

TUTORIAL DE ANESTESIA DA SEMANA

FARMACOLOGIA DOS OPIÓIDES (PARTE 1)

Dr. Mahesh Trivedi, Dr. Shafee Shaikh, Dr. Carl Gwinnutt
Departamento de Anestesia, Hospital Hope, Salford, UK

*Tradução autorizada do ATOTW #64 por Dra. Maria Eduarda Dias Brinhosa e
Dra. Gabriela Nerone, Hospital Governador Celso Ramos, Brasil.
Correspondência para sba@sba.com.br*

Antes de ler o tutorial, tente responder às seguintes questões:

1. O que são opióides e qual seu mecanismo de ação?
2. Como podem ser classificados os opióides analgésicos?
3. Quais são os efeitos adversos dos opióides?
4. Qual a importância da lipossolubilidade dos opióides?
5. Qual a importância do grau de ionização dos opióides em pH plasmático para o início de ação dessas drogas?
6. O que são antagonistas opióides, quando devem ser utilizados e quais são seus efeitos colaterais?

DEFINIÇÕES

- Ópio: mistura alcalóide extraída da planta papoula – *Papaver Somniferum*.
- Opióide: qualquer composto natural, semi-sintético ou sintético que se ligue especificamente aos receptores opióides e possua propriedades similares às dos opióides endógenos.
- Opiáceo: qualquer opióide natural derivado do ópio (ex. morfina).
- Narcótico: do grego “torpor”. Termo utilizado como sinônimo de opióides, porém pode referir-se a diversas outras drogas de abuso que não pertencem à classe opióide.

MECANISMO DE AÇÃO

Os opióides atuam a nível celular ligando-se aos receptores opióides presentes em todo sistema nervoso central (SNC), especialmente no núcleo do trato solitário, área cinzenta periaquedutal, córtex cerebral, tálamo e substância gelatinosa da medula espinhal. Receptores opióides podem também estar presentes em terminações nervosas aferentes periféricas e em diversos outros órgãos. A eficácia de opióides administrados diretamente ao compartimento central é evidente, porém em caso de administração periférica em situações de pós-trauma ou estado inflamatório sua eficácia não é tão confiável.

Os receptores opióides são ligados às proteínas G inibitórias. A ativação dessa proteína desencadeia uma cascata de eventos: fechamento de canais de cálcio voltagem dependentes, redução na produção de monofosfato de adenosina cíclico (AMPs) e estímulo ao efluxo de potássio resultando em hiperpolarização celular. Assim, o efeito final é a redução da excitabilidade neuronal, resultando em redução da neurotransmissão de impulsos nociceptivos.

Agonistas opióides puros (morfina, diamorfina, petidina, fentanil) apresentam alta afinidade com os receptores opióides e elevada atividade intrínseca a nível celular. Agonistas parciais (buprenorfina, pentazocina) ao ligarem-se aos receptores opióides produzem efeito submáximo quando comparados

aos agonistas puros. Antagonistas opióides (naloxone, naltrexone) possuem afinidade com os receptores, porém nenhuma atividade intrínseca.

RECEPTORES OPIÓIDE

Desde sua identificação, diversas denominações foram utilizadas para os receptores opióides. A nomenclatura atual, aprovada pela “União Internacional de Farmacologia”, para a identificação dos receptores opióide é a seguinte:

- MOP (receptor peptídico opióide mu)
- KOP (receptor peptídico opióide kappa)
- DOP (receptor peptídico opióide delta)
- NOP (receptor peptídico FQ de nociceptinas orfanina)

O receptor sigma não preenche todos os critérios para ser considerado um receptor opióide, por isso atualmente não pertence a essa classe. Existem diversos subtipos de receptores opióides, sendo dois MOP, três KOP e dois DOP.

Opióides

Opióides naturais são encontrados em plantas (morfina) ou produzidos pelo corpo humano (opióides endógenos), onde são amplamente distribuídos por todo SNC. Esses opióides endógenos são peptídeos que apresentam diferentes potências e afinidades com cada grupo de receptores opióides. Suas ações incluem a modulação da dor e controle do sistema cardiovascular, principalmente em situações críticas. Embora a compreensão de sua farmacologia seja importante, os opióides endógenos não possuem destaque clínico. Opióides sintéticos e semi-sintéticos são amplamente utilizados na prática clínica, especialmente pela sua ação analgésica. Os peptídeos opióides endógenos e drogas derivadas de opióides mais utilizadas e sua afinidade com os diferentes tipos de receptores opióides são mostradas na tabela 1.

Tabela 1: Opióides e sua seletividade por diferentes receptores opióide

OPIÓIDE	TIPOS DE RECEPTORES			
	MOP	KOP	DOP	NOP
<i>Endógeno</i>				
Beta-endorfina	+++	+++	+++	-
Encefalina	+	-	+++	-
Dinorfina A & B	++	+++	+	+
Nociceptina/orfanina FQ	-	-	-	+++
<i>Drogas Clínicas</i>				
<i>Agonistas</i>				
Morfina	+++	+	+	-
Petidina	+++	+	+	-
Diamorfina	+++	+	+	-
Fentanil	+++	+	-	-
<i>Agonistas parciais</i>				
Buprenorfina	++	+	-	-
Pentazocina	-	++	-	-
<i>Antagonistas</i>				
Naloxone	+++	++	++	-
Naltrexone	+++	++	++	-

+ = baixa afinidade; ++ = afinidade moderada; +++ = alta afinidade; - = ausência de afinidade

CLASSIFICAÇÃO DOS OPIÓIDES

Existem diversas classificações para os opióides (tabela 2).

- Tradicional: baseada na potência analgésica.
O grupo mais potente é composto por agonistas opióides puros, enquanto o grupo intermediário é composto por agonistas parciais.

- Origem da droga: quanto à etiologia natural ou sintética.
- Funcional: quanto à ação no receptor opióide.

Tabela 2: Classificação dos opióides

Tradicional	Origem	Função
Forte	Natural	Agonista puro
Morfina	Morfina	Morfina
Petidina	Codeína	Fentanil
Fentanil	Papaverina	Alfentanil
Alfentanil	Tebaína	Remifentanil
Remifentanil		Sufentanil
Sufentanil	Semi-sintético	
	Diamorfina	Agonista parcial
Intermediário	Diidrocodeína	Buprenorfina
Buprenorfina	Buprenorfina	
Pentazocina		Agonista-antagonista
Butorfanol	Sintético	Pentazocina
Nalbufina	- Fenilpiperidinas: petidina, fentanil, alfentanil, sufentanil	Nalbufina
	- Difenilpropilaminas: metadona, dextropropoxifeno	Nalorfina
Fraco		Antagonista puro
Codeína	- Morfinas: butorfanol, levorfanol	Naloxone
	- Benzilmorfinas: pentazocina	Naltrexone

AÇÕES FARMACOLÓGICAS DOS AGONISTAS OPIÓIDES

Sistema nervoso central

- *Analgesia*: eficazes para alívio de dores leves, contínuas e sem localização específica proveniente de órgãos internos, como intestinos. Menos eficaz para dores superficiais tipo pontada. As dores neuropáticas podem ser resistentes, porém os pacientes referem discreta redução na intensidade e melhora em relação ao desconforto gerado pela dor.
- *Sedação*: dificuldade de concentração e sonolência são efeitos comuns. O alívio da dor pode ocasionar o sono. Opióides não atuam como hipnóticos.
- *Euforia e disforia*: morfina e os demais opióides geram uma sensação de bem estar (euforia). Caso não haja dor, a morfina pode causar agitação e inquietação (disforia).
- *Alucinações*: principalmente após o uso de opióides agonistas KOP, porém agonistas MOP, como a morfina, também podem desencadear alucinações.
- *Tolerância e dependência*: tolerância é a redução do efeito gerado por uma mesma dose da droga, quando repetidas doses são administradas. O mecanismo ainda não foi totalmente esclarecido, porém é provável que o processo de *down regulation* de receptores opióides ou que a redução da produção de opióides endógenos estejam envolvidos. A dependência ocorre quando após o uso prolongado de opióides a droga é suspensa abruptamente desencadeando diversos sinais físicos e psicológicos, como a agitação, irritabilidade, salivação excessiva, lacrimejamento, sudorese, câibras, vômitos e diarreia.

Sistema cardiovascular

- Discreta bradicardia pela redução do tônus simpático e efeito direto sobre o nó sinoatrial.
- Vasodilatação periférica causada pela liberação de histamina e redução do tônus simpático que pode levar à hipotensão, principalmente em caso de hipovolemia associada.

Sistema respiratório

- Depressão respiratória mediada pelos receptores MOP localizados no centro respiratório do tronco cerebral. Ocorre a diminuição na frequência respiratória e a dessensibilização dos quimiorreceptores centrais às alterações de pressão parcial de dióxido de carbono. Os quimiorreceptores periféricos mantêm sua sensibilidade à hipoxemia, porém com a administra-

ção de oxigênio suplementar pode haver piora do quadro ventilatório. O uso de opióides associados a drogas depressoras do SNC, como benzodiazepínicos e halogenados, pode agravar a depressão respiratória.

- Supressão do reflexo da tosse. Morfina e diamorfina são utilizadas no tratamento da dispnéia paroxística noturna por causarem sedação, reduzirem a pré-carga e reduzirem o drive respiratório anormal. A codeína suprime a tosse tanto quanto a morfina, porém possui menor potência analgésica.

Sistema gastrointestinal

- A ativação de receptores opióides localizados na zona quimiorreceptora de gatilho do vômito pode desencadear náuseas e vômitos.
- Aumento do tônus da musculatura lisa e redução da motilidade, resultando em retardo na absorção, aumento da pressão no sistema biliar (espasmo do esfíncter de Oddi) e constipação.

Sistema endócrino

- Inibição da secreção de ACTH, prolactina e hormônios gonadotróficos.
- Aumento na secreção de ADH.

Efeitos oftalmológicos

- A estimulação do núcleo do nervo oculomotor mediada pelos receptores MOP e KOP leva à miose.

Prurido

- Alguns opióides desencadeiam a liberação de histamina pelos mastócitos resultando em urticária, prurido, broncoespasmo e hipotensão. O prurido, que se manifesta principalmente em face, nariz e dorso, é um sintoma mediado pelo SNC e sua incidência aumenta quando opióides são administrados via intratecal. Pode-se reverter esse sintoma com a administração de antagonistas dos opióides, como o naloxone.

Rigidez muscular

- Altas doses de opióide podem ocasionar rigidez muscular generalizada, especialmente na musculatura da parede torácica o que pode interferir na ventilação.

Imunidade

- Depressão do sistema imunológico após uso prolongado de opióides.

Efeitos na gestação e neonatos

- Todos os opióides atravessam a barreira placentária e, se usados durante o parto, podem causar depressão respiratória no neonato.
- O uso crônico pela gestante pode resultar em dependência física fetal, com síndrome de abstinência grave no pós-parto imediato.
- Até o momento não foram descritos efeitos teratogênicos.

FARMACOCINÉTICA DOS AGONISTAS OPIÓIDES

Os opióides possuem diferentes propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, portanto a utilização dessas drogas deve ser individualizada. As propriedades farmacocinéticas dos opióides mais utilizados em anestesia estão descritas na tabela 3.

Tabela 3: Farmacocinética dos opióides mais utilizados clinicamente

	Morfina	Petidina	Fentanil	Alfentanil	Remifentanil
pKa	8,0	8,5	8,4	6,5	7,1
Fração não ionizada em pH 7,4	23	5	9	90	68
Grau de ligação protéica (%)	30	40	84	90	70
Meia vida de eliminação (horas)	3	4	3,5	1,6	0,06
Clearance (mL/min/kg)	15-30	8-18	0,8-1	4-9	30-40
Volume de distribuição (L/kg)	3-5	3-5	3-5	0,4-1,0	0,2-0,3
Lipossolubilidade relativa	1	28	580	90	50

Opióides são bases fracas (pKa 6,5 a 8,7). Em solução, eles se dissociam em fração ionizada e não ionizada em proporção dependente do pH do meio e do pKa do opióide. A fração não ionizada é mais difusível que a ionizada. Em meios ácidos, como o estômago, os opióides apresentam alto grau de ionização e baixa absorção. Em contrapartida, em meios básicos, como intestino delgado, ocorre predomínio da forma não ionizada dos opióides e alta absorção. Porém, muitos opióides sofrem metabolismo de primeira passagem hepática e intestinal, resultando em baixa biodisponibilidade oral. A elevada lipossolubilidade dos opióides facilita a sua disponibilidade para a biofase (sítio efetivo), assim quanto maior a lipossolubilidade, mais rápido o início de ação.

Drogas com elevada lipossolubilidade, maior fração não ionizada (baixo pKa) e baixo grau de ligação protéica apresentam maior volume de distribuição. A maioria dos opióides apresenta volume de distribuição muito acima do volume de água corporal. O breve efeito de baixas doses endovenosas de opióides de curta duração (alfentanil, fentanil, sufentanil) se deve à rápida redistribuição da droga, que leva à queda da concentração plasmática e cerebral a níveis abaixo do seu limiar de ação. Maiores doses de opióides produzem ação prolongada no organismo porque, mesmo após a redistribuição da droga, os níveis plasmáticos são mantidos acima do limiar de ação da droga e somente após o processo de metabolização e eliminação os efeitos serão reduzidos.

Os opióides são metabolizados no fígado em metabólitos ativos e inativos que são excretados na urina e bile. Alguns opióides, como a morfina, são excretados em parte pela bile, pois são glucoronídeos hidrossolúveis. A flora intestinal metaboliza esses glucoronídeos em compostos que podem ser reabsorvidos e direcionados para a circulação entero-hepática. Os opióides com alta lipossolubilidade, como o fentanil, podem então se difundir para o estômago onde o baixo pH leva ao aumento da concentração da fração iônica. Mais tarde, esse opióide pode ser reabsorvido para a circulação e haverá um segundo pico de ação.

Alguns opióides podem sofrer metabolização extra-hepática, como a morfina que também é conjugada pelos rins e o remifentanil que é metabolizado pelas esterases plasmáticas e teciduais.

O tempo de ação dos opióides é variável, porém essas variações não podem ser justificadas apenas pelo clearance e meia vida das drogas. Por exemplo, uma dose analgésica de morfina apresenta maior duração que uma dose analgésica equivalente de fentanil; todavia, a meia vida da morfina é mais curta que a do fentanil. No caso da morfina, a baixa lipossolubilidade e lenta redistribuição determinam uma ação prolongada.