percorrer todos os aspectos de interesse e de utilidade para os profissionais que se dedicam à dor ou que com ela se preocupam.

Como autor convidado, pareceu-nos importante que pudesse ser um anesthesiologista, já que a familiarização que esses especialistas têm com estes fármacos é grande e sistemática, muito mais tratando-se do Dr. Luís Medeiros, assistente graduado do IPOFG-CROL SA, um profissional experiente e interessado no tema, com a sensibilidade própria de quem vive numa instituição oncológica e com o treino de testar em várias frentes os mais variados opióides, como foi o caso, nos últimos anos, do *remifentanil*, a que dedicou muitas horas de trabalho e de divulgação junto de outros colegas.

José Manuel Caseiro

Índice

Apontamentos históricos	7
Farmacologia	15
Receptores opióides.....	15
Caracterização de alguns opióides	19
Utilização clínica	25
Vias de administração.....	25
Efeitos adversos dos opióides.....	36
Tolerância e dependência física.....	41
Conclusão	43
Bibliografia	45

Apontamentos históricos

Ópio, opiáceos, opióides, morfina e outros, são diversos nomes com algumas particularidades, que servem para identificar um grupo de substâncias que induzem efeitos farmacológicos muito próprios.

Denomina-se opiáceo um composto contendo a estrutura base da morfina ou tebaína, possuindo alguma afinidade com um ou todos os subtipos de receptores dos opióides. Alguns exemplos: heroína, buprenorfina e naltrexona. Opióide é qualquer composto, péptido ou outro, que não possuindo a estrutura base da morfina (Fig. 1) ou tebaína, tem alguma afinidade com algum ou todos os subtipos de receptores dos opióides. Exemplos: endorfinas, fentanil e metadona.

O termo ópio é utilizado como o nome de um extracto do exsudado derivado das sementes de uma papoila (*Papaver somniferum*) (Fig. 2). Existem registos de que esta papoila era cultivada nas antigas civilizações da Pérsia, Egipto e Mesopotâmia. Há também evidências que sugerem que o Homem do Neandertal já a usava há 30.000 anos. No livro *Odisseia* de Homero, é referido que esta substância era utilizada essencialmente para melhorar estados psicológicos de depressão. Também em várias civilizações do Extremo Oriente, esta planta era empregue nos funerais. É por estas e outras razões que a denominação «planta da alegria» ainda permanece nos nossos dias.

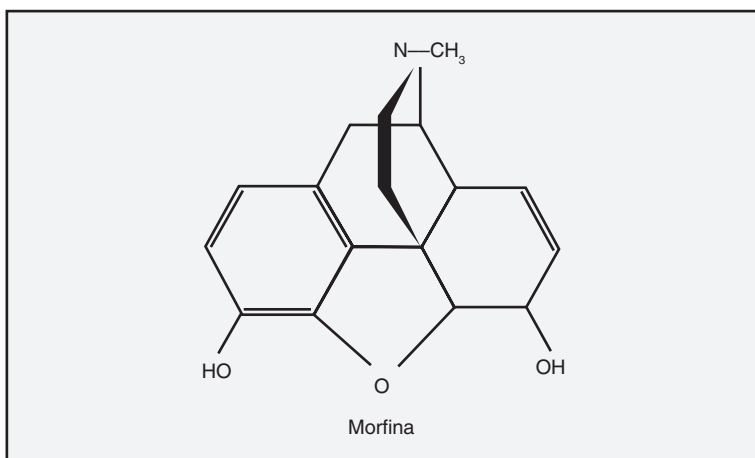


Figura 1.



Figura 2.

Na Grécia Clássica, o extracto de ópio era descrito por Galeno (Fig. 3) como tendo as seguintes propriedades: «(...) resiste ao veneno e às picadas venenosas, cura cefaleias crónicas, vertigens, surdez, epilepsia, apoplexia, perturbações da visão, perda de voz, asma, todo o tipo de tosses, perdas de sangue, dificuldade respiratória, cólicas, icterícia, dor do baço, queixas urinárias, febre, (...), melancolia e todas as pestilências».

Se este rol de «atributos» foi posteriormente considerado algo exagerado, não há dúvida de que as suas qualidades, consideradas de origem divina, granjearam muitos nomes elogiosos, tais como: *Leite do Paraíso*, *a Mão de Deus*, entre outros.

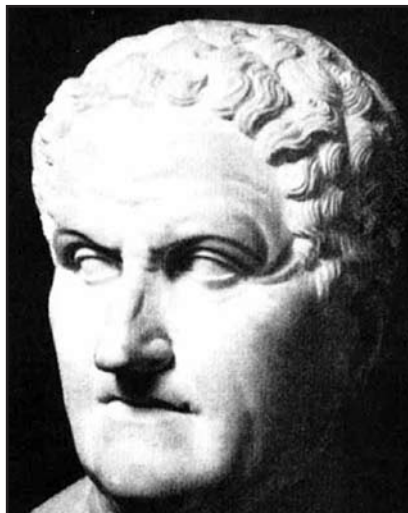


Figura 3.



Figura 4.

Um avanço significativo no processamento do ópio, ocorreu no séc. XVI, quando Paracelsus (Philippus Aureolus Theophrastus von Hoheheim, 1490-1541) (Fig. 4) descobriu que os alcalóides do ópio eram muito menos solúveis em água do que em álcool. Fez assim, um novo preparado a que chamou *laudanum*, (solução de ópio com brandy à qual adicionou outros ingredientes), que na verdade era tintura de morfina. Este *laudanum* parecia exacerbar todas as propriedades do ópio, tornando-o ainda mais eficaz, ao que não era alheio a junção do efeito do álcool etílico. Mais tarde, Thomas Sydenham vai padronizar a fórmula do *laudanum*.

Nesta onda de entusiasmo, Robert Burton (1577-1640) autor de *Anatomia da Melancolia*, passa a prescrever para as insónias *laudanum*. É com esta mentalidade que o ópio adquire estatuto do primeiro autêntico antidepressivo. Apesar de já existirem nesta altura analgésicos com algum efeito (éter ou barbitúricos), o ópio apresenta como vantagens a não perturbação da percepção sensorial, do intelecto ou da coordenação motora. Para além destas características, em baixas dosagens o ópio apresenta propriedades estimulantes. É por isso que no Oriente



Figura 5.

ainda hoje é usado como uma droga social, do qual são um exemplo paradigmático os «fumadores de ópio».

Também em Inglaterra no séc. XIX, o *laudanum* é vendido livremente nas farmácias, devido às suas propriedades estimulantes. Como consequência desta «moda», a importação inglesa de ópio cresceu assustadoramente de 91.000 libras para 280.000 libras entre 1830 e 1860. Este consumo desenfreado conduziu à proliferação de crianças «ópio-dependentes», uma vez que eram amamentadas por mães cujo leite era rico em ópio. Também os preparados à base de ópio eram dados às crianças, que assim se mantinham felizes e dóceis (Fig. 5).

O ópio era visto como um medicamento, não como uma droga de abuso, provavelmente porque a maioria dos médicos que se dedicavam à sua investigação eram também dedicados consumidores, o que lhes facultava a possibilidade de julgarem os efeitos do ópio de uma forma mais colorida. Nesta onda de euforia pelo ópio, muitos escritores célebres, tais como Samuel Taylor Coleridge (1772-1834), Thomas de Quincey (1785-1859), Charles Baudelaire (1821-1867), William Blair e outros, descrevem de forma elogiosa os seus efeitos estimulantes.



Figura 6.

O poder do ópio estendeu-se de tal forma que originou duas guerras intituladas «Guerras do Ópio» (Fig. 6). A primeira (1839-1842) teve como causa directa a proibição pela corte imperial chinesa do consumo de ópio pelo povo, facto que não foi acatado pelos ingleses, que continuaram a vender ópio em grandes quantidades aos chineses. Como consequência, Tao Kwang mandou confiscar 20.000 barris de ópio aos ingleses, o que motivou uma retaliação através do ataque ao porto da cidade de Cantão. Em 1842, com a assinatura do Tratado de Nanjing, os chineses saíram derrotados, tendo não só que permitir o comércio livre de ópio na China, como também pagar uma indemnização elevada, a abertura de cinco novos portos marítimos para comércio estrangeiro e a cedência de Hong Kong à coroa britânica. A paz não durou muito tempo e a Segunda Guerra do Ópio termina em 1856 com nova derrota chinesa. O Tratado de Tientsin (1858), legaliza finalmente a importação de ópio pela China. Como consequência, no final do séc. XIX, um quarto da população chinesa era «ópio-dependente»!...

Até ao séc. XIX, o único opióide usado em medicina, ou para efeitos recreativos, era o ópio, que é um *cocktail* químico complexo que contém açúcares, proteínas, gorduras, água, ácido mecónico, planta da cera, látex, goma, amoníaco, ácido láctico e sulfúrico e vários alcalóides principalmente a morfina (10-15%), codeína (1-3%), noscapina (4-8%), papaverina (1-3%) e tebaína (1-2%). Todas as últimas substâncias, com excepção da tebaína são usados em Medicina como analgésicos. Estes opióides são de inestimável valor devido à sua capacidade de reduzir e/ou abolir a dor sem causar perda de consciência. Também aliviam a tosse, os espasmos, a febre e a diarreia.

Em 1805, pela primeira vez a morfina foi isolada do ópio pelo farmacêutico alemão Wilhelm Sertürner (1783-1841) (Fig. 7), que lhe chamou *Principium Somniferum*. Mais tarde adoptou o nome de morfina



Figura 7.

em honra do deus grego dos sonhos, Morpheus. Actualmente, a morfina é isolada do ópio em grandes quantidades. No mercado ilegal, o ópio é transformado em heroína.

Desde há muito tempo, os médicos tentam administrar fármacos sem os ingerir. A administração oral do ópio, pode causar efeitos gástricos desagradáveis. O desenvolvimento de seringas hipodérmicas, na segunda metade do séc. XIX, veio revolucionar a administração dos opióides ao permitir a injeção de morfina pura. Rapidamente a injeção de morfina, passou a ser moda da alta sociedade americana. Também na Guerra Civil Americana a morfina foi usada maciçamente pelos soldados feridos. No fim do séc. XIX, na América, os opióides eram baratos, legais e abundantes. Além disso, desconheciam-se os efeitos tóxico-dependentes da morfina. Esta euforia «morfínica» atingiu inclusivamente os livros médicos, que elogiavam as suas propriedades de «exaltação das melhores qualidades mentais».

Este optimismo precoce, rapidamente deu lugar à constatação das propriedades de dependência associadas à morfina, nomeadamente em relação às mulheres.

Nas décadas de 1850 e 1860, dezenas de milhares de chineses emigraram para os EUA, e trabalharam na construção das linhas de caminho de ferro e nas minas da Califórnia. Trouxeram consigo o hábito de fumarem ópio, o que lhes permitiu suportar as condições desumanas de trabalho (Fig. 8). No entanto, a discussão médica em redor destas condições de vida e da influência social perni-



Figura 8.

cosa do hábito de fumar ópio, vai marcar decisivamente a viragem na utilização do ópio.

Inicia-se então a investigação no sentido de sintetizar um novo fármaco semelhante ao ópio e à morfina, mas sem os efeitos de dependência. É assim que o farmacêutico inglês C. R. Alder Wright (1844-1894) produz a diacetilmorfina (heroína), que mais tarde é comercializada pelo gigante farmacêutico alemão Bayer. Em 1914, a heroína é proibida nos Estados Unidos da América.

Durante todo o séc. XX, o comércio ilícito de opióides sofreu incrementos e reduções várias, que acompanharam as grandes revoluções sociais e as guerras que, na maioria das vezes, se lhes associaram. No entanto, no terminar deste século, o mercado do ópio tem vindo a crescer sem qualquer aparente restrição. Nunca como nesta altura o consumo de heroína atingiu valores tão elevados, o que conduziu ao recrudescimento de algumas zonas de produção bem como ao aparecimento de novas zonas. A este facto não é alheio a recorrência na China do padrão de consumo existente no século XVIII.

E assim, os opióides chegam aos nossos dias com todas as qualidades e defeitos que lhes conhecemos. São ainda hoje fármacos de referência na analgesia dos doentes, mantendo-se ainda algum mistério em redor dos seus mecanismos de acção.

São sem dúvida dos fármacos mais exaustivamente estudados e que mantêm socialmente alguma conotação negativa associada à dependência e ao consumo compulsivo de estupefacientes.

Receptores opióides

A estrutura rígida e as necessidades estereoquímicas, essenciais para as acções analgésicas da morfina e restantes opióides, levaram ao desenvolvimento do conceito de receptor específico. Os opióides mimetizam a acção dos péptidos endógenos conhecidos como encefalinas, endorfinas e dinorfinas. A existência de mais do que um receptor opióide, foi equacionada perante a acção dual do opióide sintético, nalorfina, que tendo propriedades analgésicas intrínsecas, antagoniza o efeito analgésico da morfina. A estes receptores responsáveis pela actividade analgésica da nalorfina, foi atribuído o nome de receptores κ , que são diferentes dos receptores da morfina. Os receptores δ foram identificados como corolário de estudos envolvendo opióides endógenos e a naloxona, antagonista opióide. Finalmente, a evidência de outros tipos de receptores (μ e σ), resultou do estudo dos diferentes perfis farmacológicos de vários agonistas da morfina¹.

Está actualmente estabelecido, após estudos de numerosos laboratórios nos últimos 20 anos, que há 3 tipos de receptores «clássicos»: δ , κ e μ ¹. Em 1996, o comité de nomenclatura do IUPHAR (International Union of Pharmacology) renomeou estes receptores, como OP_1 , OP_2 e OP_3 , respectivamente². Devido à grande controvérsia estabelecida, uma nova nomenclatura foi posteriormente aprovada pelo IUPHAR: MOP (mu, ou receptores μ), KOP (kappa ou receptores κ) e DOP (delta ou receptores δ)³.

Os receptores opióides são acoplados a proteínas-G inibitórias. A interacção do opióide com o receptor, inibe a adenilciclase, activa os canais de potássio, fecha canais de cálcio ou produz ambos os efeitos. Os receptores μ e δ , podem coexistir na mesma célula e actuam nos canais de potássio. Os receptores κ , actuam nos canais de cálcio⁴. Há evidência farmacológica de que existem diversos subtipos de receptores e ainda novos receptores ainda mal caracterizados: ϵ , λ , ι , e ζ ⁵. O receptor σ , contudo, não é considerado actualmente como um receptor opióide¹.

Para além destes receptores «clássicos», há ainda a referir um novo receptor de actividade pouco conhecida, chamado «receptor órfão» (ORL1, «nociceptina» ou «orfanina FQ»). Apesar da sua base estrutural semelhante aos restantes receptores, a sua actividade farmacológica mantém-se pouco evidente¹.

Os opióides exógenos actuam na dor ligando-se de forma selectiva aos diferentes receptores. É da interacção e da forma de ligação a estes diversos receptores que resulta a actividade analgésica dos opióides⁶.

O sistema μ tem maior número de receptores no córtex cerebral, no tálamo e na substância cinzenta peri-aquedutal, sendo raros na medula espinhal. Tem essencialmente um efeito analgésico na dor aguda e crónica, embora possa desencadear outros efeitos, tais como: euforia, dependência física, depressão respiratória, hipotermia, bradicardia e miose. Os receptores δ têm uma distribuição difusa no córtex cerebral, hipocampo, amígdala e no tubérculo olfactivo (sistema límbico). Parecem ser os locais preferenciais para a ligação das encefalinas, substâncias que quando bloqueada a sua degradação induzem analgesia. Outros efeitos passíveis de serem obtidos: euforia, efeitos autonómicos e efeitos relacionados com a vertente afectivo-motivacional do sistema nociceptivo. O sistema κ tem a maior concentração de receptores na medula espinhal, tálamo, hipotálamo e córtex cerebral⁷. Tem uma acção pouco clara, parecendo no entanto estabelecer uma actividade de base sobre a qual actuam os receptores μ e δ ⁴. No entanto a analgesia que induzem é de origem espinhal. Produzem também sedação^{5,7}. Esta analgesia parece ser mais importante nos estados de dor crónica⁸.

Estes conhecimentos sobre os receptores permitiram o desenvolvimento e a síntese de substâncias opióides com comportamentos tão diferentes como por exemplo a mortina, agonista μ e κ (analgésico que melhorou radicalmente o tratamento da dor e fármaco padrão dos opióides) e a naloxona, antagonista, que se liga aos receptores μ e κ bloqueando o sistema e não permitindo sua activação. Existem também agonistas-antagonistas, como por exemplo a pentazocina, que se liga aos receptores μ e κ , actuando como antagonista dos receptores μ e como agonista dos receptores κ ^{5,9}.

Em relação aos opióides mais conhecidos, o seu modo de actuação no que se refere aos receptores mais estudados é a representada na tabela 1.

Podemos pois concluir que é da capacidade de ligação a determinados receptores e da actividade intrínseca entre o opióide e os diferentes receptores que emergirão as características que farão do opióide um fármaco a ter em conta (ou não) no arsenal terapêutico (Tabela 2).

Tabela 1.

	Receptores		
	<i>mu</i> (MOP)	<i>kappa</i> (KOP)	<i>delta</i> (DOP)
Morfina	Agonista	Agonista	Não actua
Buprenorfina	Agonista parcial	Não actua	Não actua
Pentazocina	Antagonista	Agonista parcial	Agonista
Naloxona	Antagonista	Antagonista	Antagonista

Tabela 2. Classificação dos receptores opióides e efeitos clínicos

<i>Mμ</i> ₁	<i>Mμ</i> ₂	<i>Kappa</i> ₁	<i>Kappa</i> ₂	<i>Kappa</i> ₃	<i>Delta</i>
- Analgesia supra-espinal	- Analgesia espinal	- Analgesia espinal	- Baixo potencial para abuso	- Analgesia supra-espinal	- Modulação da actividade do receptor μ
- Miose	- Depressão respiratória	- Diurese			- Analgesia supra-espinal
	- Constipação	- Sedação			
	- Prurido	- Miose			
	- Náuseas				
	- Vômitos				
	- Bradicárdia				
	- Dependência física				
	- Euforia				

No entanto, a actividade dos opióides no organismo, manifesta-se por efeitos mais ou menos padronizados, conforme as regiões do corpo: Sistema NC, aumentam a actividade do sistema modulador descendente, diminuem a resposta neuroendócrino-metabólica (sistema límbico e hipotálamo) e alteram a resposta cognitiva e emocional da dor (sistema límbico e córtex), **medula**, diminuem a transmissão mediada pela substância P das fibras C para o 2.º neurónio, bloqueiam a somação de potenciais excitatórios pós-sinápticos, previnem a expansão do campo receptivo a nível do corno posterior da medula e evitam a expressão de proto-oncogenes (*c-fos*, *c-jun*), **periferia**, diminuem os péptidos mediadores (bradiquinina, substância P), diminuem o edema e diminuem a hiperalgesia induzida pelas prostaglandinas.

Caracterização de alguns opióides

Todos os opióides são absorvidos na mucosa gastrointestinal, mucosa nasal e pulmão, por via transdérmica, subcutânea, intramuscular, intravenosa e espinhal. A concentração nos tecidos depende do seu grau de perfusão, sendo máxima no fígado, rim, pulmão e cérebro. Passam de uma forma limitada a barreira hemato-encefálica dependendo para tal da sua lipossolubilidade. É este coeficiente de solubilidade lipídica, que está directamente relacionado com o tempo decorrido entre a administração do fármaco e o efeito clínico (ex.: quando se administra morfina por via endovenosa, o pico de efeito analgésico é observado 15 a 30 min. após a administração, enquanto o pico de efeito analgésico do fentanil é de aproximadamente 5 a 6 min.; esta discrepância reflecte a dificuldade que a morfina apresenta para atravessar a barreira hemato-encefálica. Atravessam a barreira placentária alcançando a circulação fetal. São genericamente metabolizados no fígado por glucoronidação. São excretados por via renal. Cerca de 7 a 10% são excretados nas fezes. A farmacodinâmica dos opióides é marcada pelo facto de ser diferente em cada indivíduo a concentração plasmática e no sistema nervoso central, para igual dose administrada. Este facto reflecte-se no diferente efeito analgésico produzido em cada paciente, ou seja, é variável em cada doente a «concentração analgésica mínima eficaz» (CAME) (Fig. 9). Assim, enquanto não se alcança a concentração plasmática ideal para um doente, a variação da intensidade da dor é mínima. Pelo contrário, depois de alcançar o CAME, pequenas variações na concentração plasmática do opióide, ocasionam modificações significativas

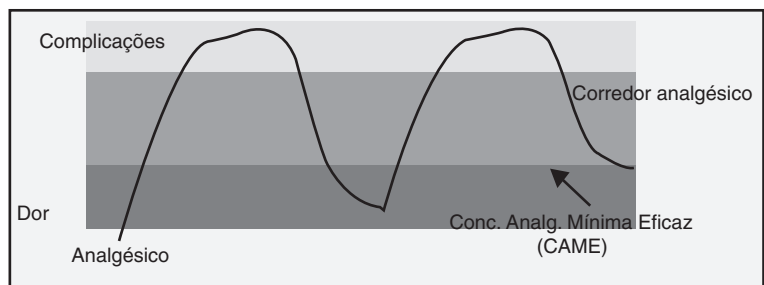


Figura 9.

na redução da intensidade da dor («janela terapêutica» dos opióides). A «janela terapêutica» dos opióides é reduzida, pelo que para obter um controlo óptimo da dor com efeitos adversos mínimos, devem manter-se concentrações plasmáticas ligeiramente superiores à CAME específica de cada doente. Por estas razões, é necessário personalizar a dose de opióide a administrar em cada doente de acordo com a resposta analgésica obtida. É fundamental que as concentrações plasmáticas dos opióides sejam estáveis, evitando o aparecimento de variações bruscas, o que a acontecer, predispõe ao aparecimento de efeitos secundários (com concentrações elevadas), e de dor (com concentrações subterapêuticas).

Os opióides com uso na clínica podem ser divididos em quatro grupos: os agonistas totais dos receptores μ , os agonistas parciais dos receptores μ , os agonistas-antagonistas mistos e os antagonistas puros dos receptores μ ⁷.

O fármaco padrão dos opióides é a morfina, uma vez que é o mais bem caracterizado farmacodinamicamente e farmacocineticamente. É também um fármaco de baixo custo económico. Será em relação a esta substância, que serão descritas algumas características farmacológicas dos opióides.

A **morfina** tem uma semi-vida de eliminação do plasma de 2 a 3,5 horas, e uma duração analgésica de 4 a 6 horas, pelo que o efeito cumulativo é pequeno se não for administrada com intervalos de tempo inferiores a 4 horas¹⁰. Induz analgesia reduzindo a libertação pré-sináptica do neurotransmissor e hiperpolarizando os neurónios do corno dorsal a nível pós-sináptico, evitando assim a transmissão da nocicepção¹¹.

É metabolizada através de um processo chamado glucoronidação realizada no fígado por um enzima intitulado uridina-difosfato-glucuronosil-transferase (UGT)¹². Os principais metabolitos são, a morfina-6-glucoronido (M6G) e a morfina-3-glucoronido (M3G), que são eliminados pelo rim. O primeiro é um potente analgésico com grande afinidade para os receptores da morfina e com efeitos duradouros. Com uma administração regular de morfina, os produtos metabólicos acumulam-se resultando num reforço da analgesia. Essa é a razão pela qual uma dose única de morfina por via oral pode não ter um efeito analgésico suficiente, enquanto doses regulares resultam numa analgesia satisfatória. A M3G, inicialmente considerada como um metabolito inactivo, tem uma muito baixa afinidade para os receptores da morfina, e em estudos animais verificou-se que pode ter uma acção antagonista do efeito analgésico da morfina e do M6G (efeito paradoxal). Este metabolito parece estar relacionado com certos sintomas neurotóxicos, tais

como a hiperalgesia, a alodínia e a mioclonia^{13,14}. Com a administração repetida, a sua farmacocinética mantém-se linear, pelo que é um fármaco relativamente seguro, se exceptuarmos os doentes com idade superior aos 50 anos e principalmente com insuficiência renal. Parece que a insuficiência renal afecta mais a farmacocinética da morfina do que a cirrose hepática^{10,15-17}.

A morfina é essencialmente utilizada para analgesia de dores viscerais e tegumentares, exercendo maior poder analgésico se for administrada antes da instalação da dor. Outro efeito explorado clinicamente é a redução da ansiedade, que se deve não só pela analgesia que induz, mas também devido a um efeito directo central. A depressão respiratória pode ser observável mesmo quando se administram doses subanalgésicas de morfina. Resulta de um efeito directo sobre o centro respiratório que se torna menos sensível à estimulação fisiológica da PaCO₂. Estabelece-se rapidamente (5 a 7 minutos), após a administração endovenosa de morfina. Por via intramuscular ou subcutânea demora cerca de 25 a 35 minutos a aparecer. A administração de morfina por via epidural, pode conduzir a depressão respiratória ao fim de várias horas⁷.

Os opióides com características semelhantes à morfina são considerados na categoria dos agonistas totais dos receptores μ (ex.: codeína, meperidina, metadona, fentanil, tramadol). A sua actividade analgésica, não é limitada por um «efeito de tecto». Não revertem ou antagonizam os efeitos de outros agonistas administrados simultaneamente¹⁰. São também caracterizados por produzirem depressão respiratória, euforia, diminuição da motilidade gástrica, prurido, náuseas, depressão do reflexo da tosse e retenção urinária. Nas doses administradas na clínica não produzem grande depressão do estado de consciência¹⁶. A **meperidina**, actua como agonista dos receptores μ , δ e κ . É absorvida por todas as vias com uma biodisponibilidade oral de 45 a 75%. É metabolizada no fígado, originando a normeperidina, metabolito com elevado poder convulsivante. Estes quadros convulsivantes iniciam-se por alterações subtis do humor, seguidos de tremores e mioclonias multifocais e por fim convulsões. O aparecimento desta hiperexcitabilidade do sistema nervoso central é mais frequente em insuficientes renais, embora possa aparecer em doentes sem insuficiência renal e que estão medicados com meperidina há vários dias¹⁸. Tem efeitos clínicos semelhantes à morfina, tendo no entanto menor efeito depressor na motilidade gastrointestinal e produz, ao contrário da morfina, taquicárdia e midríase. A **metadona** é bem absorvida por via oral e é ligeiramente mais potente que a morfina. Produz dependência física cruzada com a morfina, mas apresenta sintomas de privação menos intensos e de instalação mais lenta do que os da heroína¹⁸. Este facto,

está de acordo com sua longa semi-vida de eliminação (cerca de 24 horas). A duração do seu efeito analgésico é de 4 a 8 horas, pelo que o seu uso com este fim é muito limitado, sendo a sua indicação principal no tratamento da dependência à heroína^{7,19}. Doses analgésicas repetidas de metadona podem conduzir à acumulação do fármaco devido a esta discrepância entre semi-vida plasmática e duração da analgesia. Como consequência, podem-se desenvolver quadros de sedação, confusão e mesmo morte em doentes não monitorizados²⁰. O **fentanil** é um opióide 100 vezes mais potente que a morfina e é usado essencialmente por via endovenosa. Caracteriza-se por um início de acção muito rápido (cerca de 3 minutos por via endovenosa) e uma duração analgésica de cerca de 30-45 minutos, pelo que tem como principal indicação a sua utilização no intra-operatório. Não liberta histamina (ao contrário da morfina), e em altas doses ou em administrações rápidas, provoca rigidez da musculatura esquelética, que pode ser tão intensa que dificulta a ventilação mecânica⁷. O **remifentanil** é o mais recente analgésico do grupo do fentanil. Caracteriza-se por ser metabolizado muito rapidamente pelas colinesterases não específicas dos tecidos (essencialmente glóbulos vermelhos e células musculares), e consequentemente ser independente dos órgãos excretores, por não ter metabolitos activos e por ausência de acumulação após perfusões prolongadas. Tem indicação para ser utilizado apenas no intra-operatório e em cuidados intensivos²¹. A **codeína** caracteriza-se pelo seu elevado poder antitussivo e por apresentar baixa incidência de dependência física e de efeitos secundários. É útil no tratamento da dor leve ou moderada como analgésico único ou em associação com os anti-inflamatórios não esteróides. O **tramadol** actua por um duplo mecanismo: é um agonista μ fraco e favorece a função da via inibitória descendente espinhal. Por esta razão, o seu efeito analgésico só é parcialmente antagonizado pela naloxona. É um fármaco eficaz em dores agudas, nomeadamente as pós-operatórias de fraca e média intensidade. Com o seu uso, podem aparecer cefaleias, zumbidos, sonolência, náuseas e vômitos. Na dor crónica, o tramadol é eficaz e não produz obstipação^{6,22}.

Os agonistas parciais dos receptores μ (ex.: **buprenorfina**), devido à sua baixa actividade intrínseca, são caracterizados por possuírem um «efeito de tecto», ou seja, a sua acção analgésica mantém-se inalterada para doses administradas superiores a um determinado valor. Têm uma potência analgésica 30 a 50 vezes superior à morfina. Com as doses utilizadas na clínica, é possível ocorrer também depressão respiratória significativa. Os seus efeitos não são antagonizados rapidamente pela naloxona¹⁶. O efeito depressor cen-

Tabela 3.

Opióides		
Agonistas puros	Agonistas/Antagonistas	Antagonistas
Morfina, Meperidina	Pentazocina, Buprenorfina	Naloxona
	Vantagens Sedação, depressão respiratória Potencial de dependência	
	Desvantagens «Efeito de tecto» Sintomas de privação se previamente um agonista Efeitos psicóticos	

Tabela 4. Perfil farmacocinético dos principais opióides usados para tratamento de dor

	Morfina	Meperidina	Fentanil	Alfentanil	Sufentanil
T 1/2 π (min)	2-2,3	–	1,4-1,7	1-3,5	1,4
T 1/2 α (min)	9-13	–	13-28	8,2-16,8	17,7
T 1/2 β (min)	1,7-2,2	–	3,1-4,4	1,2-17	2,7
Meia-vida de equilíbrio sg/cérebro	15-20	–	6,6	0,9	6,2
Volume de distribuição (L/kg)	63	82	84	92	93
Clarence (ml/kg ⁻¹ . min ⁻¹)	2,3	7,7	12,6	5,1	12,7
Pka	7,9	8,5	8,4	6,5	8,0
% não ionizada num pH 7,4	23	7,4	8,5	89	19,7
Solubilidade lipídica	6	525	816	129	1.757
Penetração no SNC	1	–	133	–	–

tral da buprenorfina tem um tempo de latência de 30 minutos e uma duração de cerca de 6 a 8 horas⁷.

Os agonistas/antagonistas mistos (ex.: **pentazocina**) apresentam características de agonistas ou antagonistas em função das circunstâncias. Ao contrário dos agonistas, a relação dose-efeito analgésico não é linear nestes fármacos. À medida que são administradas doses progressivamente crescentes, o efeito depressor respiratório pode não obedecer ao mesmo «efeito de tecto» que a analgesia. A utilização da pentazocina, é limitada devido à elevada incidência de disforia, alucinações e pesadelos¹⁶. Está contra-indicado o seu uso em doentes medicados com agonistas puros uma vez que precipitam um síndrome de abstinência e aumentam a intensidade da dor, em virtude de bloquea-

rem a analgesia opióide em um tipo de receptores μ ou têm uma actividade neutra no receptor μ enquanto simultaneamente activam um receptor opióide diferente κ .

Os antagonistas puros dos receptores μ não têm efeitos analgésicos e são capazes de bloquear a acção analgésica dos outros agonistas¹⁰.

Nas tabelas 3 e 4, resumem-se as principais características dos opióides mais importantes, bem como o seu perfil farmacocinético.

Utilização clínica

Vias de administração

Os opióides podem ser administrados por diversas vias. A opção por uma delas depende de uma grande variedade de factores, que abordaremos apenas sumariamente. Estes factores estão relacionados com:

- As características do síndrome algico (dor aguda? dor crónica oncológica?);
- A capacidade do doente usar uma determinada via e/ou sistema de libertação de opióide (ex.: doentes sem via oral, PCA, etc.);
- A patologia associada do doente;
- As complicações associadas com determinadas vias de administração e que são variáveis de doente para doente;
- O custo económico.

Todos os opióides mais vulgarmente utilizados para analgesia são, como vimos, agonistas μ potentes, pelo que produzem analgesia, afectando simultaneamente o sistema respiratório (produzindo depressão), e o sistema gastrointestinal (redução da motilidade). Os agonistas parciais μ (ex.: buprenorfina), têm um «efeito de tecto» (*ceiling effect*), em relação à analgesia, pelo que o escalonamento das doses do fármaco não deve ultrapassar certo limiar a partir do qual não há incremento da analgesia. Os agonistas μ fracos (ex.: codeína, hidrocodona, etc.), são essencialmente administrados em combinação com os anti-inflamatórios não esteróides (AINES) e/ou paracetamol, especialmente em doentes com dor crónica oncológica, em que as doses limite dos AINES e paracetamol já foram atingidas, correndo o doente o risco de desenvolver toxicidade hepática.

Por facilidade de exposição, iremos apenas referir as principais características dos opióides agonistas μ (ex.: morfina, metadona, oxycodona, fentanil, sufentanil, etc.).

Via oral

Esta via é a mais utilizada, a menos invasiva, e a de mais fácil administração para os doentes com dor crónica. Em todos os que apresentam uma via oral disponível, esta deve ser a via de eleição²³. A administração por esta via não origina outras complicações para além das resultantes dos efeitos secundários dos opióides. O principal problema da administração de opióides por esta via resulta do primeiro passo da biotransformação no fígado. Todos os opióides administrados por esta via, são absorvidos na mucosa gástrica e duodenal e são transportados para o fígado pelo sistema venoso porta. No fígado, são metabolizados antes de entrarem na circulação sistémica. Este facto tem uma grande influência nas concentrações plasmáticas dos fármacos.

A biodisponibilidade é definida como a percentagem da medicação administrada que atinge a circulação sistémica. Esta metabolização hepática dos opióides orais, reduz a sua biodisponibilidade para valores muito baixos (ex.: morfina 20 a 40%, metadona 90%, oxycodona 60 a 87%)²⁴ (Tabela 5). Este facto, conduz à necessidade de serem calculadas as doses a administrar de acordo com as vias de administração (Tabela 6).

A morfina apresenta uma semi-vida de eliminação plasmática de 3,1 horas, o que tem levado ao desenvolvimento de preparados de libertação lenta, permitindo ao doente um menor número de ingestões diárias (2 a 3)²⁴.

A estratégia de abordagem dos doentes com dor crónica prevê um esquema de administração a horas fixas (*around the clock*). A analgesia é tanto mais fácil de manter, quanto mais mantivermos as concentrações plasmáticas do fármaco dentro do que se convencionou chamar o «corredor analgésico» do doente (Fig. 9). Desvios para baixo das concentrações plasmáticas irão ocasionar dor, que será colmatada com «medicação de resgate», geralmente caracterizada por ser de início de acção rápido e de curta duração de acção. As preparações de opióides de acção rápida, administradas por via oral, necessitam de cerca de 30 minutos para iniciar a sua acção analgésica quando ingeridas com um estômago vazio. Caso contrário, o início de acção será significativamente atrasado.

A metadona possui uma semi-vida de eliminação de aproximadamente 24 horas e uma biodisponibilidade de cerca de 90%. Por isso, é cerca de duas vezes mais potente que a morfina quando administrada por esta via. Devido à sua longa semi-vida de eliminação, é usada em alguns programas de tratamento da toxicod dependência.

Muitos doentes com dor crónica desenvolvem tolerância aos efeitos colaterais indesejáveis dos opióides (ex.: náuseas/vómitos e/ou seda-

Tabela 5.

Fármaco	Clearance hepático	Biodisponibilidade oral
Fentanil Morfina Pentazocina Buprenorfina	Elevada	~20-40% (variável)
Codeína Meperidina Alfentanil	Intermédia	~50%
Metadona	Baixa	~90%

ção), após vários dias de utilização, pelo que a medicação não deve ser interrompida antes de decorrido um período aceitável de tempo²⁵.

Via endovenosa

Esta via é uma alternativa aos doentes que não têm via oral disponível (ex.: carcinomas da cavidade bucal, pós-operatório imediato, estado de confusão mental ou em estágio terminal), sendo, por isso, uma via de recurso. Esta via apresenta como principal problema a necessidade de manter um catéter venoso permeável, o que é sempre uma porta de entrada para infecções e obriga a cuidados de enfermagem diferenciados, quando o doente não consegue efectuá-los. É também uma via que implica custos económicos significativos, não só pela aquisição de material para administração/desinfecção, como também pelo uso (quando necessário),

Tabela 6. Doses equianalgésicas (mg)

Agonista	Parentérica	Oral	Duração da analgesia (h)
Morfina	10	60	4
Heroína	4	30	3-4
Metadona	10	20	6-24
Petidina	100	300	3
Fentanil	0,1	–	1
Oxicodona	10	30 (rectal)	8
Codeína	30	90	4
Dihidrocodeína	15	45	4
Dextropropoxifeno	–	200	8
Agonista/Antagonista			
Pentazocina	60	180 (analgésico fraco)	3
Buprenorfina	0,3	0,8 (s.l.)	7

de sistemas de libertação lenta (ex.: PCA). É portanto uma via a ser utilizada apenas em casos com indicações específicas.

Os opióides mais utilizados por esta via são: morfina, meperidina, fentanil, sufentanil, alfentanil e remifentanil (estes quatro últimos são apenas usados no peri-operatório). A utilização prolongada de meperidina, pode levar à acumulação do seu metabolito, normeperidina, com diminuição da função renal e toxicidade do sistema nervoso central, incluindo convulsões²⁶.

Uma referência ao fentanil, sufentanil, alfentanil e remifentanil. São opióides lipossolúveis muito potentes, usados essencialmente no período peri-operatório e com controlo directo do anestesologista. O fentanil, como já foi referido, é cerca de 100 vezes mais potente que a morfina, enquanto o sufentanil é cerca de 1.000 vezes mais potente que a morfina. O seu elevado custo económico e as suas características de potência, início rápido de acção e semi-vida plasmática relativamente curta, condicionam o seu uso fora do bloco operatório a casos específicos.

Por esta via de administração, é frequente a utilização de perfusões contínuas de opióides, que apresentam como principal vantagem a capacidade de manter os doentes sempre no «seu corredor analgésico», mas com as grandes desvantagens de limitar a mobilidade do doente e de exigir a intervenção regular de pessoal técnico especializado²⁷.

A PCA (*patient-controlled analgesia* ou «analgésia controlada pelo doente»), é uma técnica de administração de fármacos (geralmente opióides), que pode (ou não), congrega a perfusão contínua com a auto-administração de bolus previamente definidos pelo médico, usando para tal um dispositivo semelhante a uma seringa perfusora com um manípulo para a auto-administração (Figs. 10 e 11). O médico programa o valor da perfusão de base (se achar necessário), do bolus a auto-administrar e do *lock out*, ou seja, do período de tempo que medeia entre «dois pedidos» eficazes do doente. O não respeito pelo *lock-out* por parte do doente resulta num «pedido» ineficaz. Estas seringas possuem mecanismos de segurança que evitam sempre a administração de doses excessivas dos opióides. A via endovenosa é geralmente a mais utilizada, principalmente no pós-operatório imediato. No entanto, esta filosofia de funcionamento é facilmente aplicável a outras vias de administração, como por exemplo a subcutânea (ex.: na dor crónica oncológica), intra-muscular, etc. É contra-indicado o seu uso em doentes com estados confusionais crónicos²⁸⁻³³.

Via subcutânea

Esta via tem especial indicação em doentes que não possuem um catéter venoso, em estágio terminal ambulatorio ou que apresentam intole-



Figura 10.

rância ou ineficácia aos opióides orais^{34,35}. Devido à alta vascularização do tecido subcutâneo, a biodisponibilidade do fármaco é elevada, excepto em situações de choque ou hipovolémia. Apresenta como principais vantagens a facilidade de utilização, o baixo custo económico (se não se usar seringas perfusoras), efeitos secundários raros e a facilidade de associação de fármacos³⁶. A administração de medicamentos por esta via, pressupõe a introdução de uma *butterfly* 25-27G no tecido celular subcutâneo que deve ser trocada de posição ao fim de 10-15 dias. Pode-se, ou não, conectar esta agulha a uma seringa perfusora, de acordo com os objectivos da analgesia. As áreas preferencialmente utilizadas são pouco móveis, tais como o tórax, o abdómen, os braços ou as regiões glúteas, usando sempre uma técnica asséptica na sua colocação e na sua manutenção³⁷. As seringas são recarregadas sempre que necessário (nos doentes crónicos, geralmente uma vez por semana). O factor limitante desta técnica é o volume a administrar do fármaco, que não deve exceder os 2 a 4 ml/hora, sob pena de se desenvolver no local da sua administração dor e/ou reacções inflamatórias/infecção³⁸. Todos

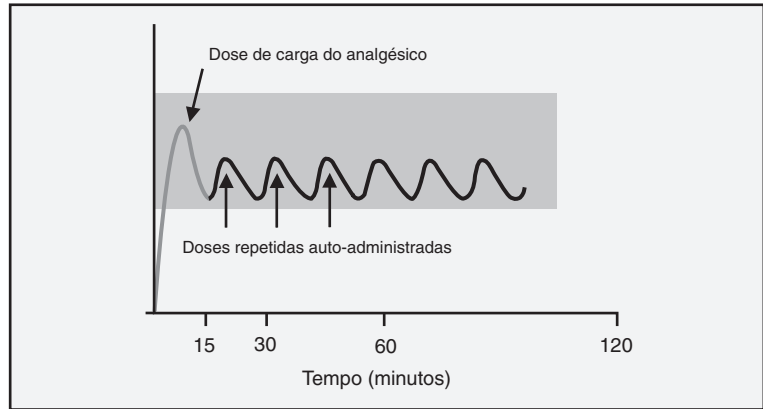


Figura 11.

os opióides podem ser administrados por esta via principalmente no modo PCA. São preferíveis os opióides solúveis, bem absorvíveis e não irritantes, como a heroína, a hidromorfona, a oximorfona e a morfina³⁹⁻⁴¹. Nos doentes com dor crónica oncológica, a utilização de fentanil e sufentanil é relativamente frequente, uma vez que são fármacos que aliam, para além das propriedades já descritas, a sua elevada potência a um baixo volume. Para o mesmo efeito analgésico, a dose a administrar por via subcutânea deve ser idêntica à usada por via endovenosa^{42,43}. As infecções são raras (1 em cada 117 doentes)³².

Via intramuscular

É uma das formas mais vulgarizadas de administração de opióides no tratamento da dor aguda. Apresenta como principal inconveniente a absorção errática, o que determina uma grande variabilidade inter-individual no tempo de início de acção, no grau e na duração da analgesia. Estes factos condicionam uma grande labilidade nos níveis plasmáticos alcançados e a necessidade de administrações frequentes⁴⁴. O pico do efeito é obtido 30 a 60 minutos após a administração do analgésico. Devido a este pico ser relativamente tardio, os efeitos secundários desenvolvem-se também lentamente, nomeadamente a depressão respiratória. Os factores que podem influenciar os níveis plasmáticos obtidos são: o local da injeção, o sexo⁴⁵, a idade, a temperatura, o pH, a fórmula farmacêutica e o fluxo sanguíneo no local da administração⁴⁶. Esta via pode ser utilizada na dor aguda, desde que se tenham em conta as seguintes considerações:

1. A primeira dose deve ser administrada por via endovenosa, a fim de minorar os inconvenientes da absorção irregular na fase inicial do pós-operatório;

2. Deve-se observar o paciente frequentemente, controlando a eficácia, a duração e a analgesia nas primeiras horas, de modo a ajustar as doses adequadamente;
3. Os intervalos entre as administrações devem ser estabelecidos segundo o princípio da procura controlada (perguntar ao doente se tem dor e administrar o fármaco a intervalos fixos previamente estabelecidos).

Via transdérmica

Os doentes incapazes de usar a via oral têm na via transdérmica uma alternativa cómoda e bem tolerada. Por esta via, é possível manter concentrações plasmáticas estáveis de opióides. Actualmente o fentanil é o opióide mais utilizado, uma vez que a sua biodisponibilidade atinge aproximadamente os 90%⁴⁷. Há diferentes *patches* com concentrações diversas de fentanil, proporcionando uma difusão constante para além das 72 horas de duração⁴⁸. Estes *patches* apresentam como inconvenientes o custo económico elevado, associado a algum risco de reacções dérmicas no local de colocação do reservatório, o que pode ser obviado com a rotatividade do local. Esta via tem como principal indicação, doentes com dor crónica oncológica.

Dois aspectos relacionados com o fentanil merecem referência. O exercício físico intenso e a elevação da temperatura corporal (ex.: após um banho) aumentam a circulação sanguínea da pele, pelo que incrementam a absorção de fentanil. Por outro lado, mesmo após a remoção do *patch*, a «semi-vida aparente» do fentanil mantém-se entre 14 e 25 horas, devido à formação de depósitos subcutâneos⁴⁹. Como consequência, as implicações clínicas são evidentes: devido à formação lenta do depósito, também é lento o incremento das concentrações plasmáticas o que determina que este método não é eficaz para titulação rápida da dor. Por outro lado, a sua prolongada semi-vida mesmo após a remoção do *patch* implica que a manifestação de efeitos secundários dos opióides é de lenta resolução. Estas características circunscrevem a utilização destes sistemas apenas em doentes bem estudados e estabilizados e que não apresentam variações diárias importantes na intensidade da sua dor, embora medicação de resgate possa, e deva, ser associada a este sistema⁵⁰⁻⁵².

Vias sublingual e transmucosa

A administração sublingual de opióides é particularmente indicada em doentes com dor oncológica, incapazes de tolerar a via oral devido às náuseas e vómitos ou à disfagia. Também nos doentes sem acessos venosos,

estados de anasarca ou coagulopatias, esta via tem indicação para ser utilizada⁵³. A via sublingual apresenta também como principal vantagem o facto de a drenagem sanguínea da língua ser sistémica e não portal, pelo que se evita a eliminação pela primeira passagem hepática. A limitação mais significativa para a sua utilização no período pós-operatório imediato prende-se com a elevada incidência de efeitos secundários como náuseas e vómitos ou sonolência. É também uma via de início de acção mais rápido que a via oral (ex.: o fentanil atinge a concentração plasmática máxima entre 20 e 40 minutos). O pH elevado da cavidade oral é também um factor que favorece a absorção dos opióides, com especial destaque para os opióides lipofílicos: metadona, -35%, fentanil, 51% e buprenorfina, 56%.

Uma das vantagens desta via é a simplicidade da administração dos fármacos, com as desvantagens de serem apenas um pouco amargos e por vezes desenvolverem uma sensação ligeira de queimadura.

A administração de fentanil por via transmucosa é uma ferramenta muito útil no controlo da dor esporádica em doentes oncológicos incapazes de deglutir comprimidos ou cápsulas.

A administração de opióides por via nasal tem alguma expressão principalmente com a utilização de sufentanil, um potente opióide lipofílico com acção de curta duração. Tem sido administrado com sucesso em medicação pré-anestésica, tanto nos adultos como em crianças⁵⁴⁻⁵⁷. Um outro morfínomimético, o fentanil é também utilizado sob a forma de *spray* nasal no tratamento de dores pós-operatórias^{58,59}. O método revelou-se rápido e de eficácia comparável à do fentanil endovenoso, apesar desta substância agir um pouco menos rapidamente por via nasal. A incidência de efeitos secundários limitou-se ao aparecimento de náuseas, vómitos e euforia em alguns doentes. Embora estes resultados indiquem que o fentanil intranasal poderá ser utilizado em analgesia pós-operatória, parece sobretudo indicado em casos em que seja necessário um tratamento analgésico rápido, na ausência de via endovenosa, como em oncologia⁶⁰.

Via rectal

Esta via é uma alternativa valiosa à via oral quando não está disponível por vómitos, obstrução ou alterações da consciência. A sua principal vantagem é a sua independência da motilidade gastrointestinal e da velocidade de esvaziamento gástrico⁶¹. Em doentes com estoma, os opióides podem ser administrados directamente nesse local⁶².

A via rectal apresenta no entanto, várias desvantagens. A principal prende-se com o facto das veias rectais inferiores e médias drenarem para a veia cava, evitando assim o efeito da passagem hepática. Por

outro lado, as veias rectais superiores drenam para o sistema porta, sofrendo portanto a eliminação hepática. Como existe grande variabilidade individual em relação ao sistema de drenagem predominante, as doses a administrar têm que ser individualizadas e tituladas. Também uma mucosa rectal muito seca, a defecação e a obstipação são factores que podem afectar a biodisponibilidade dos opióides^{37,63,64}. Está desaconselhada em doentes com patologia rectal (ex.: fissuras, hemorróidas, etc.), gastroenterite, doentes neutropénicos ou trombocitopénicos.

O supositório é o veículo habitual de administração por via rectal, embora qualquer comprimido para administração oral possa ser administrado por via rectal. A dose a administrar de opióides por via rectal é inicialmente idêntica à por via oral, sendo posteriormente titulada até se obter o efeito analgésico desejado.

Via subaracnoideia/epidural

A esmagadora maioria dos doentes com dor crónica podem ser adequadamente controlados sob o ponto de vista algico, mediante a administração de opióides pelas vias anteriormente descritas. No entanto, uma pequena minoria poderá necessitar da administração de opióides por estas vias, quer por necessidade de controlar a dor, quer por não tolerar os efeitos secundários aquando da administração de opióides pelas vias anteriormente descritas⁶⁵.

Também na dor aguda, nomeadamente no controlo da dor no pós-operatório imediato, a via epidural tem uma indicação formal em algumas cirurgias (ex.: esofagectomia, toracotomia, amputação abdomino-peritoneal, etc.), uma vez que produz uma analgesia extremamente eficaz.

O principal objectivo da administração de opióides por via periespinhal é a colocação de uma pequena dose de opióide/anestésico local próximo dos receptores opióides espinhais (sobretudo receptores κ , em menor número μ e δ^7), localizados no corno dorsal da medula, reduzindo desta forma a dose de fármaco necessária para produzir analgesia e diminuindo também os efeitos secundários indesejáveis⁶⁶. A utilização desta técnica implica a manutenção no espaço epidural ou subaracnoideu de um catéter colocado após punção do respectivo espaço⁶⁷.

As contra-indicações mais frequentes para a utilização destas vias são as seguintes: não colaboração do doente, perturbações psiquiátricas, doente portador de toxicoddependência, coagulopatias, infecções no local de colocação do catéter ou sépsis⁶⁸.

As diferentes abordagens do neuroeixo compreendem as seguintes variantes: bolus ou perfusão contínua por via epidural ou por via subaracnoideia. A escolha da modalidade a efectuar depende de múltiplos factores incluindo: duração da terapêutica, características e localização da dor, extensão da doença e grau de envolvimento do sistema nervoso central, dose necessária de opióide e preferência do doente. Estes factores têm que ser balanceados com o facto da via subaracnoideia necessitar de doses muito menores de opióides (cerca de um décimo) do que a via epidural, e com o facto da duração de acção dos opióides por via subaracnoideia ser menor do que por via epidural. Em relação à via oral a dose de morfina a administrar por via subaracnoideia é cerca de 12 vezes menor⁶⁹.

É a lipossolubilidade que estabelece as diferenças de analgesia entre os vários opióides: maior lipossolubilidade, maior metamerização de acção e menor duração de acção⁷. Dos opióides conhecidos, a morfina é o fármaco de eleição, devido à sua relativa baixa lipossolubilidade, que determina um lento início de acção (1 a 2 horas) e uma longa duração da analgesia (10 a 12 horas), quando administrado em doses fraccionadas. Também a menor metamerização do efeito analgésico da morfina é um factor a ter em conta, uma vez que condiciona de uma forma menos marcada o nível de abordagem da via epidural em relação ao local de origem da síndrome algico.

As complicações e os efeitos secundários associados a estas vias podem ser divididos em três categorias: complicações do procedimento (ex.: infecção, e/ou hemorragia, seroma, higroma com líquido cefaloraquidiano, cefaleias após a punção da dura-máter), avaria do sistema (ex.: obstrução das tubagens, desconexão, migração do catéter) e efeitos farmacológicos (ex.: depressão respiratória, sedação, alterações hormonais condicionando alterações dos comportamentos sexuais). A incidência destas complicações pode ir de 10% a 40%^{65,70}. Com excepção da obstipação, são raros os efeitos secundários dos opióides.

Outros problemas farmacológicos incluem o desenvolvimento de tolerância e a hiperalgesia. O primeiro resulta da diminuição da sensibilidade dos receptores após administrações continuadas, o que pode ser evitado fazendo uma pausa na administração dos opióides por um período de 2 a 3 semanas. A hiperalgesia tem sido associada às perfusões subaracnoideias de morfina em elevadas doses (superiores a 30 mg/dia). Este efeito paradoxal, parece ser secundário a um mecanismo não opióide e pode ser tratado reduzindo a dose de morfina⁶⁸.

A complexidade do material usado nas perfusões por estas vias, e a necessidade de haver uma monitorização adequada por pessoal especializado, origina que estas técnicas sejam economicamente dispendiosas.

Também no tratamento da dor crónica benigna a administração intratecal de um opióide produz uma analgesia eficaz sem interferir nas funções sensoriais e motoras dos membros inferiores. Nestes casos, deve-se iniciar o tratamento durante um período experimental, com subsequente avaliação psicológica antes da implantação de um dispositivo permanente. Com o tempo, pode ocorrer tolerância à morfina, pelo que por vezes é necessário recorrer a fármacos adjuvantes tais como a bupivacaína, a clonidina e a ketamina⁶⁵.

A administração conjunta, na via epidural, de um opióide e de um anestésico local permite potenciar a analgesia obtida, o que pode ser útil na redução da dose total de opióide a administrar e no controle da analgesia em doentes com dor refractária⁷¹. Esta técnica é muito utilizada na analgesia do pós-operatório imediato⁷². Todos os fármacos administrados por estas vias devem ser livres de conservantes e antioxidantes, a fim de se evitar o risco de neurotoxicidade^{73,74}.

A opção entre a via subaracnoideia e a via epidural é ponto de alguma controvérsia. A via subaracnoideia exige para a sua realização a punção da dura-máter, pelo que em tratamentos crónicos é de ponderar a colocação de um catéter. A vantagem dos catéteres é a menor taxa de infecções, embora o seu custo elevado condicione a sua aplicação⁴. A colocação de um catéter epidural produz menos morbidade mas é menos eficaz, uma vez que é necessário administrar doses maiores com os inerentes riscos de se desenvolverem efeitos secundários importantes. A longo prazo (mais de um ano), os catéteres epidurais mostraram ser efectivos mas com vários problemas (ex.: obstrução, angulação, exteriorização e infecção). A tunelização parece ter reduzido a incidência da infecção, embora não tenha reduzido a incidência das outras complicações⁴.

Como corolário desta abordagem das vias de administração de opióides, podemos afirmar que a via oral é a via de eleição em doentes com dor crónica. Na impossibilidade da sua utilização, a via rectal é uma boa alternativa. Se optarmos pela via oral ou rectal, então devemos administrar opióides de acção lenta, administrados fraccionadamente, respeitando intervalos de tempo regulares e simultaneamente administrarmos um opióide de início de acção rápido, como medicação de resgate para dores ocasionais. A via transdérmica é também uma boa alternativa à via oral, nomeadamente para a administração de fentanil. A via transmucosa é uma alternativa para administração de fármacos de resgate, devido ao facto de promover um início de acção rápido dos opióides. A via subcutânea, principalmente se adaptada à PCA, é uma alternativa a considerar. A via endovenosa tem especial indicação no tratamento da dor aguda do pós-operatório imediato. A via subaracnoi-

deia/epidural, sendo uma boa opção no pós-operatório imediato, só deve ser utilizada na dor crônica, perante uma dor refractária.

Uma palavra final para a necessidade de monitorizar cuidadosamente o doente quando se alteram as vias de administração, o opióide ou a dose a administrar. No caso da passagem da via parentérica para a via oral, deve-se reduzir gradualmente a dose administrada por via parentérica, enquanto se incrementa a dose administrada por via oral, durante um período de dois a três dias. A substituição do opióide a administrar deve obedecer aos mesmos princípios de rigorosa monitorização, à consulta da tabela de equivalências entre opióides, e deverá iniciar-se a administração do novo opióide com uma carga de cerca de 50% da dose analgésica deste novo opióide¹⁸.

Efeitos adversos dos opióides

Sempre que se administram opióides, é regra o aparecimento de efeitos adversos em número significativo. Os mais frequentes, são: a obstipação, as náuseas, os vômitos, a sedação e as alterações cognitivas. Outros efeitos, menos frequentes são: a depressão respiratória, a secura da boca, a retenção urinária, o prurido, a mioclonia, a disforia, as perturbações do humor, as perturbações do sono, a disfunção sexual, a dependência física, a tolerância e a secreção inapropriada da hormona antidiurética⁷⁵. Uma vez que existe grande variabilidade individual no desenvolvimento destes efeitos, é fundamental a vigilância clínica e o tratamento profilático de algumas destas manifestações clínicas.

Obstipação

Sendo um dos efeitos adversos mais frequentes, manifesta-se pela inibição das contracções propulsivas do cólon com simultânea estimulação das contracções não-propulsivas e pela redução das secreções intestinais provocadas pelos opióides^{6,76}. É caracterizado pelo não desenvolvimento (ou por um desenvolvimento muito lento) da tolerância durante a terapêutica crónica. Atendendo à população que faz terapêutica com opióides (ex.: doentes oncológicos), é importante inspecionar cuidadosamente uma obstipação que se agrava com o tempo. Podemos estar em presença de um agravamento da doença base (ex.: obstrução intestinal, íleus paralítico devido a compressão medular, diminuição da ingestão de alimentos e água devido à anorexia)⁷⁷.

Atendendo à frequência elevada da sua manifestação, há quem advogue o uso profilático de laxantes, principalmente nos idosos ou doentes com patologia gastrointestinal. O tratamento e/ou a profila-

ria, consiste nos casos «ligeiros», no aumento do consumo de fibras e na administração regular de um laxante suave (ex.: leite de magnésia). Nos casos de obstipação grave, resultante da inibição dos movimentos peristálticos pelos opióides, o tratamento consiste na administração de um catártico estimulante (ex.: bisacodil, concentrado de Senna, ou agentes hiperosmóticos – lactulose ou sorbitol). Pode-se complementar a terapêutica com laxantes orais ao deitar e supositórios rectais ao levantar. Os amaciadores de fezes, são de interesse reduzido se usados isoladamente, embora possam ter algum valor terapêutico quando administrados em combinação com laxantes estimulantes a fim de facilitar a defecação, nomeadamente em doentes acamados⁷⁸.

Os doentes refractários à terapêutica com laxantes podem fazer um ensaio com naloxona oral, que tem uma biodisponibilidade inferior a 3% e presumivelmente actua selectivamente nos receptores opióides do intestino⁷⁹. Devido ao pequeno risco de desenvolvimento de uma síndrome de abstinência por acção da naloxona oral⁸⁰, deve-se iniciar o tratamento com uma dose relativamente modesta (0,8 a 1,2 mg, uma a duas vezes por dia). Esta dose pode ser aumentada até se obter o efeito desejado ou se desenvolverem efeitos secundários importantes (ex.: cólicas abdominais, diarreia, etc.). A naloxona está contra-indicada em todos os doentes com oclusão intestinal.

Náuseas e vômitos

São efeitos adversos de aparecimento frequente. A incidência de náuseas induzidas pelos opióides é de 10 a 40%, manifestando-se principalmente nos doentes em regime ambulatorio, uma vez que a tendência para o vômito aumenta com a estimulação vestibular⁸¹. Parecem resultar de vários factores de que se destacam: acção central dos opióides na *trigger zone* dos quimiorreceptores da protuberância, aumento da sensibilidade vestibular e atraso do esvaziamento gástrico^{18,82}. A abordagem inicial destes doentes consiste em investigar a etiologia das náuseas e vômitos, uma vez que podem não ser induzidos pelos opióides. Perante esta etiologia, e sabendo-se que a tolerância desenvolve-se rapidamente, o tratamento raramente consiste na administração profilática de anti-eméticos, excepto em casos graves. Por vezes, a substituição de um opióide por outro com potência analgésica semelhante é suficiente. A mudança da via da administração pode ser eficaz⁸³. A opção pelos diferentes tipos de anti-eméticos varia de acordo com o mecanismo produtor das náuseas e vômitos. Se as náuseas estão associadas a uma saciedade precoce, ou a vômitos pós-prandiais, geralmente

relacionados com um esvaziamento gástrico comprometido, o tratamento inicial deve realizar-se com a metoclopramida. Se as náuseas são induzidas pelos movimentos ou vertigens, os doentes beneficiam da administração de anti-vertiginosos (ex.: escopolamina ou meclizina)⁸⁴. Se nenhum destes mecanismos parece envolvido, o tratamento geralmente inicia-se com um neuroléptico (ex.: proclorperazina ou metoclopramida). Se estes fármacos forem ineficazes em doses relativamente elevadas, outras opções incluem: ensaio com outro opióide, tratamento com um anti-histamínico (ex.: difenidramina ou hidroxizina), neurolépticos alternativos (ex.: haloperidol ou clorpromazina), benzodiazepinas (ex.: lorazepam), esteróides (ex.: dexametasona), ou antagonistas da serotonina (ex. ondansetron).

Sedação e alterações cognitivas

Ao iniciar a terapêutica com opióides ou quando se aumenta substancialmente as doses administradas, é frequente o aparecimento de manifestações clínicas de sonolência ou outras alterações cognitivas (ex.: euforia, disforia, cansaço, confusão mental, ansiedade, alucinações, etc.), que geralmente persistem durante dias ou semanas⁸⁵. Apesar de rapidamente se desenvolver tolerância, alguns doentes permanecem com perturbações intoleráveis. Com a persistência destes efeitos, é aconselhável eliminar a medicação não essencial que deprima o sistema nervoso central (ex.: sedativos/hipnóticos, álcool, barbitúricos e benzodiazepinas), e avaliar o doente pesquisando causas concorrentes (ex.: sépsis, alterações metabólicas, ou metástases intracerebrais ou leptomeníngeas). Se persistirem, a estratégia passa por diminuir a dose do opióide e/ou reduzir o intervalo entre as administrações (esta abordagem diminui a concentração de pico no sangue, mantendo a mesma dose total). Se apesar destas medidas esta sintomatologia perdurar, deve-se ponderar: a adição de um analgésico não opióide, a administração de um adjuvante, a substituição por outro analgésico opióide ou a realização de uma técnica anestésica ou neurolítica^{5,6}.

Depressão respiratória

É o principal factor limitante da utilização clínica dos opióides. Estes fármacos exercem um efeito depressor directo nos centros respiratórios do tronco cerebral (receptores μ e δ), que se manifesta por uma ausência de resposta ventilatória à hipóxia⁶. Sendo uma situação rara na analgesia para doenças crónicas⁴ (a tolerância desenvolve-se rapidamente), a depressão respiratória geralmente ocorre quando a dor é subitamente aliviada e portanto, os efeitos sedativos dos opióides não são mais antagonizados pelos efeitos estimulantes da dor⁸⁶. Neste contexto, a depressão respirató-

ria é relativamente frequente com a administração dos opióides por via parentérica mas pouco frequente quando são administrados por via oral. Em situações graves, é sempre acompanhada por outros sinais de depressão do sistema nervoso (ex.: sonolência, obnubilação mental), que na grande maioria das ocorrências se manifestam previamente à depressão respiratória. Alguns grupos de pacientes são especialmente sensíveis à depressão respiratória tais como: os idosos, os doentes em hipovolémia, os alcoólicos e os doentes com patologia respiratória, renal ou hepática. Doentes com insuficiência respiratória grave ou asmáticos têm um risco elevado de desenvolverem depressão respiratória com as doses habituais de opióides. A acumulação subsequente de CO₂ conduz a vasodilatação cerebral e a um aumento da pressão do líquido céfalo-raquidiano¹⁸.

Num doente sintomático a estimulação física pode ser a «primeira terapêutica» para evitar a hipoventilação grave. Os antagonistas dos opióides (ex.: naloxona), devem ser administrados com cuidado, a fim de evitar um síndrome de abstinência e o retorno do estado doloroso. Para evitar esta situação, as doses a administrar devem ser parcimoniosas, (0,4 mg diluídos em 10 cc de soro fisiológico, administrado em incrementos de 0,5 cc por minuto), devendo titular-se a administração de naloxona pela frequência respiratória do doente⁸⁷⁻⁸⁹. A curta semi-vida da naloxona implica a vigilância contínua dos doentes medicados com morfina de libertação controlada, fentanil transdérmico ou metadona. Nestes casos, por vezes é necessário a administração de naloxona em doses repetidas ou em perfusão, a fim de evitar o reaparecimento da depressão respiratória.

Intoxicação aguda

Este efeito adverso é causado pela administração de uma dose excessiva de opióides, por deficiente avaliação clínica ou por administração acidental. Por vezes, pode produzir-se toxicidade tardia em consequência da administração de opióides em zonas hipoperfundidas (ex.: choque). Nestes casos, o fármaco não é absorvido na sua totalidade e quando se restabelece a circulação normal pode absorver-se subitamente uma quantidade excessiva.

O quadro clínico caracteriza-se por miose, bradipneia, flacidez muscular, convulsões, e/ou edema pulmonar. A tríade coma, miose e depressão respiratória sugere fortemente a sobreadministração de opióides.

A terapêutica consiste em restabelecer a permeabilidade das vias respiratórias, ventilar o doente, recorrendo se necessário à ventilação controlada com oxigénio a 100% e administrar por via endovenosa, antagonistas dos opióides, como seja a naloxona. A curta semi-vida da

naloxona (30-90 minutos) implica uma vigilância estreita do paciente de modo a evitar novas recaídas.

Muito mais frequente que a intoxicação aguda é a depressão respiratória aguda, que se manifesta por um início progressivo de sonolência e depressão respiratória que se estende durante horas ou dias. Perante o diagnóstico, a terapêutica consiste na suspensão de uma ou duas administrações até à resolução da sintomatologia. Posteriormente, deve-se reduzir a dose de opióides em cerca de 25%⁹⁰.

Outros efeitos adversos

Os opióides ocasionalmente podem produzir outros efeitos secundários, tais como: disfunção sexual, retenção urinária, prurido, mioclonia, secura da boca, convulsões, halucinações⁹¹, obnubilação mental, e perturbações do sono⁹².

O seu uso prolongado pode causar **perturbações sexuais**, quer no homem quer na mulher (incapacidade de atingir ou manter a erecção, no homem e a amenorreia e infertilidade, na mulher). Alguns destes efeitos podem ser consequência de alterações verificadas na testosterona sérica e em outras hormonas sexuais⁹³.

A **retenção urinária** aparece com alguma frequência especialmente associada à administração de opióides espinhais^{94,97}. Parece haver um aumento do tónus do músculo liso, que condiciona um espasmo da bexiga e um aumento do tónus do esfíncter que conduz à retenção urinária. Esta situação é mais frequente no idoso¹⁸. O tratamento destas situações passa pela interrupção na administração de fármacos adjuvantes que potenciam estes efeitos (ex.: antidepressivos tricíclicos), alterar o opióide em uso e/ou modificar a via de administração.

O **prurido** pode ser localizado ou generalizado. Aparece mais frequentemente após a administração dos opióides ser efectuada por via subaracnoideia. Pode ser controlado terapêuticamente, administrando um anti-histamínico (ex.: difenidramina) ou pequenas doses de naloxona.

Outro efeito adverso dependente da dose administrada é a **mioclonia**, geralmente determinada por múltiplos factores para além do opióide. É mais frequente o seu aparecimento após a administração prolongada por via endovenosa de doses elevadas de meperidina. Neste caso, o principal factor responsável é a acumulação de doses tóxicas se normeperidina¹⁸. Se é sintomática e incapacitante, o tratamento consiste na administração de uma benzodiazepina (especificamente o clonazepam)⁹⁸.

A **miiose** tem como etiologia a estimulação dos receptores μ e κ , produzindo acção excitatória sobre o núcleo do nervo oculomotor.

A **síndrome da secreção inapropriada de hormona antidiurética** é uma síndrome rara, geralmente transitória. Está mais associado à administração de morfina ou de metadona.

Tolerância e dependência física

A tolerância aos opióides e a dependência física, que se estabelecem após administração prolongada de opióides, não devem ser confundidas com a dependência psicológica, que se manifesta por um comportamento abusivo destes fármacos. Esta falta de esclarecimento tem conduzido a práticas muito deficientes e ineficazes em relação à administração de opióides em doentes crónicos.

A tolerância para os efeitos adversos dos opióides, tais como a sonolência e as náuseas, parecem desenvolver-se rapidamente, o que é um bom fenómeno clínico⁹⁹. No entanto, a tolerância ao efeito analgésico, é definida como a necessidade de serem aumentadas gradualmente as doses de opióides a serem efectuadas em doentes crónicos, de modo a serem obtidos os mesmos efeitos analgésicos^{4,100}. Geralmente manifestam-se por uma redução progressiva na duração da analgesia para uma certa dose.

A tolerância tem sido explicada pela dessensibilização dos receptores opióides e pela perda dos receptores funcionais da superfície celular. Contudo, estudos biológicos moleculares levaram os investigadores a rever estes conceitos ao verificarem que a morfina nem sempre promove a redução destes receptores da superfície celular. Parece que a activação do subtipo NMDA do receptor do glutamato funciona como um sistema antiopióide no desenvolvimento da tolerância da morfina¹⁰¹. O desenvolvimento da tolerância varia muito de doente para doente. O diagnóstico diferencial deve ser feito com o agravamento da doença de base, que geralmente se manifesta por uma necessidade súbita de administrar doses mais elevadas de opióides¹⁰⁰. Por razões desconhecidas, o desenvolvimento de tolerância é muito variável de doente para doente podendo-se manifestar ao fim de alguns dias ou os doentes permanecerem bem controlados com a mesma dose de opióide durante vários meses¹⁰². Com o desenvolvimento de tolerância, torna-se necessário proceder ao incremento da dose a administrar e/ou aumentar a frequência das administrações, até se obter o alívio dos sintomas. Parece não haver limite para o desenvolvimento da tolerância. Em doentes oncológicos, os opióides não devem ser administrados com parcimónia, nem com receio, uma vez que estas condutas conduzem inevitavelmente à perda do controlo analgésico do doente. A administração endovenosa em perfusão contínua parece conduzir ao desenvolvimento de tolerância mais rapidamente. Assim, a administração por

via oral em intervalos regulares parece ser a melhor abordagem inicial dos doentes crónicos. A combinação com analgésicos de outros grupos farmacológicos é também uma prática aconselhável¹⁸.

A dependência física, resultante da estimulação dos receptores μ , revela-se quando a administração de opióides é interrompida abruptamente ou quando é administrado abruptamente um antagonista (ex.: naloxona). A presença contínua de um opióide no organismo durante dias cria um estado biológico novo, em que a normalidade fica dependente da sua presença na biofase dos seus receptores específicos⁷. As manifestações clínicas mimetizam um «síndrome gripal», e manifestam-se por: ansiedade, irritabilidade, tremores, dores articulares, lacrimejo, rinorreia, diaforese, náuseas, vômitos, dores abdominais, insónia, diarreia, podendo chegar à mioclonia multifocal. Este quadro é tanto mais exuberante quanto menor for a semi-vida do opióide em causa e quanto maior for a dose administrada ou a duração da administração¹⁸. A sintomatologia inicia-se entre as 6 e as 12 horas atingindo o seu máximo entre as 24 e as 72 horas. Este quadro de dependência física estabelece-se geralmente após 2 semanas de terapêutica com opióides e quase nunca é acompanhado de dependência psicológica^{103,104}. Geralmente não é um problema clínico desde que os doentes sejam instruídos no sentido de evitarem uma paragem repentina dos opióides e de evitarem a administração de antagonistas (ou agonistas-antagonistas)¹⁸. Devido a esta síndrome de privação, é lícito na dor crónica, iniciar-se a abordagem dos opióides através do uso de um agonista-antagonista misto antes de se administrar prolongadamente um opióide agonista semelhante à morfina¹⁸.

A dependência psicológica¹⁰⁵ (*addiction* na nomenclatura anglo-saxónica) define-se como uma perturbação biopsicosocial, caracterizada pelo uso compulsivo de uma substância e preocupação em obtê-la, apesar da evidência de que o seu uso continuado conduz à dependência física, emocional, social ou prejuízo económico grave. É o receio desta dependência que conduz muitos clínicos à administração de opióides em doses insuficientes em doentes portadores de dor crónica. Esta «compulsão para tomar drogas de forma contínua ou periódica a fim de evitar o desconforto da sua ausência», é raramente um problema clínico⁴. No maior estudo prospectivo realizado, apenas quatro casos de dependência psicológica foram identificados entre 11.882 doentes que não possuíam história prévia de dependência e que receberam pelo menos uma dose de opióide durante a sua estadia no hospital¹⁰⁶. Parece que alterações nas catecolaminas e/ou no sistema do cAMP, induzidas pelo tratamento repetido com morfina têm um papel importante no desenvolvimento da dependência física¹⁰⁷.

Conclusão

O desiderato da utilização correcta dos opióides pressupõe a obtenção de uma boa analgesia com efeitos adversos mínimos ou, se possível, ausentes.

Usando estes critérios, apenas uma minoria de doentes tratados com morfina (10 a 30%), não têm um controlo adequado da sua sintomatologia, devido a: efeitos adversos excessivos, analgesia inadequada ou combinação dos dois factores¹⁰⁸.

Para se obterem estes resultados é fundamental conhecer com algum pormenor a farmacologia deste grupo de fármacos, bem como ter experiência da sua aplicação na prática clínica.

Ainda hoje em dia, o controlo dos efeitos adversos excessivos constitui um desafio clínico importante. Foram já descritas inúmeras abordagens para enfrentar este problema. O desafio clínico de seleccionar a «melhor opção» é enfatizado pela escassez de regras de universalidade indiscutível, uma vez que a interacção entre os opióides e a individualidade, é extremamente variável e controversa.

Em relação aos efeitos secundários, e principalmente quando abordamos doentes oncológicos, é fundamental distinguir entre efeitos adversos e complicações da doença oncológica, desidratação e/ou interacções farmacológicas. Se, apesar de ter em consideração os factores enunciados, os efeitos secundários persistirem, deve-se considerar a possibilidade de tratamento sintomático destes efeitos, mudar de opióide ou substituir a via de administração.

Apesar destas características, os opióides continuam a ser no início do século XXI, os fármacos de eleição no tratamento da dor oncológica grave, sendo o último garante de qualidade de vida para milhões de seres humanos afectados pela doença oncológica e que diariamente lutam e vivem mantendo firme a esperança de uma vida melhor.

Bibliografia

1. Corbett A, McKnight S, Henderson G. Opioid Receptors. www.opioids.com.
2. Dhawan BN, et al. International Union of Pharmacology. XIII. Classification of Opioid Receptors. *Pharmacol Ver* 1996;48:567-92.
3. Cox BM. "Opioid Receptors" in: The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification, 2nd edition. IUPHAR Media, Londres, Reino Unido 2000;321-36.
4. McQuay. Opioids in Chronic Pain. *Br J Anaesth* 1989;63:213-6.
5. Inturrisi CE. Clinical Pharmacology of Opioid Analgesics. *Anesth Clin of North Am* 1989;7(1):33-49.
6. Duthie DJR, Nimmo WS. Adverse Effects of Opioid Analgesic Drugs. *Br J Anaesth* 1987;59:61-77.
7. Tavares JC. Farmacologia dos opiáceos. *Cadernos de Anestesia e Terapêutica da Dor – Opióides*, Ed. Lucindo Ormonde CAR:9-25.
8. Budd K. Recent advances in the treatment of chronic pain. *Br J Anaesth* 1989;63:207-12.
9. Lugo RA, Kern SE. Clinical pharmacokinetics of morphine. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2002;16(4):5-18.
10. Conno FD, Ripamonti C, Sbanotto A, et al. The pharmacological management of cancer pain. *Annals of Oncology* 1993;4:267-76.
11. Donnelly S, Davis MP, Walsh D, Naughton M. Morphine in cancer pain management: a practical guide. *Support Care Cancer* 2002;10(1):13-35.
12. Armstrong SC, Cozza KL. Pharmacokinetic drug interactions of morphine, codeine, and their derivatives: theory and clinical reality, part I. *Psychosomatics* 2003;44(2):167-71.
13. Kofke WA, Firestone LL. Table A-1. Commonly Used Drugs in Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital. Little, Brown and Company, Boston/Toronto, 1988. Sorkin LS. Pain Pathways and Spinal Modulation. *Anesth Clin of North Am* 1989;7(1):17-31.
14. Andersen G, Christrup L, Sjogren P. Relationships among morphine metabolism, pain and side effects during long-term treatment: an update. *J Pain Symptom Manage* 2003;25(1):74-91.
15. Sorkin LS. Pain Pathways and Spinal Modulation. *Anesth Clin of North Am* 1989;7(1):17-31.
16. Mitchell RWD, Smith G. The Control of Acute Postoperative Pain. *Br J Anaesth* 1989;63:147-58.
17. Donnelly S, Davis MP, Walsh D, Naughton M. Morphine in cancer pain management: a practical guide. *Support Care Cancer* 2002 Jan;10(1):13-35.
18. Inturrisi CE. Management of cancer pain. *Cancer* 1989;63:2308-20.
19. Inturrisi CE, Colburn WA. Pharmacokinetics of methadone. Em: Foley KM, Inturrisi CE, eds. *Opioid Analgesics In the Management of Clinical Pain: Advances in Pain Research and Therapy*, vol 8. New York: Raven Press 1986;191-9.
20. Ettinger DS, Vitale PJ, Trump DL. Important clinical pharmacology considerations in the use of methadone in cancer patients. *Cancer Treat Rep* 1979;63:457-59.
21. Duthie DJR. Remifentanyl and tramadol. *Br J Anaesth* 1998;81:51-7.
22. Budd K, Langford R. Tramadol revisited. *Br J Anaesth* 1999;82:493-5.
23. Jacox A, Carr DB, Payne R, et al. Clinical Practice Guideline: Management of Cancer Pain. Rockville, MD: US Dept of Health and Human Services 1994:39-74.
24. Physicians Desk Reference. Montvale NJ. Medical Economics Co 1998.
25. Furuyama Y, Yamamuro M. Strong opioids. *Nippon Rinsho* 2001 Sep;59(9):1783-8.
26. Kaiko RF, Foley KM, Grabinsky PY, et al. Central nervous system excitatory effects of meperidine in cancer patients. *Ann Neurol* 1983;13:180-5.
27. Portenoy RK. Continuous intravenous infusions of opioid drugs. *Med Clin North Am* 1987;71:233-41.
28. Kerr IG, Sone M, DeAngelis C, et al. Continuous narcotic infusion with patient-controlled analgesia for chronic cancer pain in outpatients. *Ann Intern Med* 1988;108:554-7.
29. Baumann TJ, Batenhorst RL, Graves DA, et al. Patient controlled analgesia in the terminally ill cancer patient. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20:297-301.

30. Citron ML, Johnson-Early A, Boyer M, et al. Patient-controlled analgesia for severe cancer pain. *Arch Intern Med* 1986;146:734-6.
31. Ferrell BR, Nash CC, Warfield C. The role of patient-controlled analgesia in the management of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:149-54.
32. Swanson G, Smith J, Bulich R, et al. Patient controlled analgesia for chronic cancer pain in the ambulatory setting: A report of 117 patients. *J Clin Oncol* 1989;7:1903-8.
33. Ferrante FM, Ostheimer GW, Covino BG, editors. Patient-controlled analgesia. Boston: Blackwell Scientific Publications 1990.
34. Storey P, Hill HH Jr, St Louis RH, et al. Subcutaneous infusions for control of cancer symptoms. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:33-40.
35. Aliaga L, Hansen E. Perfusión continua subcutánea en el dolor crónico. *Dolor* 1991;Suppl 3:75-7.
36. Moulin DE, Kreeft JH, Murray-Parsons N. Comparison of continuous subcutaneous and intravenous hydromorphone infusion for management of cancer pain. *Lancet* 1991;337:465-8.
37. Brown JG. Systemic Opioid Analgesia for Postoperative Pain Management. *Anesth Clin of North Am* 1989;7(1):51-62.
38. Bruera E, Brenneis C, MacDonald RN. Continuous Sc infusion of narcotics for the treatment of cancer pain: an update. *Cancer Treat Rep* 1987;71:953-8.
39. Covle N, Mauskop A, Maggard J, et al. Continuous subcutaneous infusions of opiates in cancer patients with pain. *Oncol Nuts Forum* 1986;13:53-7.
40. Bruera E, Brenneis C, Michaud M, et al. Patient-controlled subcutaneous hydromorphone versus continuous subcutaneous infusion for the treatment of cancer pain. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:1152-4.
41. Bruera E, Macmillan K, Selmsler P, MacDonald RN. Decreased local toxicity with subcutaneous diamorphine (heroin): a preliminary report. *Pain* 1990;43:91-4.
42. Waldmann CS, Eason JR, Rambohul E, et al. Serum morphine levels: a comparison between continuous subcutaneous infusion and continuous intravenous infusion in postoperative patients. *Anaesthesia* 1984;39:768-71.
43. Moulin DE, Johnson NG, et al. Subcutaneous narcotic infusions for cancer pain: Treatment outcome and guidelines for use. *Can Med Assoc J* 1992;146(6):891-7.
44. Austin KL, Stapleton JV, Mather LE. Multiple intramuscular injections: a major source of variability in analgesic response to meperidine. *Pain* 1980;8:47-51.
45. Kaiko RF, Methadone plasma levels and analgesia in postoperative cancer patients. Em: Walker CA, Tterlikkis LP (eds). Application of pharmacokinetics to patient care. Nova Iorque: Praeger Scientific: 119-34.
46. Schwartz ML, Meyer MB, Covino BG, et al. Antiarrhythmic effectiveness of intermuscular lidocaine: influence of different injection sites. *J Clin Pharmacol* 1974;14:77-83.
47. Varvel JR, Shafer SL, Hwang SS, et al. Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. *Anesthesiology* 1998;70:928-34.
48. Lehmann KA, Zech D. Transdermal fentanyl, clinical pharmacology. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:8-16.
49. Calis KA, Kohler DR, Corso DM. Transdermally administered fentanyl for pain management. *Clin Pharm* 1992;11:22-36.
50. Donner B, Zenz M, Tryba M, et al. Fentanyl-TTS for postoperative pain therapy. A new alternative? *Anaesthetist* 1993;42(5):309-15.
51. Portenoy RK, Southam MA, Gupta SK, et al. Transdermal fentanyl for cancer pain. Repeated dose pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1993;78(1):36-43.
52. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41(3):273-81.
53. Weinberg DS, Inturrisi CE, Reidenberg B, et al. Sublingual absorption of selected opioid analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1998;44:335-42.
54. Henderson JM, Brodsky DA, Fisher DM, et al. Pré-induction of anaesthesia in pediatric patients with nasally administered sufentanil. *Anesthesiology* 1988;68:671-5.
55. Vercauteren M, Boeckx E, Hanegreets G, et al. Intranasal sufentanil for pré-operative sedation. *Anaesthesia* 1988;43:270-3.
56. Helmers JH, Noorduin H, Van Peer A, et al. Comparison of intravenous and intranasal sufentanil absorption and sedation. *Can J Anaesth* 1989;36:494-7.
57. Gaynes G, Brahen NH, Hill HF. Plasma sufentanil concentration after intranasal administration to paediatric outpatients. *Can J Anaesth* 1993;40:286-8.
58. Stürbel HW, Pommerening J, Rieger A. Intranasal fentanyl titration for postoperative pain management in an unselected population. *Anaesthesia* 1993;48:753-7.
59. Strièbel HW, Koenings D, Kraer J. Postoperative pain management by intranasal demand-adapted fentanyl titration. *Anesthesiology* 1992;77:281-5.

60. Stiebel WH, Wessel A, Rieger A, et al. Intranasal fentanyl for breakthrough cancer pain or incident pain (Abstract). *Br J Anaesth* 1993;70 Supp 1:109.
61. Hanning CD The rectal absorption of opioids. Em: Benedetti C, Chapman CR, Giron G, eds. *Advances in Pain Research and Therapy*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven 1990;14:259-68.
62. McCaffery M, Martin L, Ferrell BR. Analgesic administration via rectum or stoma. *ET Nurs* 1992;19(4):114-21.
63. Conno FD, Ripamonti C, Sbanotto A, et al. The pharmacological management of cancer pain. *Annals of Oncology* 1993;4:267-76.
64. Maloney CM, Kesner RK, Klein G, et al. The rectal administration of MS Contin: clinical implications of use in end stage cancer. *Am J Hosp Care* 1998;6:34-5.
65. Gerber HR. Intrathecal morphine for chronic benign pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003;17(3):429-42.
66. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979;50:149-51.
67. Glynn C, Dawson D, Sanders R. A double-blind comparison between epidural morphine and epidural clonidine in patients with chronic non-cancer pain. *Pain* 1988;34:123-8.
68. Hassenbusch SJ, Stanton-Hicks M, Covington EC, et al. Long-term intraspinal infusions of opioids in the treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:527-43.
69. Sylvester RK, Lindsay SM, Schauer C. The conversion challenge: from intrathecal to oral morphine. *Am J Hosp Palliat Care* 2004;21(2):143-7.
70. Paice JÁ, Penn RD, Shott S. Intraspinal morphine for chronic pain: a retrospective multicenter study. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:71-80.
71. Hogan Q, Haddox JD, Abram SE, et al. Epidural opiates and local anesthetics for the management of cancer pain. *Pain* 1991;46:271-9.
72. Du Pen SL, Williams AR. Management of patients receiving combined epidural morphine and bupivacaine for the treatment of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992;7(2):125-7.
73. Du Pen SL, Ramsey D, Chin S. Chronic epidural morphine and preservative-induced injury. *Anesthesiology* 1987;67(6):987-8.
74. Wang BC, Hillman DE, Spielholz NI, et al. Chronic neurological deficits and nesacaine-CE: an effect of the anesthetic, 2-chloroprocaine, or the antioxidant, sodium bisulfite? *Anesth Analg* 1984;63:445-7.
75. Hammack JE, Loprinzi CL. Use of orally administered opioids for cancer-related pain. *Mayo Clin Proc* 1994;69(4):384-90.
76. Ferraz AA, Cowles VE, Condon RE, et al. Nonopioid analgesics shorten duration of postoperative ileus. *Am Surg* 1995;61(12):1079-83.
77. Glare P, Lickiss JN. Unrecognized constipation in patients with advanced cancer: a recipe for therapeutic disaster. *J Pain Symptom Manage* 1992;7(6):369-71.
78. Levy MH. Constipation and diarrhea in cancer patients. *Cancer Bull* 1991;43(5):412-22.
79. Sykes NP. Oral naloxone in opioid-associated constipation. *Lancet* 1991;337:1475.
80. Culppepper-Morgan JA, Inturrisi CE, Portenoy RK, et al. Treatment of opioid-induced constipation with oral naloxone: a pilot study. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:90-5.
81. Campora E, Merlini L, Pace M, et al. The incidence of narcotic-induced emesis. *Journal of Pain and Symptom Management* 1991;6:428-30.
82. Portenoy KR. Cancer pain: pathophysiology and syndromes. *The Lancet* 1992;339:1026-36.
83. Foley KM, Inturrisi CE. Analgesic drug therapy in cancer pain: Principles and practice. *Med Clin North Am* 1987;71:207-32.
84. Ferris FD, Kerr IG, Sone M, et al. Transdermal scopolamine use in the control of narcotic-induced nausea. *J Pain Symptom Manage* 1991;6(6):389-93.
85. Bruera E, Macmillan K, Hanson J, et al. The cognitive effects of the administration of narcotic analgesics in patients with cancer pain. *Pain* 1989;39:13-6.
86. Hanks GW, Twycross RG, Lloyd JW. Unexpected complication of successful nerve block. Morphine induced respiratory depression precipitated by removal of severe pain. *Anaesthesia* 1981;36(1):37-9.
87. American Pain Society. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and chronic cancer pain: a concise guide to medical practice. Skokie IL: American Pain Society 1992.
88. Goldfrank L, Weisman RS, Errick JK, et al. A dosing nomogram for continuous infusion of intravenous naloxone. *Ann Emerg Med* 1986;15:566-70.
89. Bradberry JC, Raebel MA. Continuous infusion of naloxone in the treatment of narcotic overdose. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 1981;15:945-50.
90. Font LA, Rillo ES. "Opiáceos Y Dolor Postoperatorio" em Dolor Postoperatorio. *Permanyer Portugal* 2000.

91. Bruera E, Schoeller T, Montejo G. Organic hallucinosis in patients receiving high doses of opiates for cancer pain. *Pain* 1992;48(3):397-9.
92. Thangathurai D, Bowles HF, Allen HW, et al. The incidence of pruritus after epidural morphine (letter). *Anaesthesia* 1988;43(12):1055-6.
93. Abel EL. Opiates and sex. *J Psychoactive Drugs* 1984;16(3):205-16.
94. Cousins MJ, Mather LE. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 1984; 61:276-310.
95. Dray A. Epidural opiates and urinary retention: new models provide new insights. *Anesthesiology* 1988;68(3):323-4.
96. Moulin DE, Kreeft JH, Murray-Parsons N, et al. Comparison of continuous subcutaneous and intravenous hydromorphone infusion for management of cancer pain. *Lancet* 1991;337(8739):465-8.
97. Rawal M, Møllefors K, Axelsson K, et al. An experimental study of urodynamic effects of epidural morphine and of naloxone reversal. *Anesth Analg* 1983;62:641-7.
98. Eisele JH Jr, Grigsby EJ, Dea G. Clonazepam treatment of myoclonic contractions associated with high-dose opioids: a case report. *Pain* 1992;49:231-2.
99. Roman DJ, Jeffrey E, Jacqueline GN, et al. Use of opioid analgesics for the treatment of chronic noncancer pain – A consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Research and Management* 1998;3(4):3-13.
100. Inturrisi CE. Clinical Pharmacology of Opioid Analgesics. *Anesth Clin of North Am* 1989;7(1):33-49.
101. Nishikawa K, Tanobe K, Hinohara H, et al. Molecular mechanism of morphine tolerance and biological approaches to resolve tolerance. *Masui* 2004;53(5):502-7.
102. Portenoy RK, Moulin DE, Rogers A, et al. IV infusion of opioids for cancer pain: Clinical review and guidelines for use. *Cancer Treat Rep* 1986;70:575-81.
103. Portenoy RK, Payne R. Acute and chronic pain. Em: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, editors. *Substance abuse: a comprehensive textbook*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1992;691-721.
104. Ozaki S, Narita M, Suzuki T. Basic research for psychological dependence on morphine under chronic pain. *Nippon Rinsho* 2001 Sep;59(9):1704-12.
105. Jaffe JH. Drug addiction and drug abuse. Em: Gilman AG, Goodman LS, Rawll TW, Murad F, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. 7. New York: Macmillan, 1985;532-81.
106. Porter J, Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Engl J Med* 1980;302:123. Letter.
107. Noda Y, Mamiya T, Nabeshima T. The mechanisms of morphine dependence and its withdrawal syndrome: study in mutant mice. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2001;117(1):21-6.
108. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001 May 1;19(9):2542-54.