
Uso da naloxona na depressão respiratória induzida pelos opióides

Introdução

A naloxona é um antagonista dos receptores opióides μ , desenvolvida no início dos anos 60 do século XX por Jacob Fishman para o tratamento da obstipação induzida pelos opióides [1]. Só no início dos anos 70 é que foi compreendida a sua verdadeira utilidade clínica quando a Food and Drug Administration (FDA) a aprovou para o tratamento das *overdoses* de opióides em urgências ou em internamento. Actualmente, está aprovada pela FDA para administração por via intravenosa, intramuscular, subcutânea e intranasal, podendo também ser administrada via tubo endotraqueal em doentes intubados [1]. Além dessas vias de administração da naloxona estão em desenvolvimento outras formas como a sublingual e a bucal. Desde os anos 90, a naloxona tem sido empregue nos Estados Unidos eficazmente pelo público não profissional de saúde para diminuir a incidência de mortes por *overdose* de heroína ou morfina.

A naloxona é muito eficaz e potencialmente pode salvar vidas, podendo desempenhar um papel numa diversidade de situações clínicas, relacionadas com o diverso uso dos opióides. Mas não é isenta de riscos.

Anteriormente à existência dos opióides sintéticos vários programas comunitários comunicaram uma sobrevivência próxima dos 100% com a administração de naloxona. Mas, actualmente, com os opióides sintéticos, sobretudo o fentanilo, tem havido muitas mortes apesar do conhecimento comunitário do uso da naloxona [1]. Tem havido relatos de tentativas de ressuscitação sem sucesso com naloxona após exposição a fentanilo ou análogos ou de tentativas bem-sucedidas só após doses múltiplas e em escalada. Este problema complica-se com o facto dessas drogas elícitas serem combinadas com heroína ou alprazolam em quantidade, qualidade e combinação desconhecidas.

A naloxona é em geral uma medicação segura. Não é conhecido que cause dano quando administrado em doses normais a doentes não expostos a opióides [2]. Há, no entanto, a preocupação de precipitar uma síndrome de privação de opióides em quem usa regularmente opióides. Apesar de já se usar há muito tempo para reverter a toxicidade dos opióides, há ainda muita incerteza quanto às doses apropriadas.

Farmacologia

Não se administra por via oral porque sofre metabolismo extenso na primeira passagem pelo fígado [2].

Após a administração IV, cerca de 60 a 65% da naloxona é excretada pelo rim como metabolitos conjugados. A naloxona sofre uma metabolização rápida e extensa por conjugação, naloxona-3-glucuronídeo e n-desalquilação. A semi-vida sérica da naloxona é de cerca de 60 minutos, com variações individuais entre os 30 e os 90 minutos.

A naloxona transfere-se e equilibra rapidamente entre o plasma e o cérebro. Essa transferência através da barreira hemato-encefálica faz-se por difusão e por um transportador saturável.

Estudos em animais, os níveis de naloxona no cérebro, 5 minutos depois de um bolus IV, excedem os séricos, mas do mesmo modo os níveis descem após o pico inicial, em contraste com os níveis de morfina no cérebro que descem muito lentamente, permanecendo perto da concentração inicial por 1 hora, apesar do declínio rápido da concentração da morfina sérica durante esse período [2]. Isto pode contribuir para a curta duração do antagonismo da morfina pela naloxona apesar de terem uma farmacocinética sérica semelhante, como os efeitos da morfina são atrasados em início, mas ultrapassam os da naloxona, provavelmente devido à mais baixa lipossolubilidade da morfina e à sua retenção no cérebro [2].

Em doses até 1 mg/kg não tem efeito em indivíduos que não usem opióides ou em não dependentes dos opióides. Em doses altas de 2 mg/Kg, ou maiores, por via IV produz sintomas como tonturas, parestesias, sudação, bocejo, náuseas, inércia e diminuição do desempenho cognitivo, sem efeitos tóxicos graves [2]. Mas, em doentes dependentes de opióides ou em doentes intoxicados agudamente, pode precipitar uma síndrome de privação aguda com sintomas que podem ir de perturbações comportamentais ligeiras a instabilidade cardiovascular e edema pulmonar. Por isso, a American Heart Association recomendou o uso da menor dose eficaz para minimizar esse risco, quando anteriormente recomendava uma dose inicial de 0,04 a 0,4 mg IV ou IM [3].

Privação de opióides

A administração de naloxona pode precipitar uma síndrome de privação aguda que se pode apresentar com agitação, piloerecção, vômitos, hipertensão e taquicardia, que raramente são ameaçadoras da vida, mas pode resultar em comportamento violento após a reversão da sedação. Têm sido também descritos raros casos de reacções graves de edema pulmonar, arritmias cardíacas, hiper e hipotensões profundas e paragens cardíacas [2].

O edema pulmonar foi associado à administração de naloxona, mas as *overdoses* de opióides podem também resultar em edema pulmonar não cardiogénico, que se observa na maioria dos casos fatais. O edema pulmonar induzido pelo opióides é provavelmente uma forma de edema pulmonar neurogénico envolvendo a libertação de catecolaminas, resultando em vasoconstrição com subsequente aumento da pressão hidrostática pulmonar e aumento da permeabilidade capilar [2]. A naloxona pode simplesmente revelar essas alterações pulmonares pela reversão da depressão respiratória induzida pelos opióides. Casos de edema pulmonar após a administração

de naloxona para reverter a anestesia opióide em doentes pós-operatórios foram descritos repetidamente, em alguns casos envolveu a administração de grandes volumes de líquidos, mas também ocorreu em jovens adultos saudáveis após cirurgias relativamente menores. Ocorreu com doses pequenas e tituladas em pequenos aumentos. Na maioria dos casos pós-operatórios o edema resolveu rapidamente com furosemida e/ou opióide adicional. A incidência global de edema pulmonar induzida pela naloxona parece ser rara, sendo sobretudo encontrada no âmbito perioperatório [2].

A administração de naloxona associa-se geralmente a aumento da frequência cardíaca, do débito cardíaco e da tensão arterial. Estes efeitos são mediados pela libertação e aumento das concentrações plasmáticas de catecolaminas, epinefrina e norepinefrina. As complicações graves, como hipertensão grave, taquicardia auricular, taquicardia ou fibrilação ventricular ocorrem sobretudo em situações pós-cirúrgicas [2].

Antagonismo aos receptores

Como os diferentes opióides variam no grau e duração da depressão respiratória que induzem, também diferem na sua facilidade de antagonismo pela naloxona [2]. Além da sua rápida eliminação do cérebro, a cinética de associação/dissociação da naloxona dos receptores é rápida. Prever uma dose adequada de naloxona no contexto clínico é difícil porque o antagonismo efectivo da toxicidade dos opióides depende da quantidade do opióide presente, da sua potência e da sua interacção com o receptor opióide. Estes dependem não só do opióide específico e da dose administrada, mas também da via de administração e da capacidade do doente eliminar o fármaco [2]. Além disso, a afinidade do opióide e a cinética de associação/dissociação do opióide do receptor têm um grande impacto na facilidade de reversão pela naloxona.

A depressão respiratória induzida pela buprenorfina, que tem uma alta afinidade pelos receptores opióides μ é resistente ao antagonismo pelas doses habituais da naloxona. Mesmo doses altas de naloxona produzem uma resposta retardada em contraste com a de outros opióides em que a resposta é muito rápida. Verificou-se num estudo que a reversão da depressão respiratória provocada pela buprenorfina podia ser revertida com uma dose de naloxona entre 2 e 4 mg e que doses superiores diminuía a reversão [4], resultando assim numa resposta em U. A essa dose deve seguir-se uma infusão contínua de 4 mg/h [4].

A duração da reversão da depressão respiratória é breve e dependente da dose e da potência do opióide administrado assim como da dose de naloxona. Em voluntários saudáveis, uma dose de naloxona IV de 0,4 mg reverteu a sedação induzida por uma dose de morfina de 0,3 a 0,6 mg/kg dentro de 2 minutos, mas os indivíduos começaram a sentir de novo os efeitos da morfina 15 a 30 minutos depois e regressaram ao nível de sedação pré-naloxona dentro de 45 minutos [2]. Os doentes cirúrgicos que recebem doses altas de morfina necessitam de doses adicionais de naloxona de 30 a 90 minutos após a reversão inicial.

Infusões IV contínuas de naloxona previnem melhor a recorrência de depressão respiratória e minimizam o risco de sintomas de privação de opióides do que doses grandes em bolus. Com a informação disponível foi recomendado que *overdoses* de opióides sejam tratadas com uma dose de carga de 5 μ g/Kg seguida imediatamente por 2,5 μ g/Kg infundido durante 60 minutos e, depois, continuado, se necessário, por 24-48 horas ou mais com base no estado de inconsciência à apresentação ou se estiver envolvida a metadona que tem uma acção longa [2].

No caso da buprenorfina sugere-se que para reverter a depressão respiratória é necessária uma infusão de naloxona de 4mg/70 Kg/h para evitar a recorrência da depressão respiratória; doses mais altas podem ser menos eficazes, por razões ainda desconhecidas [2].

Clinicamente, a naloxona tem sido administrada como uma infusão de 4-5 µg/Kg/h a seguir a um bolus inicial de 1,5 µg/Kg para manter a respiração em doentes pós-cirúrgicos cujo anestésico consistiu em altas doses de fentanilo (100 µg/Kg) ou sufentanilo (20 µg/Kg) sem precipitar sintomas de privação para além de náuseas, vômitos e cefaleias [2]. Para prevenir sintomas mais sérios de privação os autores de um estudo recomendam que uma única dose de naloxona não deveria exceder 1,5 µg/Kg, mas todos os doentes envolvidos nesse estudo necessitaram de pelo menos 2 doses e em média fizeram 4 a 7 dependendo do opióide administrado.

Recomendações para a prática clínica

A indicação principal para o uso da naloxona é a depressão respiratória induzida pelos opióides independentemente da razão para a exposição aos opióides. No entanto, aqui será tratada apenas a depressão respiratória em doentes em tratamento crónico com opióides e não em situações de toxicodpendência e *overdose* nesse contexto. É de notar também que as recomendações produzidas não são todas coincidentes, porque a base científica em que assentam não é ainda suficientemente sólida.

Antes do uso da naloxona é necessário diagnosticar depressão respiratória induzida pelos opióides, mas, em algumas circunstâncias, pode não haver tempo para isso, quando a morte é iminente.

Vários critérios e doses recomendadas para o uso de naloxona têm evoluído e variam muito [5]. No caso dos doentes a fazer tratamento com opióides que é o foco deste *post* recomenda-se o seguinte:

É essencial que a depressão respiratória induzida pelos opióides seja confirmada pela observação da diminuição da frequência respiratória e uma saturação de oxigénio baixa. É importante considerar outros diagnósticos diferenciais para disfunção respiratória, como pneumonia, embolia pulmonar ou outros que se apresentam com diminuição da saturação de

oxigénio, mas não com redução da frequência respiratória. Pelo contrário, uma diminuição da frequência respiratória pode não ser acompanhada por uma diminuição da oxigenação. Portanto, para o diagnóstico de depressão respiratória induzida pelos opióides são necessárias uma diminuição da frequência respiratória e da saturação de oxigénio [6].

A naloxona não está indicada [7]:

Na sonolência induzida pelos opióides e/ou delirium não ameaçadores da vida;

Em doentes a fazer opióides que estejam agónicos;

Nos doentes em tratamento crónico com opióides, a naloxona deve ser usada para evitar que o doente morra devido à depressão respiratória e não para reverter o estado de consciência, porque isso poderia causar uma síndrome de privação agudo e outras alterações descritas atrás. O foco deve estar na respiração e não na consciência.

Em cuidados paliativos, uma depressão respiratória grave define-se com uma frequência respiratória < 8/minuto, com SaO_2 <85%, em doente cianosado [7]. A gravidade da depressão respiratória é que define o tratamento subsequente e se a naloxona está indicada [8].

Se a gravidade da depressão é menor do que a descrita acima, pode bastar omitir a dose regular seguinte do opióide, observar o doente, manter a hidratação e a oxigenação e rever a analgesia [7].

Nos casos mais graves, como acima indicado, com acesso venoso (início de acção 1 a 2 minutos) [7]:

Interromper o opióide;

O₂;

Diluir 1 ampola de naloxona (400 µg) em soro fisiológico até perfazer 10 mL;

Administrar 2 mL (80 µg) IV, a cada 2 minutos, até a frequência respiratória > 8/minuto.

No caso de depressão respiratória prolongada ou recorrente, iniciar uma infusão IV [7]:

Naloxona

Adicionar 1 mg de naloxona (2,5 ampolas) a 100 mL de soro fisiológico (concentração de 10 µg/mL).

Calcular a dose necessária por hora, somando as doses em bolus dadas e dividindo pelo período em que as doses foram administradas (quadro 1);

Iniciar a infusão IV a metade da velocidade por hora calculada;

Ajustar a velocidade da Infusão de naloxona para manter a frequência respiratória >8;

Manter a observação do doente;

Continuar a infusão até a situação estabilizar.

Doentes sem acesso IV imediato [7]:

A naloxona pode ser administrada por via IM (início de acção em 2 a 5 minutos);

¼ de ampola (0,25 mL) de naloxona deve ser administrada e repetida após 5 minutos, se necessário;

Obter um acesso IV logo que possível.

Também se pode usar a via subcutânea de modo semelhante [9], embora os dados da literatura sejam menos claros.

Em doentes a fazer buprenorfina (ver atrás) a maioria dos dados veem do uso IV, no caso da buprenorfina transdérmica (TD) a depressão respiratória é rara [10]:

Retirar o sistema TD;

Administrar 2 mg de naloxona IV em 90 segundos;

Iniciar, depois, 4 mg/h por infusão IV;

Manter a infusão até se atingir um estado satisfatório do doente;

Rever o regime analgésico.

Em doentes tratados com fentanilo:

É importante não esquecer a possibilidade de, sobretudo quando a naloxona não estiver a produzir o efeito desejado, o problema não resultar da depressão respiratória, mas da *wooden chest syndrome* (ver o *post* Fentanilo neste *blog*).

Quadro 1. Cálculo da dose para infusão IV contínua

- O doente necessita de uma dose de 100µg e mais 6 doses de 100µg em 2 horas para manter a frequência respiratória > 8 por minuto;
- A dose total administrada foi 700 µg;
- Dividindo por 2 horas dá 350 µg/h;
- 50% de 350 são 175 µg/h;
- Neste caso pode-se arredondar para 200 µg/h.

Referências

1. Torralva R, Janowsky A. Noradrenergic mechanisms in fentanyl-mediated rapid death explain failure of naloxone in the opioid crisis. *J Pharmacol Exp Ther* 2019;371:453-75.
2. Lynn RR, Galinkin JL. Naloxone dosage for opioid reversal: current evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf* 2018;9:63–88.
3. Lavonas EJ, Drennan IR, Gabrielli A, et al. Part 10: special circumstances of resuscitation: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2015;132(Suppl. 2):S501–S518.
4. van Dorp E, Yassen A, Sarton E, et al. Naloxone reversal of buprenorphine-induced respiratory depression. *Anesthesiology* 2006; 105: 51–57.
5. Connors NJ, Nelson LS. The evolution of recommended naloxone dosing for opioid overdose by medical specialty. *J Med Toxicol* 2016;12:276–281.
6. Boland J, Boland E, Brooks D. Importance of the correct diagnosis of opioid-induced respiratory depression in adult cancer patients and titration of naloxone. *Clin Med* 2013; 13(2):149-151.

7. Scottish Palliative Care Guidelines (/media/71303/2019-naloxone.pdf).
<https://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/guidelines/medicine-information-sheets/naloxone.aspx> (acedido em 08/05/2020).
8. Prepared by UK Medicines Information (UKMi) pharmacists for NHS healthcare professionals. What naloxone doses should be used in adults to urgently reverse the effects of opioids? <https://www.sps.nhs.uk/articles/what-naloxone-doses-should-be-used-in-adults-to-reverse-urgently-the-effects-of-opioids-or-opiates/> (acedido em 08/05/2020).
9. K Wanger, L Brough, I Macmillan, J Goulding, I MacPhail, J M Christenson. Intravenous vs subcutaneous naloxone for out-of-hospital management of presumed opioid overdose. Acad Emerg Med 1998;5:293-299.
10. Foster B, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Buprenorphine. J Pain Symptom manage 2013;45:939-949.