

TUTORIAL DE ANESTESIA DA SEMANA

FARMACOLOGIA DOS OPIÓIDES (PARTE 2)

Dr. Mahesh Trivedi, Dr. Shafee Shaikh, Dr. Carl Gwinnutt
Departamento de Anestesia, Hospital Hope, Salford, UK

*Tradução autorizada do ATOTW #67 por Dra. Maria Eduarda Dias Brinhosa e
Dra. Gabriela Nerone, Hospital Governador Celso Ramos, Brasil.
Correspondências para sba@sba.com.br*

OPIÓIDES

Morfina

A morfina é um opióide natural derivado do fenantreno. A morfina é a droga utilizada como medida central para comparação entre opióides.

Dose:

- Intramuscular (IM): 0,1-0,2 mg/kg, com pico de ação em 30-60 minutos e duração de 3-4 horas.
- Endovenosa (EV): titular pequenas doses em bolus de 1-2mg, com dose total de 0,1-0,2mg/kg, com pico de ação rápido, visto que o maior determinante da latência da droga é sua baixa lipossolubilidade e lenta passagem pela barreira hematoencefálica.
- Intratecal: 1% da dose EV (1 -2 microgramas/kg)
- Epidural : 10% da dose EV (10-20 microgramas/kg)
- Outras vias: oral, subcutânea (SC) e retal.

Farmacocinética:

Extensamente metabolizada pela mucosa intestinal e fígado em morfina-3-glucuronídeo (M3G, 70%), morfina-6-glucuronídeo (M6G, 10%) e em sulfatos conjugados. O metabólito M6G é 10 a 20 vezes mais potente que a morfina e possui excreção renal, assim a insuficiência renal pode determinar o acúmulo de M6G e aumento da sensibilidade à morfina. Os neonatos são mais sensíveis à morfina, pois apresentam capacidade de conjugação hepática reduzida. Os idosos alcançam maiores picos plasmáticos de morfina por apresentarem menor volume de distribuição.

Efeitos:

A morfina é um potente analgésico com boa ação sedativa e ansiolítica, efeitos mediados pelos receptores MOP. Outros possíveis efeitos são euforia, disforia e alucinações, além de depressão respiratória e supressão do reflexo da tosse. Apesar dos mínimos efeitos cardiovasculares, a morfina pode levar à bradicardia e hipotensão. Náuseas e vômitos são efeitos colaterais comuns, bem como miose. A liberação de histamina pela morfina pode causar rash, prurido e broncoespasmo em pacientes suscetíveis. Pode causar tolerância e dependência.

Papaveretum

O papaveretum é um composto que contém uma mistura de sais de hidrocloreto de alcalóides opióides: hidrocloreto de morfina, hidrocloreto de codeína e hidrocloreto de papaverina. Até 1993, a noscapina fazia parte da composição do papaveretum, sendo retirada após a comprovação de seus efeitos teratogênicos em animais.

Dose:

Utilizado para tratamento da dor moderada a intensa e como medicação sedativa pré-anestésica, pode ser administrado via subcutânea, intramuscular e endovenosa. A dose de 15,4mg de papaveretum equivale a 10mg de morfina.

Efeitos:

Comparado à morfina, o papaveretum confere maior grau de sedação e menos efeitos colaterais gastrointestinais. Doses mais elevadas de papaveretum estão associadas à cefaléia transitória intensa, sendo esse efeito provavelmente relacionado à papaverina. A maioria dos anestesiológicos acredita que gastos com essa medicação não são justificáveis, pois a morfina seria o único elemento em concentração efetiva.

Codeína

A codeína é um opióide natural, um dos principais alcalóides derivados do ópio. Possui baixa afinidade com receptores opióides.

Dose:

Pode ser administrada via oral ou IM. A dose terapêutica em adultos é de 30-60mg com intervalos de 6 horas, independente da via de administração. Doses variáveis de codeína (8- 30mg) podem ser adicionadas a compostos contendo antiinflamatórios não hormonais para o tratamento de dor leve à moderada. A codeína pode ser utilizada também em medicações antitussígenas e antidiarréicas.

Farmacocinética:

A biodisponibilidade oral da codeína é de 50%. Aproximadamente 10% é metabolizada em morfina, o restante em compostos conjugados inativos. Essa metabolização em morfina é realizada por uma isoforma do citocromo P450 que possui polimorfismo, por isso aproximadamente 10% da população não metaboliza adequadamente a codeína em morfina, resultando em tratamento ineficaz da dor.

Efeitos:

Pode causar discreta euforia, desorientação e ansiedade, mas possui baixo potencial como droga de abuso. A codeína causa menos sedação e menos depressão respiratória que a morfina. A constipação é um efeito colateral comum. A diidrocodeína é um derivado da codeína semi-sintético com efeitos farmacológicos similares. A oxicodeona é mais efetiva, porém possui maior potencial para abuso.

Diamorfina

A diamorfina é um opióide semi-sintético, sendo um análogo diacetilado da morfina com potência de 1,5 a 2 vezes a potência da mesma. É uma pró-droga, convertida pelas esterases hepáticas, plasmáticas e do SNC em compostos ativos, a acetilmorfina e a morfina.

Dose:

Pode ser administrada através das mesmas vias que a morfina, com dose reduzida pela metade. Possui maior lipossolubilidade, por isso apresenta menor risco de depressão respiratória tardia quando administrada no espaço epidural ou subaracnóideo. Pode ser diluída em uma solução de menor volume que a dose equivalente de morfina para ser administrada IM ou SC, fator relevante em pacientes com doenças terminais que exigem altas doses de opióide para alívio da dor.

Farmacocinética:

Diamorfina é 200 vezes mais lipossolúvel que a morfina, apresentando maior potência e mais rápido início de ação, pois atravessa mais rapidamente a barreira hematoencefálica e no SNC é convertida em morfina. Como há intenso metabolismo de primeira passagem, possui baixa biodisponibilidade.

Efeitos:

Compartilha dos mesmos efeitos opióides da morfina, porém com maior tendência à euforia e dependência. Apresenta menor incidência de náuseas e vômitos que a morfina.

Petidina

A petidina é um derivado sintético da fenilpiperidina, desenvolvido inicialmente como agente antimuscarínico.

Dose:

Petidina está disponível via oral em comprimidos de 50mg ou através de ampolas em diferentes concentrações (10 a 50mg/mL). Para a dor aguda, pode ser administrada via oral (50 a 150mg), SC (50 a 100mg), IM (50 a 100mg) e EV (25 a 100mg) com intervalo de 4 horas entre as doses.

Farmacocinética:

A petidina é 30 vezes mais lipossolúvel que a morfina, com biodisponibilidade oral de 50%. Ela sofre hidrólise hepática resultando em norpetidina e ácido petidínico, compostos excretados na urina que podem se acumular em caso de insuficiência renal. Em maiores concentrações, a norpetidina pode ocasionar alucinações e convulsões. O ácido petidínico é inativo. A petidina é muito utilizada para analgesia de parto, porém ultrapassa facilmente a barreira placentária e pode ser encontrada em altos níveis na circulação fetal.

Efeitos:

Existem algumas diferenças farmacológicas em relação à morfina. A petidina causa taquicardia, xerostomia e discreta miose. Em idosos e pacientes hipovolêmicos, pode causar hipotensão importante. Menor incidência de espasmo do trato biliar em relação à morfina. Há contra indicação absoluta ao uso da petidina em pacientes que utilizam os inibidores da monoamino oxidase (IMAO), pois a associação pode desencadear graves efeitos colaterais como hipotensão ou hipertensão, hiperpirexia, convulsão e coma. O mecanismo da interação entre esses medicamentos ainda não foi esclarecido, porém pode estar relacionado à redução do metabolismo da petidina pelos IMAO e consequente efeito da petidina no *turnover* da 5-hidroxitriptamina no cérebro.

Fentanil

É um derivado sintético da fenilpiperidina que é 100 vezes mais potente que a morfina.

Dose:

Disponível em soluções incolores de 50 microgramas (mcg)/mL, em ampolas de 2 e 10mL. Administrado em doses baixas (1-2mcg/kg) para o tratamento de dor associada à cirurgia de pequeno porte, possui rápido início de ação, curta duração (30minutos) e discreto efeito sedativo. Doses mais altas são utilizadas para inibir a resposta simpática a estímulos como a laringoscopia e intubação traqueal. Pode ser utilizado para amplificar os efeitos dos anestésicos locais na analgesia subaracnóide e epidural em doses de 10 a 25mcg e 25 a 100 mcg, respectivamente. O fentanil está disponível como adesivos transdérmicos para uso na dor crônica e como pirulito para uso pediátrico como pré-medicação.

Farmacocinética:

O fentanil é 500 vezes mais lipossolúvel que a morfina, por isso apresenta rápida e extensa distribuição sistêmica (volume de distribuição 4L/kg). Em baixas doses, a concentração no plasma e no SNC cai rapidamente para níveis abaixo do nível efetivo na fase de redistribuição. Todavia, após a infusão contínua prolongada ou administração de altas doses seu tempo de ação aumenta significativamente. Nesses casos, ao final da fase de redistribuição os níveis plasmáticos ainda são elevados. O tempo de recuperação depende então da lenta eliminação sistêmica do fentanil (3,5 horas de meia vida). O fentanil sofre metabolização hepática em um composto inativo, o norfentanil, excretado por dias na urina.

Efeitos:

Muitas propriedades do fentanil são similares às da morfina. Produz depressão respiratória de intensidade dose-dependente. Altas doses (50 – 100mcg/kg) são utilizadas em cirurgias cardíacas para inibir da resposta metabólica ao estresse. Em doses tão elevadas, pode causar profunda sedação, inconsciência e rigidez muscular, que pode afetar a ventilação.

Alfentanil

O alfentanil é um derivado sintético da fenilpiperidina que é estruturalmente similar ao fentanil, porém com 10 a 20% de sua potência.

Dose:

Alfentanil está disponível como solução incolor em concentrações de 500mcg/mL ou 5mg/mL. Pode ser administrado em bolus ou infusão contínua. Bolus de 10mcg/kg são úteis para analgesia de curta duração e atenuação da resposta cardiovascular à intubação. Infusões contínuas (0,5 a 2mcg/kg/min) são utilizadas nas unidades de tratamento intensivo para sedar os pacientes sob ventilação mecânica.

Farmacocinética:

Embora apresente lipossolubilidade muito mais baixa do que o fentanil, mais alfentanil está presente sob a forma não-ionizada no plasma comparada com o fentanil (89% versus 9%). Consequentemente, seu início e ação é mais rápido. Da mesma forma, por causa de sua baixa lipossolubilidade, menos alfentanil se distribui para músculo e gordura. Assim, seu volume de distribuição é relativamente pequeno e maior proporção de uma dose administrada permanece no compartimento intravascular de onde pode ser eliminada através de metabolismo hepático. Assim, embora o alfentanil apresente menor taxa de depuração hepática, por possuir baixo volume de distribuição, sua vida-média de eliminação é relativamente curta.

Efeitos:

A maior parte dos efeitos é similar aos do fentanil, porém com início mais rápido e duração mais curta.

Remifentanil

O remifentanil é uma fenilpiperidina sintética derivada do fentanil, com potência similar, porém duração ultracurta.

Dose:

Disponível como pó branco cristalino, em frascos contendo 1,2 a 5mg de hidrocloreto de remifentanil. A taxa de infusão utilizada para manutenção da analgesia em pacientes sob ventilação mecânica pode variar de 0,05 a 2mcg/kg/min.

Farmacocinética:

O remifentanil é rapidamente degradado por esterases plasmáticas e teciduais, o que determina uma curta meia vida de eliminação (3-10 minutos). Diferente dos demais opióides, o remifentanil não apresenta alterações farmacocinéticas relacionadas à meia vida contexto sensitiva. A meia vida, o clearance e a distribuição do remifentanil não dependem da duração e doses de infusão.

Efeitos:

Determinadas propriedades, como a curta latência e tempo de ação, a metabolização plasmática e tecidual e a ausência de acúmulo sistêmico da droga, fazem do remifentanil uma droga com ampla aplicabilidade em anestesiologia. Infusões em altas doses exigem maior cautela pela possibilidade de efeitos colaterais, como bradicardia, hipotensão, apnéia e rigidez muscular. Como não há efeito analgésico residual, o planejamento da analgesia pós-operatória deve ser idealizado e iniciado antes do fim da infusão de remifentanil.

Tramadol

O tramadol é uma fenilpiperidina análoga da codeína classificado como agonista fraco dos receptores opióides com maior afinidade com os receptores MOP. O tramadol inibe a recaptção neuronal de norepinefrina, inibe as vias descendentes nociceptivas e potencializa a liberação de serotonina.

Dose:

As doses via oral e parenteral são similares, 50-100mg a cada 4 horas.

Farmacocinética:

O tramadol apresenta alta biodisponibilidade oral (70%) que pode ser aumentada (até 100%) pelo uso contínuo e redução do efeito de primeira passagem. Apresenta ligação protéica de 20%, volume de distribuição de 4L/kg e meia vida de eliminação de 4-6 horas. O tramadol é metabolizado pelo fígado através da demetilação em diversos metabólitos, desses apenas o O-desmetiltramadol possui ação analgésica.

Efeitos:

A gravidade da depressão respiratória e cardiovascular após o uso de tramadol é muito reduzida quando comparada a de doses equípotentes de morfina. A constipação é menos frequente. O tramadol compartilha os mesmos efeitos colaterais que os demais opióides (tontura, náuseas e vômitos) e deve ser contraindicado em pacientes em uso de IMAO ou história de epilepsia.

Metadona

Opióide com alto potencial analgésico, boa absorção e biodisponibilidade oral (75%). Utilizado principalmente como substituto de opióides, como a diamorfina (heroína), nos casos de abuso, pois sua alta latência e duração prolongada reduzem a incidência dos sintomas de abstinência. Pode causar dependência.

AGONISTAS OPIÓIDES PARCIAIS

Esse grupo de drogas possui afinidade com os receptores opióides, porém apresenta baixa atividade intrínseca comparada aos agonistas puros. Pela sua baixa atividade intrínseca, os agonistas parciais são capazes de reduzir ou mesmo antagonizar a ação dos agonistas puros no receptor opióide. Em outras palavras, doses maiores de agonistas puros são necessárias quando associadas aos agonistas parciais.

Os agonistas parciais podem ser subdivididos em dois grupos:

1. Agonista-antagonista misto: apresentam efeito agonista em determinado receptor opióide e efeito antagonista em outro. Exemplos: pentazocina, nalbufina e meptazinol.
2. Drogas com efeito agonista reduzido, porém que não apresentam efeito antagonistas nos receptores opióide. Exemplo: buprenorfina.

Meptazinol

O meptazinol é um analgésico sintético com ação mista em receptores opióides que também atua em vias colinérgicas centrais. A potência dessa droga é um décimo da potência da morfina e apresenta rápido início de ação com duração de 2-4 horas. Por apresentar maior seletividade por receptores MOP1, o meptazinol não causa depressão respiratória importante. A principal desvantagem é a elevada incidência de náuseas e vômitos, que pode ser reduzida através da administração de antimuscarínicos.

Buprenorfina

A buprenorfina é 30 vezes mais potente que a morfina. Apresenta alta lipossolubilidade, boa absorção sublingual, baixa disponibilidade oral. Apesar de sua meia vida de eliminação ser de 3-4 horas, sua ação dura até 8 horas. Em geral, buprenorfina e a morfina produzem os mesmos efeitos e efeitos colaterais. A buprenorfina apresenta alta afinidade com receptores MOP e seus efeitos não são totalmente revertidos pelo naloxone. Em casos de depressão respiratória, o paciente deve ser prontamente tratado com doxapram. As náuseas e vômitos são intensos e prolongados.

Pentazocina

Pentazocina apresenta 25% da potência analgésica da morfina, não sendo muito efetiva no tratamento de dores intensas, em parte pela ausência do efeito de euforia. A pentazocina pode elevar a pressão arterial e a frequência cardíaca. Náuseas, vômitos, sonhos bizarros e alucinações são os efeitos colaterais mais comuns.

ANTAGONISTAS OPIÓIDES

O naloxone e seus derivados de ação prolongada, como o naltrexone, ocupam os receptores opióides sem exercer sobre eles qualquer atividade intrínseca. Doses moderadas administradas na ausência de opióides não produzem efeitos, porém altas doses podem desencadear efeitos colaterais pelo antagonismo de opióides endógenos (endorfinas).

Naloxone

O naloxone é um antagonista opióide puro que reverte os efeitos nos receptores MOP, KOP, DOP, embora apresente maior afinidade com os receptores MOP. É a droga de escolha no tratamento da depressão respiratória induzida por opióides. A dose total usual é de 200-400mcg endovenoso, fracionado até obtenção do efeito desejado. Menores doses (0,5 a 1mcg/kg) podem ser utilizadas gradualmente para reverter efeitos colaterais dos opióides como prurido após a injeção intratecal ou epidural, sem alterar o nível de analgesia. A duração do antagonismo efetivo é de 30 minutos, por isso quando utilizado para reverter os efeitos de agonistas de ação prolongada, novos bolus ou infusão contínua devem ser administrados para manutenção do nível plasmático do antagonista. Em pacientes dependentes de opióides, faz-se necessária cautela ao administrar o naloxone pela possibilidade de desencadear estado de abstinência aguda com hipertensão, edema pulmonar, arritmias cardíacas.

Efeitos antianalgésicos podem ser observados em pacientes que recebem naloxone sem estarem em uso de opióides.

Naltrexone

O naltrexone apresenta mecanismo de ação similar, porém com algumas vantagens farmacocinéticas comparado ao naloxone. O naltrexone apresenta meia vida prolongada, próxima a 24 horas se administrado via oral. Foi utilizado para tratamento de dependência de opióides e compulsão alimentar em pacientes com obesidade mórbida.

Leitura complementar:

J. McDonald, D. Lambert: Opioid receptors. Continuing Education in Anaesthesia, Critical care & Pain 2005; Vol5 Number 1: 22-25.

Analgesic Drugs. In: T.N.Calvey, N.E.Williams eds. Principles and Practice of Pharmacology for Anaesthetists, 4th Edn. Blackwell Science, 2001;196-228

Opioid Analgesics. P Hutton, G.M.Cooper, eds. Fundamental Principles and Practice of Anaesthesia. Martin Dunitz Ltd, 2002;621-626