

Efeitos indesejáveis dos opióides

Uso o termo efeitos indesejáveis em vez de efeitos laterais ou adversos, termos mais frequentemente usados, porque em cuidados paliativos pode querer-se obter de um fármaco um efeito que é considerado um efeito lateral ou adverso desse fármaco. Por isso, em cuidados paliativos é preferível falar-se em efeitos indesejáveis para sublinhar o facto de haver efeitos que desejamos obter, classicamente considerados efeitos laterais, e outros que não desejamos obter.

Os opióides podem produzir vários efeitos indesejáveis, sendo os mais comuns as náuseas, vômitos, obstipação, sedação e confusão. Ao contrário do que acontece com o efeito analgésico, geralmente desenvolve-se tolerância a estes efeitos com o uso contínuo. Uma excepção é talvez a obstipação. Podem ocorrer também xerostomia, tonturas, sudação, rubor facial, cefaleias, vertigens, bradicardia, taquicardia, palpitações, hipotensão ortostática, hipotermia, inquietação, alterações do humor, diminuição da libido ou da potência e miose.

Os efeitos indesejáveis que os opióides podem produzir relacionam-se com o fármaco específico, com a via de administração e com o doente, nomeadamente relacionados com as comorbilidades, mas também com a variabilidade individual da sensibilidade aos efeitos dos opióides, provavelmente com base genética [1]. As interacções medicamentosas e a dose desempenham também um papel nos efeitos indesejáveis dos opióides [1]. É importante excluir outras situações que podem confundir-se com efeitos dos opióides.

As alternativas para responder aos efeitos indesejáveis dos opióides passam por:

- Redução da dose – a redução da dose do opióide sem outra intervenção pode melhorar os efeitos indesejáveis, mas só deverá ser tentada se a dor estiver controlada, porque se não estiver, a redução poderá agravar a dor; mas mesmo que a dor esteja controlada pode haver o seu ressurgimento com a redução da dose.

- Tratamento sintomático – o tratamento sintomático dos efeitos indesejáveis dos opióides pode ser a solução. Ex. laxantes para obstipação, antieméticos para náuseas e vômitos, etc.
- Adjuvantes – prescrever um adjuvante pode melhorar o controlo da dor e, assim, permitir a redução da dose do opióide. No entanto, deve notar-se que um novo fármaco pode também causar efeitos indesejáveis.
- Terapêutica dirigida à doença – se houver a possibilidade de usar uma terapêutica antineoplásica que possa reduzir a massa tumoral e assim reduzir a intensidade da dor, a dose do opióide pode reduzir-se.
- Técnicas anestésicas ou neurocirúrgicas – quando existe a possibilidade de usar uma destas técnicas e quando têm êxito, o controlo da dor subsequente poderá permitir a redução da dose do opióide.
- Mudança de opióide - a mudança de opióide pode reduzir os efeitos indesejáveis.
- Mudança de via – a mudança da via de administração do opióide pode ser benéfica.

Obstipação

A obstipação é o efeito indesejável mais comum. Deve ser tratada profilaticamente, geralmente com um estimulante do peristaltismo como o sene ou o picossulfato de sódio, a que por vezes se adiciona um amolecedor das fezes. O fentanilo e, sobretudo, a buprenorfina transdérmica [2] parecem ser menos obstipantes do que outros opióides. A metilnaltrexona é uma amina quaternária antagonista dos receptores opióides μ com uma capacidade restrita de atravessar a barreira hemato-encefálica. A sua indicação é a obstipação induzida pelos opióides resistente aos laxantes convencionais. Usa-se na dose de 0,15 mg/Kg de peso em dias alternados; na prática nos doentes com menos de 60 Kg usa-se na dose de 0,4 mL e nos doentes com mais de 60 Kg na dose de 0,6 mL por via SC. Os efeitos indesejáveis mais frequentes são a dor abdominal, flatulência, aumento da temperatura corporal e tonturas [3]. Na insuficiência hepática e renal graves deve reduzir-se a dose. Sobre doentes em hemodiálise não há dados disponíveis.

Para mais informações sobre este tema, ver Obstipação neste Blog.

Náuseas e vômitos

Em 15% a 30% dos doentes que tomam morfina oral há náuseas e vômitos. Em muitos deles desaparecem com o uso continuado, ao fim de cerca de uma semana. Uma pequena proporção de doentes tem estes sintomas com grande intensidade, podendo ser difícil o seu controlo. Classicamente, em cuidados paliativos, o antiemético mais usado é o haloperidol, geralmente na dose de 1 a 3 mg à noite, mas pode também usar-se a metoclopramida ou outros. De facto, não há estudos que permitam produzir uma recomendação com base científica, por isso a escolha do antiemético baseia-se na opinião de peritos ou na experiência clínica [4].

Sedação

A sedação é frequente no início do tratamento, mas na maioria dos doentes desaparece em alguns dias. Pode representar, não só o efeito do opióide, mas também o estado de exaustão que a dor crónica mal controlada provocou e que foi resolvida permitindo que, finalmente, o doente descanse. As acções depressoras do SNC destes fármacos são pelo menos aditivas com os efeitos dos sedativos/hipnóticos, como o álcool e as benzodiazepinas.

Se a sedação não diminuir ao fim de alguns dias e se tornar um problema, a mudança para outro opióide pode resultar. Se não for viável essa opção pode tentar-se o metilfenidato. O metilfenidato foi estudado para o tratamento da sedação associada aos opióides. A dose mais usada foi de 10 mg ao pequeno-almoço e 5 ao almoço que mostrou resultados positivos (estas doses podem ser aumentadas progressivamente até se obter um efeito ou surgir toxicidade). Mas nem todos os estudos mostraram resultados positivos, embora a qualidade de alguns seja questionável. Portanto, pode tentar-se o metilfenidato quando a sedação é um problema, mas os dados disponíveis não são de boa qualidade e há uma janela estreita entre os efeitos desejáveis e os indesejáveis [5].

Alterações cognitivas

Alucinações e confusão apesar de relativamente raras podem ocorrer, principalmente em idosos. O metilfenidato pode melhorar as alterações cognitivas. O haloperidol continua a ser o fármaco mais usado nestas situações. Também a quetiapina, 50 mg/dia, e a olanzapina, 10 mg/dia, foram estudadas em casos que não melhoraram com haloperidol, com resultados positivos. No entanto, a qualidade científica destes dados é fraca [5]. A mudança de opióide pode ser eficaz.

Retenção urinária

Os opióides podem provocar retenção urinária, mais frequentemente em homens idosos, pelo aumento da tonicidade do músculo liso, causando espasmo vesical e aumento da tonicidade do esfíncter. Pode desenvolver-se tolerância rapidamente, mas pode ser necessária a algaliação temporária.

Mioclonias

Em altas doses todos os opióides podem provocar mioclonias multifocais. Têm sido sugeridos vários fármacos para o seu controlo, como baclofeno, diazepam, clonazepam, midazolam, carbamazepina, gabapentina, fenobarbital valproato de sódio e dantroleno [1,5]. No entanto, estes fármacos podem acrescentar mais toxicidade, sobretudo sedação, ao regime terapêutico e só devem ser usados se não houver alternativa. A mudança de opióide pode ser eficaz.

Prurido

Os opióides causam libertação de histamina, que se diz contribuir para a asma ou urticária em doentes alérgicos. No entanto, este fenómeno parece ser muito raro, sendo os casos (não raros) de alergia referidos pelos doentes, apenas efeitos indesejáveis comuns.

Os anti-histamínicos podem resolver este problema ou, em alternativa a paroxetina.

Depressão respiratória

A depressão respiratória é o efeito potencialmente mais grave dos opióides. A morte devida a *overdose* é quase sempre por paragem respiratória. A tríada de coma, pupilas punctiformes e

depressão respiratória é indicativa de sobredosagem, mas nos doentes que fazem anticolinérgicos ou com o desenvolvimento da hipoxia as pupilas dilatam-se. Pode haver edema pulmonar. A depressão respiratória ocorre geralmente em doentes que nunca tomaram opióides associando-se a outros sinais de depressão do SNC. Desenvolve-se rapidamente tolerância a este efeito, de modo que, em geral, no tratamento da dor crónica não há depressão respiratória significativa, funcionando a dor como um antagonista fisiológico dos efeitos depressores do SNC e da depressão respiratória; este efeito parece, mesmo, ser mais geral atingindo-se um equilíbrio habitualmente entre a dor e os efeitos indesejáveis. Assim, é raramente necessário usar naloxona, bastando, habitualmente, suspender temporariamente o opióide ou reduzir a dose. No entanto, se houver depressão respiratória deve proceder-se do seguinte modo:

- Se não há hipoventilação grave (frequência respiratória > 8 /min, sem cianose):
 - observar;
 - não administrar morfina (ou outro opióide) enquanto a frequência respiratória for ≤ 10 /min;
 - recomeçar a morfina com $2/3$ da dose anterior, de preferência com uma forma de libertação normal.
- Se há hipoventilação grave:
 - naloxona - 0,4 mg em 10 ml de soro fisiológico: administrar 1 ml IV cada 2 min;
 - avaliar o efeito pela frequência respiratória; não tentar normalizar o estado de consciência, porque pode precipitar uma síndrome de abstinência – a finalidade é retirar o doente do risco de morrer;
 - pode ser necessário repetir.
- Buprenorfina

Os dados sobre o potencial da buprenorfina para provocar depressão respiratória mostram que o risco é baixo e parece haver um efeito de tecto relativamente a este efeito indesejável, ao contrário do que acontece com a analgesia, quando usado isoladamente e em condições

terapêuticas [6]. Mas em combinação com outros depressores do SNC esta segurança pode desaparecer [7].

A buprenorfina tem uma grande afinidade para os receptores opióides, nos casos graves:

- suspender a administração;
- naloxona 2 mg EV em 90 segundos;
- naloxona em infusão contínua 4mL/h, até haver recuperação satisfatória;
- manter vigilância.

Efeito na capacidade de conduzir ou manobrar máquinas

Durante o início do uso de opióides para dor moderada a intensa, os doentes não devem conduzir veículos ou usar máquinas potencialmente perigosas. No entanto, após ter passado o efeito sedativo inicial em doentes em doses estáveis e havendo evidência de que não há alterações cognitivas ou psicomotoras, podem reiniciar-se aquelas actividades [8,9].

Efeitos indesejáveis associados à via espinal

Quando administrados por via espinal, espera-se que os efeitos laterais sejam menores. No entanto, podem ocorrer prurido, náuseas e vômitos, retenção urinária e depressão respiratória tardia.

Referências

1. 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;19:2542-2554.
2. Sittl R. Transdermal buprenorphine in cancer pain and palliative care. *Palliat Med* 2006;20:s25-s30.
3. Thomas J, Cooney GA, Chamberlain BH, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;358:2332-2343.

4. Laugsand EA, Kaasa S, Klepstad P. Management of opioid-induced nausea and vomiting in cancer patients: systematic review and evidence-based recommendations. *Palliat Med* 2011;25:442-453.
5. Stone P, Minton O. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines. Central side-effects management: what is the evidence to support best practice in the management of sedation, cognitive impairment and myoclonus? *Palliat Med* 2011;25:431-441.
6. Dahan A. Opioid induced respiratory effects: new data on buprenorphine. *Palliat Med* 2006;20:s3-s8.
7. Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2009;13:219-230.
8. Galski T, Williams JB, Ehle HT. Effects of opioids on driving ability. *J Pain Symptom Management* 2000;19:200-208.
9. Vainio A, Ollila J, Matikainen P, Resenberg P, Kalso E. Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. *Lancet* 1995;346:667-670.