

## Opióides

Ferraz Gonçalves  
IX Congresso Nacional de Cuidados Paliativos/  
8º Congresso de Cuidados Paliativos do IPO-Porto  
2018

## 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.
- 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 opióides actuam através dos receptores opióides
- A activação dos receptores leva a:
  - Fecho dos canais do cálcio de alta voltagem
  - Estimulação do efluxo de potássio produzindo hiperpolarização
  - Redução da produção do monofosfato cíclico de adenosina pela inibição da adenilil ciclase.

### Receptores opióides

- 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 ( $\mu$ ),
  - KOP ( $\kappa$ ),
  - DOP ( $\delta$ ) e
  - NOP (nociceptina/orfanina)
- A existência de subtipos dos receptores MOP, KOP e DOP é uma questão controversa.

### Receptores opióides

- Distribuem-se extensamente no SNC
- E menos extensamente na periferia:
  - Canal deferente
  - Articulação do joelho
  - Tracto gastrointestinal
  - Coração
  - Sistema imunitário
  - Outros

### Receptor MOP ( $\mu$ )

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

### Receptor MOP ( $\mu$ )

- Os efeitos indesejáveis 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 ( $\mu$ )

- Afecta também
  - sistema cardiovascular,
  - termorregulação,
  - secreção hormonal,
  - função imunitária,
  - miose,
  - euforia.

### Receptor KOP ( $\kappa$ )

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

### Receptor DOP ( $\delta$ )

- O receptor das encefalinas;
- quando activado produz:
  - analgesia,
  - redução da motilidade gastrointestinal
  - depressão respiratória

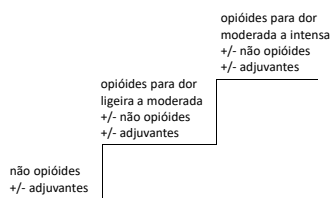
### NOP - Nociceptina/orfanina

- Receptor recentemente incluído;
- Não é antagonizado pela naloxona, pelo que há investigadores que questionam a sensatez da sua inclusão como receptor opióide;
- O receptor NOP pode ser considerado um ramo não-opióide da família dos receptores opióides.

### Classificação dos opióides

Agonistas puros	Agonistas parciais	Agon/antagonistas	Antagonistas
Codeína	Buprenorfina	Buprenorfina	Naloxona
Alfentanilo	Butorfanol	Butorfanol	Naltrexona
Fentanilo	Pentazocina	Nalbufina	
Hidromorfona	Tramadol	Pentazocina	
Metadona			
Morfina			
Oxicodona			

### Escada analgésica



### Valor do 2º degrau

- Tem sido questionado
- É uma questão que não está fechada

### Does Tramadol Have a Role in Pain Control in Palliative Care?

José António Ferraz Gonçalves, MD, MSc, PhD<sup>1</sup>,  
Paula Silva, MD, MSc<sup>1</sup>, and Patricia Araújo, MD<sup>2</sup>

#### Abstract

**Background:** The effectiveness of the step II of the World Health Organization analgesic ladder including tramadol has been questioned recently. **Methods:** Retrospective study of patients treated with tramadol admitted as inpatients to one palliative care unit between November 1, 2009, and October 30, 2012. **Results:** In the study period, 770 patients were admitted and 16 (2%) of them met the criteria for inclusion: 45 (68%) continued medication with tramadol until discharge from the unit, while 21 (32%) had to switch to an opioid for moderate to severe pain. The reason for switching was uncontrolled pain in 14 (78%) patients, and for 5 (24%) patients, the switch was made for other reasons. **Conclusions:** The data suggest that tramadol may have a role to play in the treatment of pain in palliative care.

Accepted Journal of Palliative  
Care  
© The Author(s) 2014  
Reprints and permissions:  
sagepub.com/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/0898010114263224  
jpc.sagepub.com



### Efeitos indesejáveis dos opióides

- Os mais comuns são:
  - Náuseas e vômitos
  - Obstipação
  - Sedação
  - Confusão.
- Ao contrário do que acontece com o efeito analgésico, geralmente desenvolve-se tolerância a estes efeitos com o uso contínuo.
  - Uma exceção é talvez a obstipação.

### Efeitos indesejáveis dos opióides

- 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.

### Efeitos indesejáveis dos opióides

- Relacionam-se com:
  - O fármaco específico
  - Com a via de administração
  - Com o doente,
    - comorbilidades,
    - variabilidade individual da sensibilidade aos efeitos dos opióides, provavelmente com base genética
  - Interações medicamentosas
  - Dose

### Efeitos indesejáveis dos opióides

- É importante excluir outras situações que podem confundir-se com efeitos dos opióides.

### Alternativas a considerar

- Redução da dose
  - Dor controlada
  - Dor não controlada:
    - adjuvantes; tratamento específico; técnicas anestésicas ou neurocirúrgicas; radioterapia; etc.
- Tratamento sintomático
- Mudança de opióide (“rotação”)
- Mudança de via

### Náuseas e vômitos

- 15 a 30% dos doentes em morfina oral
- Tratamento sintomático
  - Haloperidol, 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 de sódio (Poucos dados científicos)
  - Metilnaltrexona 0,15mg/kg SC (dias alternados)
  - Naloxegol
- Mudança de opióide
  - Pode ser eficaz: metadona, buprenorfina TD, fentanilo TD
- Mudança de via
  - Não há dados

### Sedação

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

### Delirium

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

### Hiperalgisia

- Aumento da resposta a um estímulo doloroso associado à exposição a opióides
- Foi bem demonstrada em animais, mas os dados em humanos são menos consistentes
- A causa não é clara, mas parece estar relacionada com a ativação do complexo canal-receptor NMDA
- Na caso da morfina a acumulação de M3G está implicada.

### Hiperalgisia

- Benefício curto com o aumento das doses
- Alteração do padrão da dor
- Dor progressiva apesar do aumento da dose
- Dor mais difusa, estendendo-se para além da área pré-existente de dor
- Alodinia
- Pode acompanhar-se de outras manifestações de toxicidade
  - Mioclonias, delirium, convulsões

### Hiperalgisia

- Não se limita a doses muito altas (pode ocorrer com < 10mg/24 horas de morfina – raramente)
- Pode ocorrer com qualquer opióide
- Uma dor que não responde ao aumento da dose de opióide ou que tem efeitos indesejáveis intensos deve levar à suspeita de hiperalgisia induzida pelo opióides

### Hiperalgisia

- Deve distinguir-se de
  - Progressão da doença
  - Tolerância
- Estas geralmente respondem ao aumento da dose do opióide.

### Hiperalgisia

- Reduzir a dose do opióide para 25% da dose máxima utilizada.
- Se ocorrer com doses baixas, suspender
- Tratamento multimodal com não-opióides, adjuvantes
- Cetamina – bloqueador do complexo canal-receptor NMDA

### Hiperalgisia

- Outras técnicas: anestésicas, etc.
- Corrigir possível hipomagnesemia

### Mudança (rotação) de opióides

- Os opióides podem ser igualmente eficazes no tratamento da dor
- Não há dados que apoiem a selecção de um opióide em detrimento de outro.
- A morfina é a mais usada, mas por questões de familiaridade, disponibilidade e preço, não por ser mais eficaz.

### Mudança (rotação) de opióides

- Há factores que podem influenciar a escolha:
  - Efeitos indesejáveis
  - Comorbilidades
  - Metabolismo
  - Resposta analgésica

### Mudança (rotação) de opióides

- Há directrizes propostas por organizações profissionais e painéis de peritos, mas ...
- A mudança de opióides é essencialmente arbitrária, conduzida pela rotina, preferência clínica ou pelas opções disponíveis
- Não há dados científicos de qualidade suficiente para apoiar a mudança de opióides nem a selecção de um novo opióide

### Mudança (rotação) de opióides

- Razões para a mudança de opióide:
  - Efeitos indesejáveis intoleráveis durante a titulação da dose
  - Falta de eficácia analgésica apesar de a titulação ser correcta
  - Ocorrência de interacções medicamentosas problemáticas
  - Alteração do estado clínico
  - Razões práticas:
    - Custo
    - Disponibilidade dos opióides

### Factores que podem influenciar a escolha

- Patologia cardíaca:
  - A metadona pode prolongar o intervalo QT
    - Obter história de doença cardíaca, arritmias ou síncope
    - ECG antes do tratamento e depois periodicamente
    - Intervalo QT entre 450 e 500 ms, avaliar bem os riscos e os benefícios
    - Intervalo QT > 500 ms não iniciar ou suspender a metadona
    - Eliminar factores potenciadores que promovam a hipocalcemia
    - Atenção às interacções com fármacos que também prolonguem o intervalo QT ou retardem a eliminação da metadona.

### Factores que podem influenciar a escolha

- Insuficiência renal:
  - Buprenorfina
    - Excretada sobretudo por via biliar
    - Não é dialisável
  - Fentanilo
    - Não tem metabolitos activos
  - Hidromorfona
    - Acumulação dos metabolitos – H3G (actividade neuroexcitatória)

### Factores que podem influenciar a escolha

- Insuficiência renal:
  - Metadona
    - Metabolitos inactivos
  - Alfentanilo
    - Não tem metabolitos activos

### Factores que podem influenciar a escolha

- Insuficiência hepática:
  - Fentanilo
    - Farmacocinética não influenciada pela insuficiência hepática
    - Pode provocar encefalopatia
    - Considerado por muitos como o opióide mais adequado na insuficiência hepática
      - Julgamento totalmente empírico
  - Metadona

### Doses equianalgésicas

- Os programas e as tabelas de conversão variam bastante
- Não se baseiam, em geral, em investigação
- Devem ser usadas como indicativas e a conversão pode necessitar de ajustamento para cima ou para baixo de acordo com o resultado terapêutico

### Doses equianalgésicas

- A prudência aconselha a usar-se uma dose 25 a 50% mais baixa do que a dose equianalgésica calculada
  - Mais próximo dos 50% se a dose for alta ou se o doente for idoso ou débil
  - 25% se não se verificarem aquelas condições ou se for mudança de via do mesmo opióide
  - No caso da metadona há métodos especiais de conversão

### Proposta para um referencial para conversão de doses dos diversos opióides

Opióide e via	Factor de conversão*	Dose equivalente
Morfina oral	1	10 mg
Codeína oral	10	100 mg
Hidromorfona oral	0,2	2 mg
Metadona oral	processo mais complexo	
Morfina sub-cutânea	0,5	5 mg
Oxicodona oral	0,5	5 mg
Tapentadol oral	2,5	25 mg
Tramadol oral, SC	10	100 mg

\*Converter a partir da dose de morfina de 24 horas

### Morfina para metadona - método 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%.



### Morfina para metadona - método 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.

### Morfina para metadona - método 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.

### Conversão da morfina oral em opióides transdérmicos

Opióide	Factor de conversão	Dose equivalente	Dose do TD a usar*
Morfina oral	1	100 mg	
Buprenorfina	Dividir por 2,4	42	35 µg/h
Fentanilo	Dividir por 2,4	42	25 + 12 µg/h

### Conversão da morfina oral em opióides transdérmicos

- Transformar mg em µg: multiplica-se por 1000
  - Doente a fazer 200 mg de morfina = 200 000 µg
- Relação de potência de 100:1
  - Divide-se por 100 = 2 000
- Depois divide-se a dose obtida por 24 para obter a dose do adesivo em µg/h
  - $2\,000/24 = 83,3$
- Dose de buprenorfina – 70 µg/h
- Dose de fentanilo – 75 µg/h

### Conversão da morfina oral em opióides transdérmicos

- Doente a fazer 200 mg de morfina
  - $200/2,4 = 83,3$

www.medicinapaliativa.pt

ferrazg@netcabo.pt