

Morfina no tratamento da dor crónica

Classe: Opióide para dor moderada a intensa.

Indicações: Dor moderada a intensa, dispneia, tosse e diarreia

Contra-indicações: Não há contra-indicações absolutas se as regras indicadas a seguir forem cumpridas.

Farmacologia

A morfina é um opiáceo alcalóide isolado da planta *Papaver somniferum* (papoila-dormideira de onde se obtém o ópio) produzida sinteticamente, que se liga aos receptores opióides δ , μ e κ , mas interage predominantemente com os receptores μ [1].

A morfina continua a ser o opióide de eleição desta classe, não porque seja mais eficaz do que os outros, mas por razões de familiaridade, de disponibilidade e de custo [2].

Por via oral a absorção é quase completa, ocorrendo predominantemente no intestino delgado superior. A sua biodisponibilidade por via oral varia de 35 a 75%, o que contribui para um início de acção imprevisível e para a grande variabilidade individual nas doses necessárias e na resposta [3]. A morfina é metabolizada no fígado e os seus metabolitos principais são: morfina-3-glucoronídeo (M3G) e morfina-6-glucoronídeo (M6G). Estes metabolitos são excretados por via renal, estando a sua excreção, portanto, relacionada com a função renal e tendem a acumular-se na insuficiência renal e a produzir toxicidade. O M6G é um potente opióide. O M3G não se liga aos receptores opióides, pelo que não tem acção analgésica, mas pode contribuir para os efeitos laterais da morfina, como os efeitos neuro-excitatórios.

Doses e vias de administração

Via oral

Em Portugal, existem as formas orais: solução oral de libertação normal, comprimidos de libertação normal e comprimidos de libertação modificada. As formas de libertação normal são preferíveis para iniciar o tratamento devido ao seu efeito rápido e de curta duração. O pico de concentração plasmática atinge-se em 1 hora e a duração de efeito é de cerca de 4 horas. As formas de libertação modificada têm o pico entre as 2 e as 4 horas, o qual é atenuado, e o seu efeito dura 12 horas. Com estas formas a titulação da dose eficaz é mais lenta, pelo que são preferíveis para a fase de manutenção. No entanto, podem-se usar inicialmente, sobretudo nos doentes em ambulatório.

Não existe nenhuma dose limite para a morfina, tendo sido descritas doses de 2,5 mg cada 4 h até mais de 2500 mg cada 4 h ou o seu equivalente em formas de libertação modificada, embora a maioria dos doentes necessite de 200 mg/d ou menos [4]; o limite é o controlo da dor ou o aparecimento de efeitos tóxicos intoleráveis. Um método simples de determinar a dose eficaz é prescrever uma dose cada 4 h e, ao mesmo tempo, permitir doses extra iguais para dor irruptiva, tão frequentes quanto o necessário, até ao intervalo mínimo de 1 hora. Se o doente já fazia um opióide para dor ligeira a moderada, a dose inicial deve ser de 10 mg cada 4 h, se não se usou previamente um opióide desse tipo a dose inicial deve ser de 5 mg cada 4 h [2]. Habitualmente usam-se apenas 5 doses por dia, duplicando a última dose antes de dormir para evitar acordar o doente a meio da noite. Após 24 horas, se a dor não estiver controlada, deve-se aumentar a dose em 30 a 50%, prosseguindo este processo diariamente até se atingir um controlo satisfatório da dor. Em doentes com insuficiência renal, com insuficiência hepática ou nos muito idosos, o intervalo de 6 h entre as doses pode ser mais conveniente.

Uma vez a dor controlada, faz-se a manutenção com uma preparação de libertação modificada. Estas produzem analgesia eficaz num regime de 12 em 12 horas, embora alguns doentes necessitem de administração com intervalos de 8 h. Em comparação com as formas orais de libertação normal a sua biodisponibilidade é praticamente a mesma e a relação de potência é de 1:1. Assim, a dose diária de morfina de libertação modificada é igual à dose de morfina de libertação normal. Existem comprimidos de libertação modificada de várias dosagens (10, 30, 60 e 100 mg) permitindo uma grande flexibilidade no seu uso. É uma forma muito mais conveniente de administrar morfina oral após se ter determinado a dose necessária. Quando se muda de uma forma de libertação normal para uma forma de libertação modificada num doente estável temos de ter em conta a hora da mudança para não deixar um intervalo demasiado grande entre as duas, mas não é necessário sobrepor doses. Pode iniciar-se o tratamento com formas de libertação modificada, sobretudo em ambulatório, na dose de 10 a 30 mg cada 12 h, aumentando a dose cada 48 h em 30 a 50%. Dada o seu pico plasmático tardio não é conveniente para o tratamento da dor aguda ou da dor irruptiva pelo que é necessário recorrer aos opióides de libertação normal numa dose igual a 1/6 da dose total de 24 h; esta dose pode ser repetida com intervalos de 1 h por via oral (O) ou de 30 min por via subcutânea (SC). Certos doentes com doença em progressão e dor crescente podem necessitar de ajustamentos contínuos da dose. Contudo, para a maioria dos doentes há um período de estabilidade de semanas ou meses (às vezes anos) durante o qual a dose se mantém ou muda minimamente.

Via subcutânea

Se um doente não consegue tomar medicação oral, a alternativa mais conveniente é a via SC, podendo administrar-se em bolus repetidos, com intervalos de 4 horas como para a via O, ou com um sistema de seringa portátil em infusão contínua. A dose oral de morfina deve ser dividida por 2 quando se passa à via SC. Por esta via o pico plasmático atinge-se em 15 a 30 minutos.

Quadro. Uso da morfina na dor em doentes sem insuficiência renal ou hepática

- **Morfina de libertação normal**
 - Comprimidos ou solução oral
 - Pico plasmático - dentro de 1 hora
 - Duração de acção - cerca de 4 horas
 - Forma de eleição para iniciar o tratamento
 - **Morfina de libertação modificada**
 - Comprimidos
 - Pico plasmático – entre as 2 e as 4 horas
 - Duração de acção - cerca de 12 horas
 - Os comprimidos devem ser administrados intactos
 - Dose diária = às formas de libertação normal
 - Usadas no início do tratamento e na manutenção
 - Não usar na dor aguda nem como resgate
 - **Morfina injectável**
 - Por via SC (a mais usada em cuidados paliativos) ou endovenosa
 - Pico plasmático – SC: 15 minutos
 - Duração de acção – cerca de 4 horas
 - Dose = ½ das formas orais
 - **Início do tratamento**
 - Morfina de libertação normal; dose inicial 5 mg de 4/4 horas, se não fazia opióides ou 10 mg se já usava tramadol ou outro opióide para dor ligeira a moderada
 - Pode fazer-se apenas 5 doses por dia dobrando a dose da noite
 - Ex.: 5 mg às 8,12,16,20 h e 10mg às 24 h
 - Aumentar as doses de 30% a 50%, cada 24 horas, até ao controlo da dor
 - Morfina de libertação modificada; dose inicial 10 mg de 12/12 horas, se não fazia opióides ou 30 se já usava tramadol ou outro opióide para dor ligeira a moderada
 - Injectável, geralmente SC em bolus ou infusão contínua, se necessário: vômitos, disfagia, má-absorção
 - **Doses de resgate**
 - A dose inicial deve ser 1/6 da dose de 24 horas ou igual à dose regular nas formas de libertação normal orais ou SC
 - O intervalo mínimo deve ser de 1 hora para as formas O e de 30 minutos para a forma SC
 - Posteriormente, pode-se titular a dose de resgate independentemente da dose regular
-

Via endovenosa

A via IV pode ser ocasionalmente indicada, permitindo um ajustamento rápido e preciso da dose, ideal para o controlo de emergência da dor intensa ou quando [5]:

- já existe um acesso IV

- há edemas generalizados
- os doentes desenvolvem eritema, dor ou abscessos estéreis com a administração SC
- há alterações da coagulação
- a circulação periférica é má

É necessária uma vigilância apertada no início. Em infusão contínua as doses de 24 h da morfina por via SC e por via intravenosa (IV) são equivalentes.

Via intramuscular

A injeção intramuscular (IM) é dolorosa e não tem vantagens, sendo raramente, se alguma vez, indicada nos doentes com cancro.

Via espinal

A via espinal conheceu grande entusiasmo, mas actualmente há muito mais cautelas no seu uso. Há muitas opiniões sobre as indicações desta via. Pode considerar-se na dor nociceptiva quando o doente sofre efeitos laterais intoleráveis da morfina sistémica ou das suas alternativas. A infusão de uma combinação de opióide com anestésico local pode ser o melhor uso da via espinal. As contra-indicações para o uso de analgesia espinal são [6]:

- alterações da coagulação, que aumentam o risco de hematoma epidural
- septicemia
- implantação num local infectado
- imunossupressão, aumenta um pouco o risco de infecção
- diabetes insulino-dependentes, risco de infecção um pouco elevado
- inexistência de apoio para a administração dos opióides espinais

A depressão respiratória pode ter um início tardio (3 a 20 h após a administração do opióide), possivelmente devido à migração proximal da morfina no líquor, tem sido observada em doentes que nunca fizeram opióides com dor aguda [6]. Os opióides têm sido também administrados por via intraventricular [6].

Via tópica

Tradicionalmente, atribuíam-se a analgesia produzida pelos opióides à activação dos receptores respectivos no sistema nervoso central. No entanto, verificou-se que os receptores opióides μ , δ e κ são funcionalmente activos nos tecidos periféricos [7]. Os opióides administrados perifericamente só produzem efeito analgésico em tecidos inflamados e não nos tecidos não inflamados [8].

A administração tópica tem a vantagem de evitar os efeitos sistémicos indesejáveis, porque a absorção sistémica é reduzida. Nas úlceras de pressão e nas feridas neoplásicas ou vasculares pode aplicar-se na dose de 10 mg de morfina injectável em 8 g de um hidrogel [8], diariamente após a limpeza da ferida.

Efeitos indesejáveis

Os dos opióides para dor moderada a intensa.

Insuficiência renal

Os metabolitos da morfina são excretados por via renal e na insuficiência renal acumulam-se e podem causar toxicidade. No entanto, é possível usá-la, mas deve-se começar com doses mais baixas e aumentá-las mais lentamente. O intervalo entre as doses deve ser também maior, de 6 a 8 horas para as formas de libertação normal. É mais prudente, porém, usar opióides cujo metabolismo seja menos dependente da função renal.

Insuficiência hepática

A morfina é metabolizada no fígado e este processo é afectado pela insuficiência hepática e, nesta situação, também as doses devem ser administradas com mais prudência como na insuficiência renal.

Referências

1. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/morphine#section=Pharmacology> (acedido em 23/03/2018).

2. Hanks GW, de Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *BJC* 2001;84:587-593.
3. Inturrisi CE. Management of cancer pain. *Cancer* 1989;63:2308-2320.
4. Hanks GW, Justins DW. Cancer pain: management. *Lancet* 1992; 339:1031-1036.
5. Hanks GW, Portenoy RK, Macdonald N, Forbes K. Difficult pain problems. Em: Doyle D, Hanks GW, Macdonald N eds. *Oxford Textbook of Palliative Care*. Oxford: Oxford University Press, 2^a ed. 1998:454-477.
6. Swarm RA, Cousins MJ. Anaesthetic techniques for pain control. Em: Doyle D, Hanks GW, Macdonald N eds. *Oxford Textbook of Palliative Care*. Oxford: Oxford University Press, 2^aed. 1998:390-414.
7. Stein C, Yassouridis A. Peripheral morphine analgesia. *Pain* 1997;119-121.
8. Zeppetella G, Ribeiro MDC. Morphine in Intrasite gel applied topically to painful ulcers. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:118-119.