

Medicamentos opioides: revisão literária de aspectos farmacológicos de relevância

Opioid drugs: literary review of pharmacological aspects of relevance

DOI:10.34119/bjhrv6n6-258

Recebimento dos originais: 20/10/2023

Aceitação para publicação: 24/11/2023

Felício de Freitas Netto

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)

Endereço: Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Ponta Grossa - PR

E-mail: feliciofnetto@gmail.com

Eduardo Rogalla Wiecheteck

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)

Endereço: Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Ponta Grossa - PR

E-mail: edu_wiecheteck@hotmail.com

Isabela Hess Justus

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)

Endereço: Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Ponta Grossa - PR

E-mail: isabelahessjustus@gmail.com

Leonardo Perreto

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)

Endereço: Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Ponta Grossa - PR

E-mail: perretol3@gmail.com

Pedro Vitor Maia Bettini Brito

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)

Endereço: Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Ponta Grossa - PR

E-mail: pedrobotini@hotmail.com

Gabriela Alves Jupen

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)

Endereço: Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Ponta Grossa - PR

E-mail: gabrielajupen@hotmail.com

Daniela Pantano Alves

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)

Endereço: Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Ponta Grossa - PR

E-mail: danipantanoa@hotmail.com

Gustavo Eduardo Fante

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)

Endereço: Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Ponta Grossa - PR

E-mail: gustavoedufante@gmail.com

Luana Martins de Oliveira

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)

Endereço: Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Ponta Grossa - PR

E-mail: luanamartinsv9@gmail.com

Rodrigo Amaral Guimarães

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)

Endereço: Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Ponta Grossa - PR

E-mail: amaralguimaraes@hotmail.com

Camilla Gelinski

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)

Endereço: Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Ponta Grossa - PR

E-mail: camillagelinski@hotmail.com

Juliana Rezende Canéppele

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)

Endereço: Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Ponta Grossa - PR

E-mail: julianaknpl@gmail.com

Felipe Paes Gomes da Silva

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)

Endereço: Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Ponta Grossa - PR

E-mail: paes.silva@pucpr.edu.br

Ana Flávia de Souza Lino

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)

Endereço: Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Ponta Grossa - PR

E-mail: ana_flavia_sl@hotmail.com

Vivian Missima Jecohti

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)

Endereço: Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Ponta Grossa - PR

E-mail: vi.missima@gmail.com

Jorge Antônio Matkovski

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)

Endereço: Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Ponta Grossa - PR

E-mail: jorgematk@gmail.com

Tatiana Menezes Garcia Cordeiro

Mestre em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)

Endereço: Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Ponta Grossa - PR

E-mail: tatimenezes@hotmail.com

Fabiana Postiglione Mansani

Doutora em Ciências Bioquímicas

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)

Endereço: Avenida General Carlos Cavalcanti, 4748, Ponta Grossa - PR

E-mail: fpmansani@gmail.com

RESUMO

A dor é que uma percepção empírica sensorial nociceptiva, de conotação afetiva e desagradável, oposta ao prazer. O fenômeno da dor é resultado da ativação dos receptores nociceptivos, os quais captam estímulos nocivos ao organismo via SNC, o qual proporciona a detecção e sinalização do dano tecidual, exteriorizado como sensação dolorosa. Os receptores opioides são acoplados à proteína G na membrana celular, de tal forma que quando os mesmos sofrem estímulo farmacológico específico, ocorre inibição da enzima adenilato ciclase, com consequente queda da concentração intracelular de monofosfato cíclico de adenosina.

Palavras-chave: dor, opioides, farmacologia.

ABSTRACT

Pain is that a nociceptive empirical sensory perception, of affective and unpleasant connotation, opposite to pleasure. The pain phenomenon is a result of the activation of nociceptive receptors, which capture stimuli that are harmful to the body via the CNS, which provides the detection and signaling of tissue damage, exteriorized as a painful sensation. Opioid receptors are coupled to protein G in the cell membrane, such that when they undergo a specific pharmacological stimulus, inhibition of the enzyme adenylate cyclase occurs, with a consequent drop in the intracellular concentration of cyclic adenosine monophosphate.

Keywords: pain, opioids, pharmacology.

1 INTRODUÇÃO

A *dor* nada mais é que uma percepção empírica sensorial nociceptiva, de conotação afetiva e desagradável, oposta ao prazer. Baseando-se em algumas características, a dor pode ser classificada em:

- *Aguda (via neoespinotalâmica)*: fenômeno nociceptivo de curta duração, que persiste pelo período do dano tecidual, representando uma reação fisiológica local do organismo;
- *Crônica (via paleoespinotalâmica)*: caracteriza-se pela persistência algica difusa por um período de semanas, meses e até anos. A dor crônica é comum em doenças reumatológicas, oncológicas e neurológicas.

O fenômeno da dor é resultado da ativação dos receptores *nociceptivos*, os quais captam estímulos nocivos ao organismo via SNC, o qual proporciona a detecção e sinalização do dano tecidual, exteriorizado como *sensação dolorosa*. Mas, como mencionado acima, a dor pode ser aguda ou crônica, sendo assim, existem duas vias condutoras distintas. A *via rápida* é a responsável pela condução do estímulo algico agudo (localizado), já a via lenta conduz a sensação dolorosa crônica (disseminada). (LONGUI, 2007)

Apesar da existência de duas vias diferentes, o princípio de ambas é semelhante, isto é, a partir de um dano tissular (térmico, mecânico, abrasivo), há liberação de mediadores inflamatórios, os quais ativam os nociceptores a partir da despolarização de seu plasmalema. Após a “primeira despolarização”, há a liberação da *calcitonina* e *substância P*, as quais fazem a vasodilatação e favorecem a degranulação mastocitária.

Essas substâncias são seguidas pela *bradicinina*, *histamina* e *serotonina* (“*algicas*”) e *prostaglandinas (PG)* “*hiperalgicas*”, sendo que essas intensificam o processo doloroso iniciado por aquelas, isto é, as PG não promovem a dor de forma direta. Desse modo, esses mediadores inflamatórios têm o objetivo de diminuir o limiar da dor, para que o organismo perceba esse alerta o mais precocemente possível. (LONGUI, 2007)

A *inflamação*, por sua vez, também representa um mecanismo de alerta do organismo, ou seja, é a resposta gerada perante agentes invasores, os quais são reconhecidos como “*estranhos*” e, para combatê-los, o corpo se vale de suas funções imunológicas (linfonodos) e de mediadores inflamatórios, como aqueles citados acima. A fisiopatologia da inflamação se inicia com os mesmos agentes químicos algicos (histamina, serotonina, bradicinina, PG), de tal maneira que a diferença entre essas duas entidades está no *reconhecimento do invasor*. Para isso, na inflamação, a ação do sistema imune é imperiosa, mesmo porque ela potencializa a

vasodilatação, aumenta a permeabilidade da membrana celular, aumenta o fluxo sanguíneo; na tentativa de expulsar o antígeno. (AREND, *et al*, 2005)

A palavra *ópio*, em português, refere-se ao *opium*, uma palavra latina oriunda do grego *opion* que significa “papoula”. Um *opioide*, então – sabendo-se que o sufixo “-oide” significa “semelhante à” – faz referência a alguma substância similar ao ópio. Os opiáceos, dessa forma, são os produtos naturais derivados da papoula, enquanto os opioides representam todas as moléculas sintéticas ou naturais que tenham ações analgésicas em receptores específicos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão literária realizado a partir da coleta de dados de materiais relevantes na área da farmacologia clínica. As bases de dados utilizadas foram PubMed e BVS.

3 DISCUSSÃO

Desde a década de 1940, estudos tentam provar a existência e as propriedades do sistema chave-fechadura (fármaco-receptor). Pesquisadores, observando o comportamento em ratos, encontraram que uma mesma droga poderia gerar a analgesia ou antagonizá-la, dependendo da dose administrada. Dessa maneira, três receptores foram identificados, os quais são nomeados com letras do alfabeto grego, referentes à letra inicial do nome das substâncias estimuladoras dos mesmos.

Nessa perspectiva, o *receptor mu* (μ) é agonizado pela morfina e antagonizado pela naloxona; o *receptor kappa* (κ) teve como sua primeira droga agonista, a cetociclazocina, ao passo que o antagonista opioide desse receptor é a substância utilizada em pesquisas científicas chamada de nor-binaltorfimina. Por fim, o *receptor sigma* (σ) foi assim denominado, pois seu agonista é conhecido como SKF 10047.

Já na década de 70, o biólogo britânico Kosterlitz complementou os estudos anteriores ao descobrir o terceiro receptor opioide: o receptor delta (δ); que tem na deltorfina (encefalina) o principal agonismo, embora o mesmo seja de baixa seletividade e alta afinidade. O antagonismo desse receptor, por sua vez, é fornecido pelo naltrindol, um derivado da naltrexona.

A partir das informações expostas anteriormente, verifica-se a riqueza deste estudo, no qual se comprovou que derivados de uma mesma molécula podem apresentar comportamentos agonistas e antagonistas: constatou-se que outro derivado da naltrexona, o SIOM, exerce potente efeito agonista sobre δ .

Tabela 1. Receptores opioides e suas funções.

RECEPTOR OPIOIDE	FUNÇÕES
Receptor δ	Analgesia (principalmente); Modulação de funções cognitivas e de dependência física.
Receptor κ	Nociceção; Termorregulação; Controle de diurese; Secreção neuroendócrina;
Receptor μ	Nociceção; Diminuição da frequência respiratória; Interrompe a motilidade do TGI.

Fonte: MARTINS *et al.* Receptores opioides até o contexto atual. Rev Dor. São Paulo, 2012.

Dessa maneira, o “acionamento” desses receptores irá provocar grande analgesia a nível central, com possibilidade de outras respostas, como pode ser visto na Tabela 1. Prosseguindo-se no estudo dos analgésicos opioides, é válido que se saiba da existência de subtipos dos seus receptores, os quais são identificados pela colocação de subscritos numéricos à direita da referida letra grega.

Sendo assim, são dois os subtipos “mu”: o μ_1 tem um sítio de ligação sensível ao antagonista irreversível naloxonazina; e o μ_2 é dotado de maior seletividade pela atividade agonista da morfina. Os receptores “delta” também são caracterizados por duas variáveis: a δ_1 é a região na qual o naltrindol antagonizou os efeitos da deltanorfina, enquanto a δ_2 é o local de bloqueio da ação da encefalina DPDPE pelo uso de outra modalidade de encefalina, a DALCE. (MARTINS, *et al.*, 2012)

Os dois primeiros receptores “kappa” foram descobertos depois da realização de experimentos com cetociclazocina radiomarcada, nos quais se pôde concluir que o subtipo κ_1 é o local sensível à determinada radiomarcagem (U50, 488H), de tal forma que κ_2 foi definido como um dímero de κ_1 . O terceiro e último subtipo desse receptor (κ_3) representa a região, na qual “kappa” determina uma ação antagonista à morfina a partir do uso de naloxona benzoil-hidrazona.

Os receptores opioides são acoplados à proteína G na membrana celular, de tal forma que quando os mesmos sofrem estímulo farmacológico específico, ocorre inibição da enzima adenilato ciclase, com conseqüente queda da concentração intracelular de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC). Portanto, a função da proteína G é de um segundo mensageiro com característica inibitória. (PROLUNGATTI, *et al.*, 2014)

Dessa forma, após a redução do AMPC, os canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem são fechados nas terminações pré-sinápticas. O efeito disso é a diminuição da quantidade de neurotransmissores excitatórios liberados na fenda neuronal, tais quais acetilcolina,

noradrenalina, serotonina e substância algogênica P. Por outro lado, os canais de K^+ , nesses locais, continuam abertos, ou seja, permitem a ocorrência da fase de hiperpolarização do mesmo neurônio. Conclui-se, então, que o resultado de todos esses mecanismos é o *bloqueio parcial da transmissão do estímulo doloroso*.

A proteína G é composta por três subunidades (α , β e γ), com destaque às duas primeiras no âmbito dos analgésicos opioides. A ação da proteína G_α é inibitória e diminui os níveis de AMPc, como mencionado acima, a partir do controle da hidrólise do GTP (guanosina trifosfato ativa) em GDP (guanosina difosfato inativa), proporcionando a ação analgésica exposta anteriormente. Feito isso, o segundo mensageiro age novamente, com o intuito de unir suas subunidades, como em um ciclo reversível, no qual um agonista exerce sua atividade, de tal maneira que quando ele perde sua eficácia, outro possa “entrar” no seu lugar, a fim de tornar o efeito analgésico, o mais duradouro possível. (PEREIRA, *et al*, 2007)

A *dor nociceptiva* é gerada mediante uma lesão tecidual, a qual acarreta liberação de mediadores inflamatórios álgicos e hiperálgicos (histamina, serotonina, substância P, prostaglandinas), os quais promovem a flogose local. Desse modo, esse padrão álgico pode ser tratado com analgésicos não opioides e/ou AINEs.

As lesões neuronais podem ser primárias ou secundárias às teciduais. Elas, por sua vez, são definidas como “degenerações dos nervos periféricos”, com posterior sensibilização medular à passagem de estímulos, como a dor. Dessa maneira, o bloqueio dessa transmissão é fundamental para o tratamento do padrão doloroso neuropático, o qual não pode ser feito com AINEs, devendo-se recorrer – então – aos analgésicos opioides. (DUARTE, 2005)

Os principais agonistas naturais são morfina (Dimorf®), codeína (Tylex® se associada ao paracetamol), papaverina (Atroveran®) e a paramorfina (ou tebaína). A tebaína, no que lhe diz respeito, é uma substância presente no ópio, cuja função primordial é ser a base extrativa para a síntese da naloxona, uma antagonista dos receptores “mu”.

A *morfina* é a droga mais prescrita dentre os agonistas naturais, exigindo – portanto – conhecimento suficiente de sua farmacocinética. Ela pode ser administrada por via oral, parenteral, intradérmica, intratecal, intramuscular, ressaltando-se que a principal desvantagem daquela via, em comparação com as outras, é a redução da biodisponibilidade do fármaco secundária ao metabolismo de primeira passagem. Dessa maneira, a distribuição da morfina pelo organismo obedece a uma sequência de vascularização.

Após ligação às proteínas plasmáticas, tais quais albumina e $\alpha 1$ -glicoproteína ácida, o medicamento é distribuído, de início, pelos tecidos mais vascularizados, como pulmões, coração e rins, ao passo que – posteriormente – é carregado para os locais com menor irrigação

sanguínea, a exemplo das cartilagens. Ao longo de seu caminho pelo corpo, o fármaco pode se acumular nas porções tissulares altamente supridas pelas redes arteriais, como os músculos e gordura, acarretando um pico de concentração plasmática, mesmo passadas horas de sua ingestão. Outra informação interessante acerca da morfina tange a ela ser um opioide ionizado, ou seja, possui dificuldade em atravessar a BHE.

A heroína, uma agonista semissintética, já é uma substância ativa *per se*. Entretanto, ela pode sofrer a ação das esterases hepáticas, as quais a transformam em morfina que, por sua vez, é conjugada via metabolismo de fase II e origina dois metabólitos: morfina-3-glicuronídeo (inativo) e morfina-6-glicuronídeo (ativo). Além disso, a desmetilação de outro medicamento – a codeína – pela via do citocromo P450, também é capaz de sintetizar a morfina. Por essa linha de raciocínio, é possível concluir que se deve ter cautela quanto à administração dessa droga nos pacientes com disfunções hepática e/ou renal.

A liberação farmacológica do principal agonista opioide natural pode ser dada por duas modalidades. A morfina de *liberação imediata* se caracteriza por rápida e elevada absorção, tornando seus picos plasmáticos extremamente altos, o que pode impedir a ação completa e eficaz das enzimas responsáveis pelo seu metabolismo, atingindo-se um *steady state* em 24 horas. (MARTINS, *et al*, 2012)

A alternativa à essa modalidade é a morfina de *liberação lenta*. Em decorrência de sua formulação baseada em polímeros hidrofóbico e hidrofílico, a característica de dupla polaridade (apolar e polar) do medicamento permite que o mesmo seja liberado de forma assegurada pelo organismo, atingindo-se um *steady state* dentro de 48 a 72 horas. Por conseguinte, conclui-se que aquela modalidade de liberação é a mais vulnerável ao desencadeamento de toxicidade ao paciente, a se citar depressão cardiorrespiratória e obstipação.

Comparados aos agonistas naturais, os opioides semissintéticos não possuem muita utilidade clínica. No que se refere à sua produção, eles são sintetizados a partir de substâncias naturais derivadas da papoula que, posteriormente, passam por transformações laboratoriais. Os principais representantes deste grupo farmacológico são heroína, hidrocodona, oximorfona, hidromorfona e oxicodona.

Juntamente com a morfina, fentanil, metadona e oxicodona, a *hidromorfona* é considerada um forte analgésico opioide, sendo que até o momento, na literatura científica, não existem resultados que demonstrem – claramente – a superioridade desse fármaco em comparação com a metadona (medicamento alternativo aos casos refratários à morfina). Sendo assim, de acordo com os mais recentes protocolos clínicos de dor crônica, a recomendação

terapêutica da hidromorfona é limitada, devido à ausência de vantagens perante drogas tidas como de “primeira escolha”, tais quais morfina e metadona.

O mecanismo de ação do fármaco em questão consiste em agonismo preferencial aos receptores μ e, secundariamente, aos receptores δ , de tal forma que como resultado, tem-se uma analgesia profunda espinal e supra espinal do sistema nervoso central ao inibir a liberação de mediadores químicos do estímulo doloroso. (KRAYCHETE, SIQUEIRA, GARCIA, 2013)

A *oxicodona*, como já mencionado, é um agonista opioide com forte afinidade pelos receptores μ , promovendo – então – intensa analgesia, podendo ser utilizada para o tratamento de dores neuropáticas, embora não ofereça vantagens sobre a morfina ou metadona. Por outro lado, uma recente meta-análise não recomenda sua administração a pacientes com dores oncológicas, pelo mesmo motivo da restrição ao uso da hidromorfona citado acima.

Os agonistas opioides sintéticos, assim como todos os outros agonistas estudados até o momento, têm nos receptores μ , seu alvo terapêutico, para que assim possam propiciar o efeito analgésico desejado, lembrando que estimular esse receptor pode, também, acarretar outras consequências, como diminuição da motilidade do TGI e da frequência respiratória. Os representantes deste grupo são meperidina, tramadol, metadona, fentanil, propoxifeno, levorfanol, LAAM (levo- α -acetilmetadol), dentre outros. (COSTA, NAPOLI, 2022)

A *meperidina* foi o primeiro opioide sintético a ser descoberto. Essa droga é considerada um analgésico forte, similar à morfina, com potência 10 vezes inferior a essa, capaz de penetrar pela barreira placentária com risco de teratogenicidade, sendo que, no Brasil, só é vendida sob a formulação injetável.

O mecanismo de ação da meperidina se baseia no agonismo aos receptores μ e κ , podendo ter ação analgésica, anestésica e espasmolítica, com efeito terapêutico persistente por 3 horas após sua administração, de tal modo que sua indicação ideal seria ao manejo das crises algicas agudas. Após metabolizada pelo organismo, geram-se metabólitos tóxicos (normeperidina) ao fígado e ao sistema nervoso central, inferindo-se que seu uso crônico pode induzir tolerância e dependência farmacológicas caracterizadas por mioclonias, delírios, agitação psicomotora e convulsões. (SILVA, *et al*, 2022)

Dessa forma, a meperidina tem uso quase que exclusivamente hospitalar e, sempre que possível, deve ser substituída por outros opioides fortes, como a morfina, fentanil ou metadona. Para finalizar, é válido relatar sobre a existência de um congênere desse fármaco, o qual possui efeitos terapêuticos distintos a esse. A *loperamida* (Imosec®), como é chamado, sofreu modificações em sua estrutura, tornando a passagem pela BHE não mais possível; assim, sua

ação é baseada na capacidade antidiarreica, com duração de 7 a 14 horas, secundária à redução da motilidade do TGI.

Outro opioide sintético digno de nota é a *metadona*. Esse fármaco se caracteriza por tempo de meia-vida variável entre 15 e 40 horas e elevada potência analgésica (cerca de 5 vezes superior à da morfina). Nesse entender, ambos os fármacos são considerados semelhantes em termos de eficácia no tratamento da dor oncológica e nos efeitos colaterais. Por outro lado, o início de ação lento da metadona (6 a 8 horas) produz menos náuseas, constipação, sedação, além de menor risco de dependência e efeito euforizante. (SILVA, *et al*, 2022)

Dessa maneira, a prescrição da metadona é sugerida às crises dolorosas crônicas, principalmente de padrão neuropático, não responsivas à morfina, ressaltando-se seu mecanismo de ação adicional: o antagonismo aos receptores NMDA das vias glutamatérgicas. O glutamato, no que lhe diz respeito, é um neurotransmissor excitatório do SNC, ou seja, seu bloqueio é responsável pela diminuição de possíveis estímulos dolorosos, parecendo atuar – também – na inibição da receptação da serotonina e noradrenalina. Para finalizar o estudo da metadona, cita-se seu congênere *propoxifeno*, o qual pode ser associado ao AAS, compondo o fármaco Doloxene-A®, indicado para o tratamento de dores leves ou moderadas, isoladas ou acompanhadas por elevação da temperatura sistêmica. (BATLOUNI, 2010)

O *citrato de fentanila* (Fentanil®) é um medicamento comum na prática clínica, sendo, pois, considerado um adjuvante anestésico, com rápido início de ação (em torno de 1 minuto), tempo de duração variável entre 30 e 60 minutos e potência analgésica 100 vezes superior à da morfina. Além da administração endovenosa, o citrato de fentanila pode ser formulado para agir pela via transdérmica (Durogesic® D-Trans), a partir do uso de um adesivo feito de polietileno composto por três camadas, dentre as quais a do meio contém o fármaco propriamente dito. (COSTA, NAPOLI, 2022)

Os efeitos adversos mais comumente observados nos pacientes após a infusão contínua desse fármaco são miose, hipotensão, depressão respiratória, náuseas, vômitos e rigidez muscular da parede torácica. Por essa linha de raciocínio, é interessante entender que todos os agonistas dos receptores “mu” podem causar depressão cardiorrespiratória, porém a mesma é mais comum à administração da morfina, tanto é que o Fentanil® é a droga de escolha nos indivíduos politraumatizados, em virtude de sua menor chance em gerar instabilidade hemodinâmica. (COSTA, NAPOLI, 2022)

Os fármacos congêneres da família do citrato de fentanila são *alfentanila*, *sulfentanila* e *remifentanila*, os quais possuem – praticamente – as mesmas características do medicamento-matriz, a exceção de algumas modificações em suas estruturas químicas. Uma condição

interessante se restringe à remifentanila, a qual possui um tempo de meia-vida de apenas 3 minutos, devido à rápida ação das colinesterases plasmáticas que a degradam logo após sua administração. Por esse motivo, deve-se optar pela infusão contínua e vagarosa desse congêneres em pós-operatórios não dolorosos, mesmo porque após a retirada da droga, o efeito anestésico é rapidamente cessado. (BATLOUNI, 2010)

O último agonista opioide sintético a ser estudado é o *tramadol* (Tramal®), um medicamento com fraca potência analgésica devido à baixa afinidade pelo receptor μ , de tal forma que quando comparado à morfina, o tramadol tem a décima parte de seu efeito. Sendo assim, a fim de que esse *déficit* seja suprido, ele precisa de um mecanismo terapêutico adicional, o qual é proporcionado pela *inibição da recaptação de norepinefrina e serotonina*, fazendo com que haja maior disponibilidade desses neurotransmissores inibitórios, o que tende a aumentar o limiar da percepção algica.

Por conseguinte, a indicação desse fármaco é feita aos pacientes portadores de crises dolorosas nociceptivas leve a moderadas, enfatizando-se seu efeito analgésico de até 6 horas e as possíveis reações adversas, tais quais êmeses, vertigem, inapetência, astenia, depressão cardiorrespiratória no recém-nato quando administrado a gestantes em trabalho de parto.

Os fármacos agonistas-antagonistas atuam de formas opostas em receptores opioides diferentes. A principal droga deste grupo é a *nalbufina*, podendo-se citar também: pentazocina e butorfanol. Em decorrência do agonismo desse fármaco aos receptores κ , ele pode ser indicado no intuito de gerar analgesia; o antagonismo ao μ , por sua vez, tem a vantagem de não ocasionar depressão cardiorrespiratória, como pode acontecer após o uso da morfina. (KRAYCHETE, SIQUEIRA, GARCIA, 2013)

Já foi visto que alguns fármacos agonistas podem precipitar reações colaterais indesejadas, tais quais depressão cardiorrespiratória, constipação intestinal, convulsões, dentre outras. Para a reversão dessas situações, existem os antagonistas dos receptores opioides, os quais não são dotados de muitos efeitos farmacológicos, a não ser que um respectivo agonista tenha sido, previamente, administrado. Os antagonistas dos receptores opioides podem ser divididos naqueles com capacidade de reverter os sintomas a nível central (naloxona, naltrindol, nalorfina) e nos que possuem predileção por antagonizar o estado antidiarreico (metilnaltrexona, alvimopan).

A *naloxona* é o antagonista opioide mais utilizado para o tratamento da superdose dos agonistas dessa mesma classe. Essa droga é capaz de reverter alguns efeitos dos analgésicos estimuladores dos receptores “mu”, de tal forma que pode elevar a frequência respiratória, a

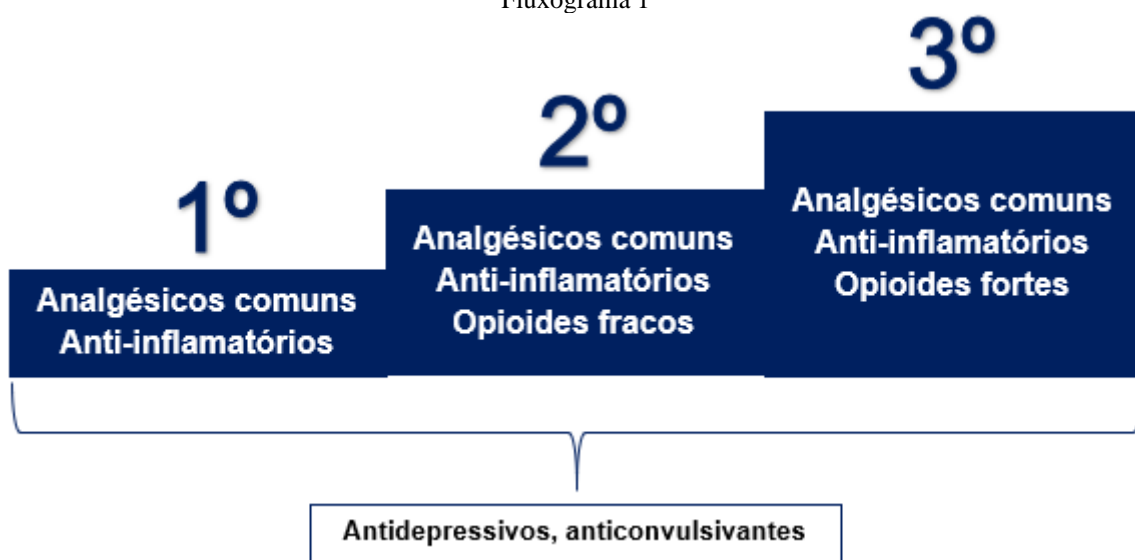
pressão arterial e antagonizar a sedação do paciente, passados um ou dois minutos de sua infusão.

Portanto, a naloxona pode ser utilizada em indivíduos dependentes de analgésicos opioides ou que estejam sofrendo com alguma colateralidade desses medicamentos, salientando-se que pequenas doses daquela droga já são suficientes para precipitar uma crise de abstinência em um paciente dependente, em até uma hora após a administração (tempo de meia-vida do fármaco); por isso, cautela quanto à dosagem e velocidade de infusão. No que tange à metilnaltrexona (Relistor®), deve-se saber que a mesma pode ser utilizada para a reversão da obstipação intestinal causada pelos agonistas opioides.

No que se refere à dor nociceptiva ou mista, o Ministério da Saúde preconiza três degraus de opções terapêuticas. O primeiro consiste no uso dos analgésicos não opioides (comuns), como dipirona ou paracetamol, e anti-inflamatórios não esteroidais. Se o paciente se mostrar refratário, deve-se recorrer ao segundo degrau, o qual amplia o arsenal farmacológico para a associação com os analgésicos opioides fracos (tramadol, codeína).

O terceiro e último degrau, por sua vez, caracteriza-se pela possibilidade de associação entre analgésicos comuns, AINEs e os opioides fortes, a se citar morfina, metadona, oxicodona. É válido ressaltar, ainda, que todos os degraus até aqui mencionados podem receber a adjuvância de antidepressivos tricíclicos, relaxantes musculares, anticonvulsivantes.

Fluxograma 1



Fonte: Elaborado pelo autor.

Tendo-se explicado a respeito das dores nociceptivas (ou mistas), restringe-se o pensamento, a partir de agora, às dores neuropáticas. A primeira escolha medicamentosa, nesse

caso, são os antidepressivos tricíclicos (amitriptina, nortriptilina); porém, nos casos de refratariedade, deve-se optar pela associação entre essa classe farmacológica e os antiepiléticos tradicionais, como a gabapentina ou pregabalina. Na persistência da percepção do estímulo doloroso, há a possibilidade de concomitância aos opioides fortes.

Fluxograma 2



Fonte: Elaborado pelo autor.

REFERÊNCIAS

1. Longui CA. Corticoterapia: minimizando efeitos colaterais. *J Pediatr*, 2007; 83(5):163-71.
2. Arend EE, Fischer GB, Mocelin H, Medeiros L. Inhaled corticosteroids: effects on growth and adrenal suppression. *J Bras Pneumol*, 2005; 31(4):341-9.
3. Pereira ALC, Bolzani FCB, Stefani M, Charlin R. Uso sistêmico de corticosteroides: revisão de literatura. *Med Cutan Iber Lat Am*, 2007; 35(1):35-50.
4. Duarte DF. Opium and Opioids: a brief history. *Rev Bras Anesthesiol*, 2005; 55(1):135-146.
5. Martins RT, Almeida DB, Monteiro FM, Kowacs PA, Ramina R. Receptores opioides até o contexto atual. *Rev Dor*, 2012; 13(1):75-9.
6. Kraychete DC, Siqueira JT, Garcia JB. Recomendações para uso de opioides no Brasil: parte I. *Rev Dor*, 2013; 14(4):295-300.
7. Prolungatti CN, Garcia RC, Cintra SM, Análio RI, Pires OC. O uso de fármacos analgésicos e anti-inflamatórios prévio ao atendimento em pronto socorro infantil. *Rev Dor*, 2014; 15(2):96-9.
8. Batlouni M. Anti-inflamatórios não esteroides: efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. *Arq Bras Cardiol*, 2010; 94(4):522-9.
9. Silva, M. M. da, Filho, J. R. S. B., Nunes, M. da S., & Corrêa, L. H. de S. (2022). Erros de prescrição de medicamentos no âmbito hospitalar dos analgésicos opioides: revisão sistêmica / Medication prescription errors in the hospital setting in opioid analgesics: systemic review. *Brazilian Journal of Health Review*, 5(3), 8472–8487.
10. Costa, A. N. E., & Napoli, A. E. R. (2022). Revisão bibliográfica da abordagem do tratamento da dor crônica não oncológica, com base na escada analgésica da organização mundial de saúde: Bibliographic review of the non-cancer chronic pain treatment approach, based on the world health organization analgesic ladder. *Brazilian Journal of Health Review*, 5(4), 14365–14381.