

## Opióides

### Introdução

Os opióides são usados há milhares de anos pelas suas propriedades euforizantes e analgésicas. A papoila do ópio foi cultivada na baixa Mesopotâmia pelos Sumérios desde cerca de 3400 AEC (Antes da Era Comum), que se lhe referiam como “planta da alegria (ou da felicidade)” [1]. Foi também usada por Assírios, Babilónios e Egípcios. O farmacêutico alemão Frederick Serturmer isolou a morfina do ópio em 1804 ao ferver a planta da papoila e precipitando cristais da água usando amónia, produzindo um cristal insolúvel em água. Após ingerir alguns cristais, Serturmer descobriu que provocavam um estado onírico, pelo que em 1817 designou o composto de *morphium* de Morfeu, o deus grego dos sonhos. Joseph Gay-Lussac usou mais tarde o termo *morphine* como tradução do alemão para o francês [1]. Só em 1925 é que Robert Robinson deduziu a fórmula empírica e em 1952 foi sintetizada em laboratório por Marshal Cates. No entanto, Saturner é hoje considerado o pai da química alcalóide e os seus estudos foram fundamentais para o desenvolvimento da farmacologia como uma disciplina independente.

Os alcalóides são bases que contêm nitrogénio que se encontram nas plantas. A morfina é apenas 1 de 24 alcalóides que se encontram na resina da papoila do ópio (*Papaver somniferum*) e constitui cerca de 10% do extrato total do ópio.

A morfina foi o primeiro opióide usado para tratar a dor. No entanto, a sua acção curta tornava-a difícil de usar na dor crónica, por isso, a sua importância no tratamento deste tipo de dor tornou-se mais importante com o desenvolvimento de uma formulação de acção longa que permitia a administração 2 vezes por dia.

Usam-se muitas vezes os termos opióide e opiáceo como se tivessem o mesmo significado. Isso acontece mesmo na literatura internacional especializada. No entanto, os dois termos não têm o

mesmo significado. Opiáceos são substâncias naturais derivados da papoila do ópio; ex. morfina e codeína. Opióides são todas as substâncias que actuam nos receptores opióides podendo derivar da papoila do ópio ou serem sintéticas ou semi-sintéticas; ex. morfina, metadona, hidromorfona, fentanil e oxicodona. O termo opióide é, assim, um termo mais geral.

### Opióides endógenos

Em 1973, John Pert usou morfina radioactiva para avaliar o local de acção da morfina e descobriu que o fármaco se ligava a áreas muito específicas do cérebro, designadas “receptores da morfina”. Esta descoberta desencadeou a procura da molécula que endogenamente estimulasse esse receptor que culminou com a descoberta em 1975 por John Hughes e Hans Kosterlitz das “morfina endógenas” ou “endorfinas” [2]. A sua localização no SNC permite-lhes funcionar como neurotransmissores e podem desempenhar um papel na secreção hormonal, na termorregulação e no controlo cardiovascular.

Os opióides endógenos são [2]:

- Encefalinas – são derivadas da proencefalina e são relativamente selectivas para o receptor  $\delta$  (ver “Receptores opióides”, neste blog).
- Endorfinas – são derivadas da pró-opiomelanocortina e ligam-se ao receptor  $\mu$ .
- Dinorfinas – são derivadas das prodinorfinas e são altamente selectivas para o receptor  $\mu$ .
- Nociceptinas – foram identificadas em 1995 e podem ter efeitos hiperalérgicos potentes. Tem pouca afinidade para os receptores  $\mu$ ,  $\delta$  e  $k$ , e os seus receptores designam-se ORL-1 (opioid-receptor-like). Os antagonistas da nociceptina podem ser antidepressivos e analgésicos.

### Categorias de opióides

Há 4 classes químicas de opióides [2]:

- Fenantrenos – são os opióides prototípicos. Este grupo inclui morfina, codeína, hidromorfona, oxicodona e buprenorfina.

- Benzomorfanos – a pentazocina é o único membro desta classe. É um agonista/antagonista com uma alta incidência de disforia.
- Fenilpiperidinas – inclui o fentanilo, alfentanilo, sufentanilo e petidina. O fentanilo é o que tem a mais alta afinidade para o receptor  $\mu$ .
- Difenil-heptanos – inclui o propoxifeno e a metadona.
- Tramadol e tapentadol – não encaixam nas classes padrão dos opióides. São opióides atípicos. Têm actividade agonista  $\mu$  e actividades centrais GABA, catecolamina e serotoninérgica.

Além da classificação química, os opióides podem classificar-se pela sua acção em agonistas, agonistas/antagonistas, agonistas parciais e antagonistas. Os fármacos podem ter afinidade e eficácia. A afinidade é a potência da ligação ao receptor e a eficácia é a potência do efeito. Um agonista tem afinidade e eficácia; um antagonista tem afinidade, mas não tem eficácia; um agonista parcial tem afinidade, mas apenas eficácia parcial. O efeito analgésico varia entre os opióides, devido sobretudo a diferenças na afinidade e na eficácia no receptor  $\mu$ , isto é, na sua potência global. Deste ponto de vista o fentanilo, o alfentanilo, o sufentanilo e a buprenorfina são opióides de alta potência, a morfina, a metadona, a oxycodona e a hidromorfona são opióides de potência média e a codeína, o tramadol e o tapentadol são opióides de baixa potência [3]. Alguns opióides têm metabolitos analgesicamente activos que se ligam aos receptores e, assim, podem contribuir para a analgesia. Para mais detalhes, ver também os opióides específicos, neste blog.

Para a maioria dos opióides comumente usados a ligação ao receptor  $\mu$  é a mais importante. A interacção adicional com os receptores  $\kappa$  pode também ser essencial para os efeitos globais de alguns opióides como a buprenorfina e a oxycodona [3]. O bloqueio do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) pode também contribuir para o efeito analgésico da metadona, embora recentemente a ocorrência desse bloqueio tenha sido negada [4]. O tramadol é um inibidor fraco da norepinefrina e da recaptação da serotonina [5] e o tapentadol é também inibidor da recaptação da norepinefrina [6]; estes fármacos

## Opióides

---

activam, assim, os sistemas inibitórios da transmissão dos estímulos dolorosos contribuindo também, por estes mecanismos, para o controlo da dor.

### **Agonistas**

A maioria dos opióides comuns são agonistas e exercem o seu efeito estimulando os receptores opióides. As diferenças na actividade e na eficácia parecem estar relacionadas com a estimulação relativa dos vários receptores opióides e as diferenças genéticas na sensibilidade dos receptores opióides.

### **Agonistas parciais**

A buprenorfina é um agonista parcial. Tem uma alta afinidade, mas baixa eficácia no receptor  $\mu$  onde exerce um efeito parcial. Tem uma actividade antagonista do receptor  $\kappa$ , cuja estimulação pode provocar disestesias.

A buprenorfina, devido a ser um agonista parcial, foi considerada como tendo um efeito de tecto, isto é, a partir de certa dose o seu efeito analgésico não aumentaria. No entanto, em humanos verificou-se um efeito de tecto em relação à depressão respiratória, mas não em relação à analgesia [7].

### **Agonistas/antagonistas**

A pentazocina têm alta afinidade para o receptor  $\mu$ , mas tem pouca eficácia a esse nível, pelo que é um agonista parcial do receptor  $\mu$ , podendo também funcionar como antagonista desse receptor [2]. A pentazocina tem também actividade parcial agonista  $\kappa$ . Actualmente, porém, não tem qualquer lugar no tratamento da dor crónica.

A buprenorfina, sendo agonista parcial do receptor  $\mu$  e antagonista do receptor  $\kappa$ , pode também ser classificada como agonista/antagonista.

## Antagonistas

Os antagonistas como a naloxona e a naltrexona são antagonistas competitivos dos receptores  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ . Um antagonista competitivo é o que actua no mesmo receptor que o agonista, impedindo-o de se ligar a esse receptor, enquanto um antagonista não competitivo actua noutra receptor contrariando aí o efeito do agonista.

Os antagonistas têm uma alta afinidade para os receptores  $\mu$ , mas não têm qualquer tipo de eficácia a esse nível. A naloxona e a naltrexona actuam central e periféricamente, mas têm perfis farmacocinéticos diferentes. A naloxona tem uma biodisponibilidade baixa por via oral, mas tem uma acção rápida por via EV, revertendo rapidamente os efeitos adversos agudos dos opióides, embora a sua acção seja curta, havendo o risco de esses efeitos se voltarem a manifestar. A naltrexona é eficaz por via oral e tem uma duração de acção longa podendo ser útil como dissuasor do abuso, na desintoxicação e em modalidades de tratamento de manutenção.

## Metabolismo dos opióides

A maioria dos opióides são rápida e prontamente absorvidos no tracto gastrointestinal após administração oral. No entanto, a biodisponibilidade do fentanilo, alfentanilo, sufentanilo e buprenorfina é muito baixa devido ao grande metabolismo de primeira passagem. Por isso, não há formulações farmacêuticas orais destes fármacos.

Os opióides, como os fármacos em geral, variam muito de pessoa para pessoa, e mesmo em momentos diferentes na mesma pessoa, nos seus efeitos analgésicos e adversos. Há factores de várias ordens a influenciar esses efeitos [8]:

- Factores fisiológicos incluindo idade, sexo, massa corporal e etnicidade;
- Factores ambientais como dieta, tabagismo, álcool e exposição a toxinas;
- Factores patológicos incluindo a funcionalidade do fígado e dos rins ou diabetes;

## Opióides

---

- Factores genéticos que isoladamente contribuem com 20 a 95% da variabilidade individual.

De todos os factores mencionados, os factores genéticos são os únicos permanentes. Um factor considerado de grande importância é o da acção dos transportadores que são geneticamente codificados.

A superfamília ABC (ATP-binding cassette) está entre as maiores, e mais ubiquamente expressa, famílias de proteínas transportadoras. Os transportadores ABC utilizam directamente a energia biológica gerada da hidrólise da ATP para transcolar opióides e os seus metabolitos contra o seu gradiente de concentração – transporte activo primário [9]. Dos transportadores ABC, a Permeabilidade-glicoproteína (P-gp) é talvez a mais importante no efluxo dos opióides. A P-gp tem uma capacidade inerente de afectar a permeabilidade das membranas biológicas. A P-gp está expressa em vários tecidos humanos e é responsável por transportar substractos de dentro das células para o espaço extracelular. No caso dos opióides, os locais mais relevantes são os que influenciam a absorção intestinal e a barreira hematoencefálica [8]. Ao nível do intestino limita a absorção e a biodisponibilidade dos opióides administrados por via oral. No SNC ao nível das células endoteliais dos capilares que formam a barreira hematoencefálica remove rapidamente o opióide que não é reabsorvido. A P-gp é codificada pelo gene ABCB1, também conhecido como MDR1 (Multidrug Resistance 1) [8]

Os opióides sofrem metabolismo de fase 1 pela via da CYP (citocromo P450), metabolismo de fase 2 por conjugação ou ambos [10]. O metabolismo de fase 1 dos opióides envolve sobretudo a CYP3A4 e a CYP2D6. A CYP3A4 metaboliza mais de 50% dos fármacos e, portanto, os opióides metabolizados por esta enzima têm um alto risco de interacção com outros fármacos. A CYP2D6 metaboliza menos fármacos e, assim, tem um risco menor de interacções. Os fármacos metabolizados por conjugação de fase 2, com pouco ou nenhum envolvimento com o sistema da CYP têm um potencial mínimo de interacção [10]. Alguns opióides são metabolizados por várias enzimas da CYP (quadro 1).

**Quadro 1. Vias metabólicas de vários opióides**

Opióide	Metabolismo	
	Fase 1	Fase 2
Morfina	Não	Glucuronidação
Codeína	CYP2D6	Não
Oxicodona	CYP3A4	Não
Metadona	CYP2D6	Não
	CYP3A4	
	CYP2B6	
	CYP2C8	
	CYP2C19	
	CYP2D6	
Tramadol	CYP2C9	Não
	CYP3A4	
	CYP2D6	
Fentanilo	CYP3A4	Não
Hidromorfona	Não	Glucuronidação

**Quadro 2. Substratos, inibidores e indutores da CYP3A4**

Substratos		Inibidores		Indutores
Alprazolam	Midazolam	Amiodarona	Nefazodona	Atrovastatina
Amiodarona	Mirtazapina	Amlodipina	Nelfinavir	Carbamazepina
Amlodipina	Nefazodona	Amprenavir	Nevirapina	Efavirenz
Aripiprazol	Nelfinavir	Atazanavir	Nicardipina	Fenitoína
Atrovastatina	Nevirapina	Bromocriptina	Nifedipina	Fenobarbital
Azitromicina	Nicardipina	Cetoconazol	Norclomipramina	Fluvastatina
Bromocriptina	Nifedipina	Cimetidina	Nortriptilina	Lopinavir
Buspirona	Oleandromicina	Ciprofloxacina	Oleandromicina	Lovastatina
Carbamazepina	Paclitaxel	Clarithromicina	Quinidina	Nevirapina
Cetoconazol	Pimozida	Clonazepam	Raloxifeno	Oxcarbazepina
Ciclofosfamida	Quinidina	Clotrimazol	Ritonavir	Pentobarbital
Citalopram	Raloxifeno	Crambola	Roxitromixina	Primidona
Clarithromicina	Reboxetina	Delavirdina	Saquinavir	Sinvastatina
Clonazepam	Risperidona	Delavirdina	Sertralina	Valproato
Digoxina	Ritonavir	Desipramina	Sinvastatina	
Diltiazem	Saquinavir	Diltiazem	Tadalafil	
Docetaxel	Sildenafil	Dissulfiram	Tamoxifeno	
Donepezil	Sinvastatina	Efavirenz	Telitromicina	
Doxorrubicina	Tadalafil	Estradiol	Tipranavir	
Estradiol	Tamoxifeno	Fenelzina	Toranja	
Etoposido	Teniposido	Fluoxetina	(bergamotina)	
Felodipina	Testosterona	Fluoxamina	Verapamil	
Flunitrazepam	Tipranavir	Haloperidol	Voriconazol	
Fluoxetina	Triazolam	Imatinib		
Gefitinib	Vaefarina	4-Ipomeanol		
Haloperidol	Valproato	Indinavir		
Ifosfamida	Venlafaxina	Irinotecan		
Indinavir	Verapamil	Itraconazol		
Itraconazol	Vimblastina	Levonorgestrel		
Ivabradina	Vindesina	Lopinavir		
Levonorgestrel	Ziprasidona	Metilprednisolona		
Lopinavir	Zolpidem	Miconazol		
Lovastatina	Zopiclona			

## Opióides

Os fármacos e outras substâncias que são substratos, indutores ou inibidores da CYP3A4 têm um potencial grande de interações com os opióides que são metabolizados por esta enzima [10] (quadro 2). Os substratos e os inibidores da CYP3A4 podem aumentar a concentração dos opióides e, assim, prolongar e intensificar os efeitos analgésicos e os efeitos indesejáveis, como a depressão respiratória. Os indutores da CYP3A4 podem reduzir a eficácia analgésica.

Embora os fármacos metabolizados pela CYP2D6 (quadro 3) sejam menos do que os metabolizados pela CYP3A4 e, portanto, o potencial de interações seja menor, é influenciada por factores genéticos que resultam numa variabilidade da actividade desta enzima [10]. Calcula-se que 5 a 10% dos caucasianos possuam variantes alélicas do gene da CYP2D6, que reduzem a depuração dos fármacos metabolizados por esta isoenzima, e entra 1 a 7% dos caucasianos têm uma variante associada a um metabolismo rápido. Noutras etnias as variações são diferentes. Nos maus metabolizadores, o efeito dos fármacos metabolizados predominantemente por essa via é deficiente no caso da codeína e do tramadol porque para serem activos têm de ser metabolizados. Pelo contrário, nos metabolizadores rápidos o seu efeito é rápido e pode haver toxicidade devido a esse facto.

**Quadro 3. Substratos, inibidores e indutores da CYP2D6**

Substratos		Inibidores		Indutores
Alprenolol	Haloperidol	Amiodarona	Quinidina	Dexametasona
Amitriptilina	Imipramina	Bupropion	Ranitidina	Rifampicina
Amoxapina	Lidocaína	Celecoxib	Ritonavir	
Anfetamina	Metoclopramida	Cimetidina	Sertralina	
Aripiprazol	Metoprolol	Citalopram	Terbinafina	
Carvedilol	Mexiletina	Clomipramina		
Clomipramina	Nortriptilina	Clorfeniramina		
Clorfeniramina	Paroxetina	Clorpromazina		
Debrisoquina	Perfenazina	Doxorrubicina		
Desipramina	Propafenona	Duloxetina		
Dextrometorfano	Propranolol	Escitalopram		
Doxepina	Risperidona	Fluoxetina		
Duloxetina	Sparteína	Haloperidol reduzido		
Eunainida	Tamoxifeno	Levomepromazina		
Fenformina	Timolol	Moclobemida		
Flecainida	Tioridazina	Paroxetina		
Fluoxetina	Venlafaxina			
Fluoxamina	Zulclopentixol			

## Excreção

A grande maioria dos opióides são excretados pelos rins. Assim, os opióides que são transformados em metabolitos farmacologicamente activos, a diminuição da função renal pode influenciar o efeito clínico global devido à sua acumulação. Um exemplo disso é a morfina com os seus 2 principais metabolitos morfina-6-glucuronido que tem efeito analgésico e morfina-3-glucuronido que não tem efeito analgésico, mas tem efeito neuroexcitatório.

Outros opióides como a metadona, o fentanilo e a buprenorfina são pouco afectados pela insuficiência renal.

Para mais detalhes ver os opióides específicos neste blog.

## Referências

1. Balch RJ, Trescot A. Extended-release morphine sulfate in treatment of severe acute and chronic pain. *J Pain Res* 2010;3:191-200.
2. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid Pharmacology. *Pain Physician* 2008;11:S133-S153.
3. Drewes AM, Jensen RD, Nielsen LM, et al. Differences between opioids: pharmacological, experimental, clinical and economical perspectives. *Br J Clin Pharmacol* 2012;75:60–78.
4. Davis MP. Methadone Does Not Block NMDA Receptors. *J Pain Symptom Manage* 2021;62:e7-e8.
5. Gibson TP, Pharmacokinetics, efficacy, and safety of analgesia with a focus on tramadol HCl. *Am J Med* 1996;101(suppl 1A):47S-53S.
6. Zannikos PN, Smit JW, Stahlberg HJ, Wenge B, Hillewaert VM, Etropolski MS. Pharmacokinetic evaluation of tapentadol extended-release tablets in healthy subjects. *J Opioid Manage* 2013;9:291-300.
7. Dahan A, Yassen A, Romberg R, Sarton E, Teppema L, Olofsen E, Danhof M. Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *Br J Anaesth* 2006;96:627-632.

8. Parchure AS, Peng YB. The Impact of Opioid Analgesics and the Pharmacogenomics of ABCB1 in Opioid Dependence and Pharmacotherapies: A Short Review. *Open Pain J* 2020;13:7–21.
9. Yang J, Reilly BG, Davis TP, Ronaldson PT. Modulation of Opioid Transport at the Blood-Brain Barrier by Altered ATP-Binding Cassette (ABC) Transporter Expression and Activity. *Pharmaceutics*. 2018;10:192.
10. Smith SS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc* 2009;84:613-624.