

Opióides

Ferraz Gonçalves

Opióides/opiáceos

- Opiáceo é um termo específico que se aplica aos fármacos, naturais e semi-sintéticos, derivadas da papoila do ópio como a morfina (a metadona não é um opiáceo porque é completamente sintética)

Opióides/opiáceos

- Opióide é um termo geral que inclui todos os fármacos com actividade do tipo opiáceo ou do tipo morfina, que produzem os seus efeitos combinando-se com os receptores opióides e que são especificamente antagonizados pela naloxona.

Opióides

- O ópio e derivados são usados há séculos com fins medicinais e recreacionais. De facto, descobertas de sementes da papoila do ópio de há 30 000 anos sugerem que o homem de Neandertal já usava o ópio.

Opióides

- Os opióides actuam num sistema opioidérgico que está envolvido não só na dor mas também na modulação da função gastrointestinal, endócrina e autonómica e possivelmente também na cognição.

Receptores opióides

- Os opioides actuam através dos receptores opioides
- A activação dos receptores, ex. MOP, leva a:
 - Fecho dos canais do cálcio de alta voltage
 - Estimulação do efluxo de potássio produzindo hiperpolarização
 - Redução da produção do monofosfato cíclico de adenosina pela inibição da adenilil ciclase.

Receptores opióides

- Isto resulta globalmente na redução da excitabilidade neuronal conduzindo à redução na transmissão dos impulsos nervosos juntamente com a inibição da libertação de neurotransmissores.

Receptores opióides

- A nomenclatura dos receptores opióides já mudou várias vezes, sendo actualmente, segundo a International Union of Pharmacology (IUPHAR):
 - MOP (μ),
 - KOP (κ),
 - DOP (delta) e
 - NOP (nociceptina/orfanina)

Receptor MOP (μ)

- O receptor da morfina.
- Quando activado produz analgesia sobretudo pela activação deste receptores a nível central.

Receptor MOP (μ)

- Os efeitos laterais são produzidos principalmente pela activação dos receptores a nível periférico:
 - depressão respiratória pela redução da sensibilidade dos quimio-receptores centrais e periféricos à hipercapnia;
 - inibem as secreções gastrointestinais e o peristaltismo com a consequente obstipação;

Receptor MOP (μ)

- Afecta também
 - o sistema cardiovascular,
 - a termo-regulação,
 - a secreção hormonal,
 - a função imunitária,
 - miose,
 - euforia.

Receptor KOP (κ)

- O agonista protótipo é a cetociclazocina;
- quando activado produz:
 - analgesia,
 - disforia,
 - efeitos psicomiméticos,
 - miose e depressão respiratória (estas 2 menos intensas do que as produzidas pela activação do receptor μ).

Tramadol

- Afinidade baixa para os receptores opióides.
- Tem uma afinidade moderada para os receptores μ :
 - 10 vezes mais fraca do que a codeína;
 - 6 000 vezes mais fraca do que a da morfina.
- A afinidade para os receptores δ e κ é ainda mais fraca.

Tramadol

- É metabolizado no fígado:
 - primeiro através do sistema enzimático do citocromo P450 - CYP2D6;
 - depois sobretudo por conjugação.
- O principal metabolito é o mono-O-desmetiltramadol - M_1 .
 - O M_1 tem uma afinidade 300 a 400 vezes maior para o receptor opióide μ do que o tramadol.
- É também metabolizado pelas isoenzimas CYP3A4 e CYP2B6.

Tramadol

- Por via oral é bem absorvido 95% a 100%;
- Biodisponibilidade de cerca de 75% em dose única e 90-100% com doses múltiplas:
 - atinge o estado de equilíbrio em 36 horas, 5 vezes a semi-vida.
- Concentração máxima:
 - cerca das 2 h nas formas de libertação normal
 - em 5 h nas formas de libertação modificada.

Tramadol

- Semivida de eliminação do tramadol é de cerca de 6 h e a do M_1 é de cerca de 9 horas.
- Cerca de 90% do tramadol e dos seus metabolitos são excretados pelo rim, dos quais 30% é excretado inalterado.
 - A diálise não remove uma quantidade significativa.
- Os doentes com insuficiência renal têm uma excreção diminuída do tramadol.
- Cerca de 10% é eliminado nas fezes.

Tramadol

- Nos doentes com cirrose hepática avançada há uma diminuição do metabolismo do tramadol com uma semivida de eliminação 2,5 vezes mais longa.
- Nos doentes com insuficiência renal ou hepática pode ser necessário diminuir as doses e aumentar o intervalo entre elas.

Tramadol

- 1/4 a 1/10 da potência da morfina
- dose inicial - 50 mg cada 6 a 8 horas
- dose máxima - 400 mg/d

Tramadol – efeitos indesejáveis

- Convulsões:
 - geralmente com doses superiores às recomendadas;
 - mas podem ocorrer com doses terapêuticas.
- as doses terapêuticas não produzirão convulsões por si sós:
 - doentes epilépticos;
 - outros estados que os tornem susceptíveis a convulsões;
 - medicação que baixe o limiar das convulsões
 - os antidepressivos tricíclicos,
 - os inibidores selectivos da recaptção da serotonina,
 - antipsicóticos,
 - fentanilo,
 - especialmente petidina.

Tramadol – efeitos indesejáveis

- O efeito indesejável mais frequente a nível do sistema nervoso central são as tonturas, seguidas das cefaleias.
- As reacções psiquiátricas representam cerca de 10% de todas as reacções ao tramadol comunicadas, incluindo confusão e/ou alucinações.
- Outras reacções associadas ao tramadol são sedação, euforia, tremor, agitação, ansiedade e disforia.
- Parece ser um fármaco seguro quanto aos efeitos a nível cognitivo e psicomotor.

Petidina (meperidina)

- baixa potência (1:7,5 da potência da morfina)
- duração da analgesia de 2 a 3 horas
- doses repetidas podem levar à acumulação do metabolito tóxico norpetidina
 - mais comum na insuficiência renal
- inadequada para o tratamento da dor crónica

Morfina

- absorção oral quase completa
 - predomina na parte superior do intestino delgado
- metabolizada no fígado
 - morfina-6-glucuronídeo (activo)
 - morfina-3-glucuronídeo
- metabolitos excretados por via renal

Morfina – libertação normal

- forma de eleição para iniciar o tratamento
- pico plasmático dentro de 1 h
- duração de acção - cerca de 4 h

Morfina - libertação modificada

- forma para tratamento de manutenção
- pico plasmático entre as 2 e as 4 h
- duração da acção - cerca de 12 h
- usar desde o início se não houver alternativa - 10 a 30 mg de 12/12 h
- dose diária = libertação normal
- os comprimidos deve ser administrados intactos
- não usar em SOS nem na dor aguda

Morfina - injectável

- a usar quando a via oral não é utilizável, temporária ou permanentemente.
- via mais utilizada em cuidados paliativos:
 - Subcutânea (SC): bolus ou infusão contínua
- outras vias:
 - IV, IM, epidural, intratecal, intraventricular, etc
- dose SC/IM/IV = 1/2 dose oral

Morfina - aspectos práticos

Início

- Comprimidos de libertação normal - 5 a 10 mg/dose (5 doses/ d)
 - ex.: 5 mg às 8,12,16,20 h e 10mg às 24 h
 - aumentar as doses cerca de 50%, cada 24 horas, até ao controlo da dor: 5 mg - 10 - 15 - 20 - 30 - 45...
- injectável SC, se necessário
- formas de libertação modificada, se não houver alternativa - 10 a 30 mg cada 12 horas.

Morfina - aspectos práticos

Manutenção

- comprimidos de libertação modificada cada 12 h; raramente cada 8 h
 - dose diária = dose libertação normal
 - Atenção ao intervalo entre as doses
- comprimidos de libertação normal se:
 - existir sonda nasogástrica, ou outra
- injectável SC (bolus ou infusão) se necessário

Morfina - aspectos práticos

Outras regras

- Não há dose limite
 - limite definido pelo controlo da dor ou por toxicidade inaceitável
- Deve administrar-se a horas certas, antecipando o aparecimento da dor
- Deve ser possível a administração de doses suplementares (formas de acção rápida), para a dor irruptiva
 - dose suplementar = dose regular de 4 h

Metadona

- A metadona é um opióide sintético usado no tratamento da dependência dos opióides e no tratamento da dor crónica.
- A metadona ocorre nas formas enantioméricas R- ou levo- ou l-metadona e S- ou dextro ou d-metadona
 - A sua actividade como opióide deve-se à R-metadona
 - É geralmente administrada numa mistura racémica 50:50 de R- e S-metadona.
 - Exerce a sua actividade através da ligação e activação dos receptores opióides sobretudo μ .

- Tem também actividade antagonista não competitiva dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA).
 - Os dois enantiómeros têm afinidades semelhantes para o receptor NMDA.
- É também um forte inibidor captação da serotonina e da norepinefrina,
 - o que pode contribuir também para a sua actividade analgésica.

Farmacocinética

- É um fármaco lipo-solúvel básico.
- É rápida e quase completamente absorvida por via oral
 - O tempo para o pico de concentração varia de uma a cinco horas dependendo dos doentes mas independentemente da dose.
 - Nos doentes que a usam cronicamente, a lentificação do esvaziamento gástrico pela metadona pode contribuir para os tempos mais longos para atingir o pico.

Farmacocinética

- A biodisponibilidade após administração oral da metadona é de 70% a 80% após uma dose oral entre 10 a 60 mg, mas há grandes variações individuais (35% a 100%).
- O efeito analgésico inicia-se dentro de 30 a 60 minutos e dura 4 a 6 horas.
- Segundo as estimativas feitas a semivida varia de 15 a 55 horas, mas a variabilidade inter-individual é provavelmente ainda maior.

Farmacocinética

- A metadona liga-se altamente às proteínas plasmáticas – cerca de 86% - sobretudo à alfa-1-glicoproteína ácida
- A metadona distribui-se largamente pelos tecidos e com o seu uso contínuo os níveis nos tecidos excedem os níveis plasmáticos.
- A extensa ligação às proteínas e aos tecidos é responsável pela longa semivida plasmática, particularmente com o uso contínuo.

Farmacocinética

- O principal meio de eliminação da metadona é a inactivação.
- Menos de 10% da dose oral é extraída durante a primeira passagem pelo fígado.
- O fármaco é metabolizado pelo CYP3A4 no fígado e no intestino e em menor extensão pelo CYP2D6.
- Além da inactivação, a metadona e os seus metabolitos são eliminados na urina e nas fezes.

Farmacocinética

- A idade parece não influenciar a depuração da metadona,
 - Não é necessário ajustar a dose para os maiores de 65 anos.
- Na insuficiência renal também não é necessário ajustar a dose, porque há uma compensação pelo aumento da depuração pelas fezes.
 - Nos doentes com insuficiência renal terminal recomenda-se uma diminuição de 50% da dose.
 - Menos de 1% da dose diária é removida pela diálise peritoneal ou pela hemodiálise.

Farmacocinética

- Em doentes com cirrose grave ou outra doença hepática estável não é necessário reduzir a dose.
- Os doentes com hepatite C parece necessitarem de doses significativamente mais altas do que os não infectados, possivelmente devido à indução das enzimas CYP.

Atenção

- Embora os estudos não sugiram qualquer impacto da idade, da insuficiência renal nem da insuficiência hepática, a experiência clínica mostra que alguns desses doentes tendem a ter um resposta exagerada à metadona, pelo que é necessário ser-se cauteloso no início do tratamento.

- Interação com muitos outros fármacos.
- Efeito na condução a nível cardíaco:
 - Prolongamento do intervalo QT.

Conversão morfina/metadona

Morfina oral diária	Metadona oral diária
< 100 mg	20% a 30%
100 a 300 mg	10% a 20%
300 a 600 mg	8% a 12%
600 a 1000 mg	5% a 10%
> 1000 mg	< 5%

Método de conversão - 1

- Interromper a morfina.
- Dar uma dose fixa de metadona:
 - 1/10 da dose de 24 horas de morfina oral, até ao máximo de 30 mg – via oral;
 - A dose fixa toma-se de acordo com as necessidades, mas com intervalos mínimos de 3 horas.
- Ao 6º dia, a dose de metadona tomada nos últimos 2 dias é convertida num regime regular de 12 em 12 horas (divide-se o total de 48 horas por 4).
- Os ajustamentos posteriores fazem-se aumentando a dose de 33 a 50%.

Método de conversão - 2

- Conversão em 3 dias:
 - Dia 1: reduzir 1/3 da dose de morfina oral e substituí-la por metadona oral (1/10 - dia) dividida de 8/8 horas.
 - Dia 2: reduzir mais 1/3 da dose de morfina oral e substituí-la por metadona oral.
 - Dia 3: suspender a restante morfina oral e substituí-la por metadona oral.

Método de conversão - 3

- Conversão em 5 dias:
 - Dia 1: reduzir 1/3 da dose de morfina oral e substituí-la por metadona oral (1/10 - dia) até ao máximo de 30 mg/dia dividida com intervalos de 8 a 12 horas.
 - Dia 3: reduzir mais 1/3 da dose de morfina oral e substituí-la por metadona oral.
 - Dia 5: suspender a restante morfina oral e substituí-la por metadona oral.

Buprenorfina

- É uma agonista parcial dos receptores opióides μ e antagonista dos receptores κ .
- Sofre extensa metabolização de primeira passagem, intestinal e hepática:
 - Biodisponibilidade oral baixa – 15%.

- Cerca de 2/3 de uma dose de buprenorfina é excretada sem alteração.
- O 1/3 restante é metabolizado predominantemente no fígado, mas também na parede intestinal, por glucuronidação para buprenorfina-3-glucuronídeo e por N-desalquilação pela CYP3A4 para formar norbuprenorfina e também outros compostos
 - Metabolitos pouco activos ou inactivos

- Tem um grande volume de distribuição.
- Liga-se altamente às proteínas plasmáticas – 96%.
- Não se acumula na insuficiência renal.
 - Não é removida pela hemodiálise.
- Em doentes com insuficiência hepática grave deve iniciar-se com doses menores.
 - Na insuficiência ligeira a moderada não é necessário.

Buprenorfina sublingual

- É rapidamente absorvida na mucosa oral (2-3 minutos)
- Administração sublingual, potencialmente útil
- 100 x mais potente do que a morfina oral
- Dose inicial 0,2 mg cada 6 a 8 horas

Buprenorfina transdérmica

- > 100 x mais potente do que a morfina oral
- Doses de 35 – 52,5 – 70 µg/h, 96 horas
- Indicações:
 - Náuseas/vómitos, disfagia, insuficiência renal, má adesão ao tratamento.

Conversão de morfina oral em buprenorfina TD

- Partindo da relação de potência de 100:1,
- multiplica-se a dose de morfina diária em mg por 10, obtendo-se assim a dose de 24 horas em µg de buprenorfina.
- Depois divide-se a dose obtida por 24 para obter a dose do adesivo em µg/h.
- Por exemplo, um doente a fazer 200 mg de morfina, para se converter para
- buprenorfina TD multiplica-se por 10 e obtém-se 2000 µg e dividindo por 24 obtém-se 83,3; a dose mais próxima é a de 70 µg/h e seria essa que se deveria usar.

Fentanilo

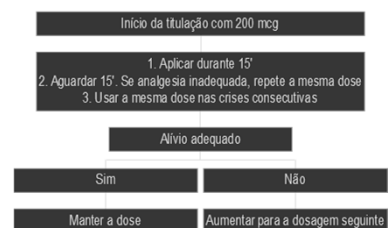
Fentanilo transdérmico

- mais útil para os doentes que não podem deglutir ou absorver opióides por via oral
- doentes com problemas de adesão ao tratamento
- dor estável
- duração de acção 48-72 horas
- pico de concentração depois das 12 horas
- absorção acelerada pela febre ou calor externo
- doses extra - opióide de acção rápida

Fentanilo transmucosa oral

- Para dor irruptiva
- 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 µg
- Recomenda-se a limite de 4 doses/dia.

Fentanilo transmucosa oral



Fentanilo sublingual

- Tomar o comprimido no início do episódio de dor irruptiva oncológica.
- Colocar o comprimido na parte mais funda da boca, por debaixo da língua.
- Não mastigar, sugar ou morder o comprimido.
- Deixar o comprimido dissolver-se.
- Não comer nem beber nada enquanto o comprimido não se dissolver completamente.
- Os doentes que sofram de xerostomia podem humedecer a mucosa bucal com um pouco de água antes da administração do comprimido.

Fentanilo sublingual

- 100, 200, 300, 400, 600 e 800 µg;
- Doses acima de **800** µg por episódio de dor não foram avaliadas em estudos clínicos;
- Um máximo de dois comprimidos de **100** µg pode ser tomado com intervalo de 15 a 30 minutos, durante o primeiro episódio de dor irruptiva oncológica.

Fentanilo sublingual

Strength (micrograms) of first sublingual tablet per episode of breakthrough pain	Strength (micrograms) of supplemental (second) sublingual tablet to be taken 15-30 minutes after first tablet, if required
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Fentanilo sublingual

- Início de acção – 8 a 11 minutos.
- Acção máxima – 15 a 30 minutos.
- Semi-vida de eliminação é de cerca de 7 hours (3-12.5).

Hidromorfona

Hidromorfona

- A hidromorfona actua primariamente nos receptores μ e em menor grau nos receptores δ .
- É absorvida na parte superior do intestino delgado.

Hidromorfona

- É extensamente metabolizada pelo fígado e é excretada pelo rim:
 - Cerca de 62% da dose oral é eliminada na primeira passagem.
- É metabolizada em hidromorfona-3-glucoronídeo e di-hidroisomorfona glucoronídeo;
 - A hidromorfona-3-glucoronídeo não tem efeito analgésico, mas tem propriedades neuroexcitatórias importantes.

Hidromorfona

- Em Portugal existe numa forma de libertação modificada com uma duração de acção de 24 horas nas doses de 4, 8, 16, 32 e 64 mg.
- A relação de potência relativamente à morfina é de cerca de 5:1.

Oxicodona

Oxicodona

- A oxicodona é um opióide semi-sintético usado clinicamente desde 1917.
- É um agonista dos receptores μ e κ .
- Após uma administração oral de uma forma de libertação normal o pico atinge-se aproximadamente em 1 hora.
- A biodisponibilidade é de 60 a 87%.
-

Oxicodona

- A forma de libertação modificada tem:
 - uma fase de absorção rápida que contribui para 38% da dose disponível,
 - seguida de uma fase de absorção lenta que contribui para 62% da dose disponível.
- Isto faz com que o pico de acção analgésica se atinja em cerca de 1 hora, com uma semi-vida que permite uma administração com intervalos de 8 a 12 h.

Oxicodona

- A oxicodona liga-se em 45% às proteínas plasmáticas, sobretudo à albumina,
- É extensamente distribuída nos tecidos.
- É extensamente metabolizada no fígado
 - por N-desmetilação para noroxicodona, que é o metabolito predominante mas não é activo,
 - por O-desmetilação pela CYP2D6 para oximorfona, que constitui 10% dos metabolitos, mas que é activo e cerca de 10 vezes mais potente que a morfina quando administrado parentericamente.

Oxicodona

- Até 19% da oxicodona é eliminada inalterada na urina.
- Na insuficiência renal a semi-vida de eliminação está aumentada, com grandes variações individuais, pelo que deve ser usada com cuidado na insuficiência renal grave.

Oxicodona

- Em Portugal existe na forma de comprimidos de libertação modificada nas doses de 5,10, 20, 40 e 80 mg.
- A relação de equivalência de doses entre a oxicodona O e a morfina O é de cerca de 1,5 a 2 para 1.

Tapentadol

- (3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]cloridrato de fenol)

Tapentadol

- Liga-se selectivamente ao receptor μ :
 - afinidade mais de 10 vezes maior em comparação com os receptores δ e κ .
- A afinidade para o receptor μ é cerca de 50 vezes menor do que a da morfina;
- Mas a potência analgésica do tapentadol é só 2 a 3 vezes inferior à da morfina em vários modelos pré-clínicos.

Tapentadol

- Inibe a recaptção da noradrenalina;
- A potência analgésica é maior do que a resultante da soma da fornecida pela inibição da recaptção da noradrenalina e pelo efeito agonista μ ;
- Possivelmente há um efeito sinérgico entre os 2 mecanismos.

Tapentadol

- É rapidamente absorvido por via oral;
- Biodisponibilidade é só 32%:
 - devido ao extenso metabolismo de primeira passagem.
- Só 20% se liga às proteínas plasmáticas;
- Semi-vida de 4,9 horas.

Tapentadol

- O metabolismo pelas enzimas da uridina difosfato-glucuronosiltransferase (UGT) UGT1A9 e UGT2B7:
 - O metabolito principal o tapentadol-O-glucuronídeo.
- Os metabolitos são excretados por via renal.
- Na disfunção hepática moderada é necessário reduzir a dose e na disfunção grave não deve ser administrado.

Tapentadol

- Está contraindicado nos doentes a tomar inibidores da monoamina oxidase (MAO) nos 14 dias anteriores.
- Embora o seu efeito serotoninérgico seja mínimo, teoricamente pode desencadear uma síndrome da serotonina.

Tapentadol

- Doses:
 - 50 – 100- 150 – 200 – 250 mg
- Dose inicial:
 - 50 mg 12/12 horas
- Aumento de dose:
 - 50 mg 2x/dia cada 3 dias

Opióides - problemas

- dependência
 - física
 - para suspender:
 - administrar 1/4 da dose durante 2 dias
 - reduzir 50% cada 2 dias
 - suspender ao fim de 2 dias com 10-15 mg
 - psicológica
- pseudo-adição
- tolerância

Efeitos laterais dos opióides

Alternativas a considerar

- Redução da dose
 - Dor controlada
 - Dor não controlada :adjuvantes; tratamento específico; outras técnicas
- Tratamento sintomático
- Mudança de opióide (“rotação”)
- Mudança de via

Náuseas e vômitos

- 15 a 30% dos doentes em morfina oral
- Tratamento sintomático
 - Haloperídol, metoclopramida, ondansetron, dexametasona, etc
 - Não há dados científicos
- Mudança de opióide
 - Pode ser eficaz
- Mudança de via
 - Dados inconsistentes

Obstipação

- 40 a 70% dos doentes em morfina oral
 - Potenciada por múltiplos factores
- Tratamento sintomático
 - Sene, bisacodil, lactulose, picossulfato (naloxona)
 - Poucos dados científicos
- Mudança de opióide
 - Pode ser eficaz: metadona, buprenorfina TD
- Mudança de via
 - Não há dados

Sedação

- 20 a 60 % dos doentes em morfina oral
 - Potenciada por múltiplos factores
- Tratamento sintomático
 - Metilfenidato, modafinil
- Mudança de opióide
 - Pode ser eficaz
- Mudança de via
 - Pode ser eficaz

Delirium

- Não há dados
- Tratamento sintomático
 - Haloperídol e outros neurolépticos
 - Eventualmente, + benzodiazepinas se agitação
- Mudança de opióide
 - Pode ser eficaz
 - Poucos dados
- Mudança de via
 - Não há dados

Mioclonias

- Não há dados
- Tratamento sintomático
 - Baclofeno, diazepam, clonazepam, midazolam, valproato
 - Não há dados
- Mudança de opióide
 - Pode ser eficaz
 - Poucos dados
- Mudança de via
 - A morfina SC parece produzir menos mioclonias

Prurido

- 2 a 10 % dos doentes em morfina oral
- Tratamento sintomático
 - Anti-histamínicos, paroxetina
 - Não há dados
- Mudança de opióide
 - Dados inconsistentes
- Mudança de via
 - Não há dados

Depressão respiratória

- Rara
- Tratamento
 - se não há hipoventilação grave (FR \geq 8/min, sem cianose):
 - observar
 - se há hipoventilação grave
 - naloxona - 0,4 mg em 10 ml de SF - 1 ml IV cada 2 minutos.
 - avaliar o efeito pela FR. Não tentar normalizar o estado de consciência
 - pode ser necessário repetir

Depressão respiratória

- Causada pela buprenorfina (rara):
- Naloxona – 2mg em 90 segundos
- Iniciar naloxona infusão IV contínua 4mg/h
 - Até condição satisfatória.
- Monitorizar por 24 horas e reiniciar a infusão se necessário.
- Se estável, voltar a titular a dose com um opióide mais flexível.

Outros efeitos laterais

- retenção urinária
- prurido
- disfunção sexual
- SADI