

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA  
DE MISERICÓRDIA DE VITÓRIA – EMESCAM

RICARDO BALIANA ZAMPROGNO

PAULA SANTOS NOVAES

THIAGO RAMPAZZO PANCINI

**OS OPIÓIDES E SUAS APLICAÇÕES NA ANALGESIA DO  
PARTO VAGINAL, DOR CRÔNICA E DOR PÓS-OPERATÓRIA:  
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

VITÓRIA – ES

2008

**BIBLIOTECA - EMESCAM**

RICARDO BALIANA ZAMPROGNO

PAULA SANTOS NOVAES

THIAGO RAMPAZZO PANCINI

**OS OPIÓIDES E SUAS APLICAÇÕES NA ANALGESIA DO  
PARTO VAGINAL, DOR CRÔNICA E DOR PÓS-OPERATÓRIA:  
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso de medicina da  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória - EMESCAM.

Orientador: Prof. Dr. Afonso Marcos Vescovi

VITÓRIA – ES

2008

# OS OPIÓIDES E SUAS APLICAÇÕES NA ANALGESIA DO PARTO VAGINAL, DOR CRÔNICA E DOR PÓS-OPERATÓRIA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA


Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 04 de Dezembro de 2008

COMISSÃO EXAMINADORA

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Afonso Marcos Vescovi  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Orientador  
  
\_\_\_\_\_  
Dr. André Carnevali Silva  
Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Caio Duarte Neto  
Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

\_\_\_\_\_  
Prof. Joelmar Cesar de Almeida  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM

Nota Conferida: 9,73

# OS OPIÓIDES E SUAS APLICAÇÕES NA ANALGESIA DO PARTO VAGINAL, DOR CRÔNICA E DOR PÓS-OPERATÓRIA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Novaes, PS; Pancini, TR; Vescovi, AM; Zamoprognno, RB

## RESUMO

O efeito analgésico dos opióides se dá quando os mesmos atuam sobre um ou mais receptores opióides no sistema nervoso central (SNC). Existe descrição de vários receptores opióides: mu ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ), delta ( $\delta$ ), sigma ( $\sigma$ ), épsilon ( $\epsilon$ ) e orl 1, inclusive com descrição de subtipos de receptores  $\mu$  ( $\mu_1$ ,  $\mu_2$  e  $\mu_3$ ) e  $\kappa$ .

Os opióides endógenos modulam a transmissão dolorosa através de um sistema antinoceptivo, composto por quatro famílias de opióides peptídeos: as encefalinas derivadas da proencefalina; a  $\beta$ -endorfina, derivada do opiomelanocortina; a dinorfina, originada da prodinorfina; o ORL 1 (*opioid receptor like*), com atuação de um peptídeo denominado de orfamina ou nociceptina, derivado da pró-nociceptina.

Estes receptores opióides, ligados à proteína G, estão presentes nos tecidos, como na musculatura lisa, no sistema nervoso periférico (SNP) e em diversas áreas do SNC (corno posterior da substância cinzenta da medula espinhal, substância cinzenta da formação reticular do tronco encefálico, núcleo caudado, amígdala) que modulam as atividades sensitivas, motoras e psíquicas. Os efeitos farmacológicos dos opióides dependem das características dos receptores em que se ligam.

Os principais agentes específicos disponíveis são: Codeína, Propoxifeno, Tramadol, Morfina, Petidina(Meperidina), Metadona, Fentanil, Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil, Nalbufina e Naloxona.



O alívio da dor no trabalho de parto tem recebido atenção constante visando ao bem-estar materno, diminuindo o estresse causado pela dor e reduzindo as conseqüências deste sobre o concepto. Inúmeras técnicas podem ser utilizadas para analgesia do parto.

Quanto à dor oncológica, os opióides são amplamente utilizados, especialmente quando a expectativa de vida dos doentes é limitada. Ainda existem controvérsias a respeito de seu uso em condições de dor crônica não decorrente ou não associada ao câncer. A possibilidade de dependência física e/ou psíquica e do uso desses agentes farmacológicos com outras finalidades, que não o tratamento da dor, resultam no estabelecimento de regras que regulamentam e dificultam sua distribuição e prescrição e criam estigmas infundados sobre seu uso. Novos estudos demonstram que a dependência psíquica causada pelos opióides em doentes que os utilizam para tratar a dor é rara.

O tratamento da dor durante o período pós-operatório ainda é inadequado em muitas instituições de saúde. Os opióides possuem variabilidade farmacodinâmica e farmacocinética associado à diversidade de técnicas de utilização que os tornam ferramentas úteis nesse caso.

**QUADROS E TABELAS**

Quadro 1	<u>43</u>
Tabela 1	<u>30</u>
Tabela 2	<u>57</u>
Tabela 3	<u>60</u>

## SUMÁRIO

1 Introdução	7
2 Material e Métodos	22
3 Propriedades dos receptores opióides e opióides endógenos	23
4 Classificação dos Opióides	26
5 Principais agentes Específicos Disponíveis	28
5.1 Codeína	28
5.2 Propoxifeno	28
5.3 Tramadol	29
5.4 Morfina	29
5.5 Petidina (Meperidina)	31
5.6 Metadona	31
5.7 Fentanil	33
5.8 Alfentanil	35
5.9 Sufentanil	36
5.10 Remifentanil	37
5.11 Nalbufina	42
5.12 Naloxona	42
6 Utilização dos Opióides na Analgesia do Parto Vaginal	44
7 Aplicação dos Opióides na Dor Crônica	51
8 Administração dos Opióides na Dor Pós-Operatória	58
9 Conclusões	64
10 Referências Bibliográficas	66

## 1 INTRODUÇÃO

A nomenclatura deste grupo de medicamentos se alterou com o decorrer dos anos. Já foram denominados narcóticos, termo considerado impróprio por incluir outras substâncias que provocam sono <sup>1,2</sup>. Também já foram denominados opiáceos, de início uma designação genérica, e depois restrita aos derivados naturais do ópio <sup>1</sup>. O termo opióide que inicialmente era utilizado para designar as drogas com ação semelhante à da morfina, porém com estrutura química diferente, evoluiu e passou a incluir todas as substâncias naturais, semi-sintéticas ou sintéticas que reagem com os receptores opióides, quer como agonistas quer como antagonistas <sup>3</sup>.

O receptor possui um conceito fundamental em farmacologia moderna, pois trata-se de uma macromolécula específica no tecido alvo que se liga à droga, resultando desta ligação sua atividade biológica. Quando uma droga desencadeia esta reação é chamada de agonista; se a interação não desencadeia nenhum efeito, mas impede o acesso de qualquer agonista, a substância é chamada de antagonista. O antagonista é um composto suficientemente semelhante em sua estrutura ao agonista para conseguir combinação com o sítio reconhecedor, mas sem capacidade para conseguir a mudança conformacional que produz o efeito biológico <sup>1</sup>.

É importante observar que os receptores estão sujeitos a controles homeostáticos. A estimulação contínua de um receptor por um agonista resulta em um estado de dessensibilização (também conhecido como refratariedade). Neste estado, o efeito obtido por exposição subsequente da mesma concentração de droga é menor. Diversos mecanismos podem ser responsáveis por este fenômeno, tais como, alteração do receptor, sua destruição, realocização na célula. De forma inversa, um estado de hiperreatividade, supersensibilidade do receptor ao agonista é freqüentemente observado após redução da estimulação crônica (administração prolongada de antagonista, por exemplo) <sup>1</sup>.



O ópio, denominação de origem grega que significa suco, é extraído da papoula, nome popular do *Papaver somniferum*, uma das muitas espécies da família das Papaveráceas. O *Papaver somniferum* provavelmente evoluiu de uma espécie silvestre nativa da Ásia Menor, ou de uma espécie denominada *Papaver setegirum*, que crescia nas terras em torno do Mediterrâneo <sup>4</sup>.

O conhecimento do ópio remonta de períodos históricos distantes. Sementes e cápsulas de papoula foram encontradas em uma vila da era Neolítica, situada na Suíça <sup>4</sup>. De qualquer forma, a evidência mais antiga do cultivo da papoula data de 5.000 anos e foi deixada pelos Sumérios. A papoula é descrita em um ideograma desse povo como "planta da alegria" <sup>5</sup>.

Numa tumba egípcia do Séc XV a.C., foram descobertos resquícios de ópio. Aproximadamente na mesma época havia plantações de ópio ao redor de Tebas, justificando que o produto de origem egípcia fosse conhecido como "ópio tebaico", e que um alcalóide descoberto séculos mais tarde recebesse o nome de Tebaína <sup>4</sup>. O Papiro de Ebers (1552 a.C.) descreve uma mistura de substâncias, entre as quais o ópio, que era empregada com eficiência para a sedação de crianças <sup>5</sup>. Era assim que a Deusa Ísis sedava seu filho Hórus <sup>6</sup>.

O ópio e, provavelmente, suas propriedades hipnóticas eram conhecidos na Grécia antiga. Em escavações arqueológicas na ilha de Samos foram encontrados *bottons* de barro e de marfim, datados do século VII a.C., que representavam a cápsula da papoula. Também no túmulo real da cidade de Micenas foi encontrado um broche com a mesma representação <sup>7</sup>.

Consta que Deméter, divindade grega, conhecia as propriedades sedativas e hipnóticas do ópio, tanto assim que, desesperada com o estupro de sua filha Perséfone, ingeriu essa substância para dormir e, assim, esquecer o seu sofrimento <sup>8</sup>. Diz-se, também, que essa Deusa fez Triptólemo, Rei de Elêusis, e seu discípulo na arte do cultivo da terra, ingerir papoula para poder conciliar o sono <sup>8</sup>. É muito provável que o ópio tenha sido incluído nas celebrações do culto a essa divindade grega <sup>4</sup>. O Nepente, mencionado na *Odisséia* como a droga do esquecimento, é reconhecido por muitos como ópio <sup>4</sup>. Embora



Teofrasto, filósofo grego que substituiu Aristóteles na direção do Liceu, duvidasse da existência do Nepente, atribuindo a sua descrição a Homero como um arroubo de imaginação poética, Dioscórides admitiu tratar-se de uma mistura de suco de papoula com meimandro. Kriticos e Papadaki discutiram as diversas hipóteses sobre a natureza do Nepente e concluíram que é ou contém ópio na sua composição<sup>8</sup>.

Hipócrates não atribuía ao ópio propriedades mágicas como parece ter ocorrido aos sacerdotes das Asclepiades<sup>4</sup>. Considerado o pai da Medicina, ele prescrevia o "mecônio" (provavelmente um suco de papoula) como purgativo, como narcótico e para a cura da leucorréia<sup>4,9</sup>. Pioreschi e col. utilizaram um método estatístico desenvolvido na Universidade de Omaha, para determinar se os médicos da Antigüidade usavam algumas drogas em função da sua eficácia ou por outras razões e concluíram que no tempo de Hipócrates as propriedades analgésicas do ópio eram desconhecidas<sup>10</sup>.

Na Bíblia, segundo alguns estudiosos do assunto, há referências ao ópio com a denominação de *rôsh*<sup>9</sup>. Contudo, pelo menos em uma das traduções portuguesas da Bíblia, há menção à "água de fel" (Jer VIII-14 e Jer IX-15)<sup>11</sup>. No dicionário bíblico de Buckland e col.<sup>12</sup>, "água de fel" é descrita como o produto de uma planta conhecida como dormideira, nome popular dado à papoula. É curioso assinalar que essa substância foi utilizada sem nenhuma conotação prazerosa. Ao contrário, foi dada pelo Senhor como um castigo pela apostasia do povo de Israel. Lê-se em Jeremias (Jer IX-15) *Isto diz o Senhor dos Exércitos, o Deus de Israel: "alimentarei este povo com absinto e dar-lhe-ei a beber água de fel"*<sup>11</sup>.

No século III a.C., Teofrasto referiu-se ao látex obtido da cápsula da papoula como ópio e denominou mecônio o suco obtido com o esmagamento dessa planta<sup>4</sup>. O método de incisar a cápsula da papoula para obter o exsudato, que havia sido utilizado pelos Assírios, perdeu-se no tempo até ser redescoberto por Scribonio, médico do Imperador Cláudio, no ano 40 da nossa era, tendo sido descrito na sua "Compositiones Medicamentorum"<sup>4,9</sup>. Cerca de 40 anos mais tarde, Dioscórides descreveu um xarope obtido da papoula, que

denominou *Dia-kodium*, e concluiu que o extrato da planta é menos ativo do que o suco extraído da cápsula<sup>9</sup>.

O processo de obtenção do ópio não sofreu grandes variações no decorrer dos séculos. De um modo geral, a descrição feita por Cohen<sup>5</sup>, Wright<sup>13</sup>, e Tallmadge<sup>14</sup> ainda é obedecida. Em resumo, o processo é iniciado duas semanas após a queda das folhas, quando as cápsulas que contêm as sementes endurecem. Ao anoitecer, a cápsula é escarificada com incisões rasas permitindo fluir o látex. Deixa-se então que ele se adense, graças à evaporação, na própria superfície da cápsula, do que resulta uma goma marrom que é removida, na manhã seguinte, com um instrumento de ferro na forma de uma pá de pedreiro pequena. Essa goma é então transformada em pó.

O ópio teve grande importância na civilização romana, simbolizando o sono e a morte<sup>4</sup>. Agripina, a última esposa do Imperador Cláudio, adicionou essa droga ao vinho que ofereceu a Britânico, seu enteado, para permitir que Nero, seu próprio filho, herdasse o trono<sup>4</sup>. Plínio, o velho, descreveu a semente da papoula como um hipnótico, e Virgílio, poeta romano, tanto na *Eneida* quanto nas *Geórgicas*, confere ao ópio as mesmas propriedades<sup>4,13</sup>. Celso, médico romano que viveu no primeiro século da era Cristã, recomendava o uso do ópio para o alívio da dor, e foi autor de várias formulações que continham essa substância como o principal ingrediente<sup>14</sup>. Na época, o ópio era também conhecido como *lacrima papaveris*<sup>14</sup>. Galeno, no século II d.C., foi um entusiasta das virtudes do ópio, cujo uso se tornou muito popular em Roma. Nos últimos anos do império, a exemplo do que já havia acontecido na Grécia, a papoula foi cunhada em uma das faces das moedas em uso<sup>8</sup>. Galeno, que foi a expressão máxima da Medicina romana, percebeu os riscos do uso exagerado do ópio através do caso do Imperador Antonino, de quem era médico e que, ao que tudo indica, foi vítima de dependência da droga<sup>13</sup>. Parece certo que, a partir dos romanos, a propriedade analgésica do ópio passou a ser reconhecida.



Após a queda de Roma, no século V d.C., a Europa Ocidental mergulhou em indubitável estagnação intelectual que se estendeu pelo menos até o século XII. Todavia, durante esse período, mais precisamente entre os séculos IX e XVI, floresceu a Civilização Islâmica na qual foi reativado o estudo de várias artes e ciências, entre as quais a Medicina <sup>15</sup>. O conhecimento sobre as drogas utilizadas pelos gregos e romanos foi recuperado através dos trabalhos de Dioscórides <sup>6</sup>. O ópio, que era denominado pelos árabes *af-yun* <sup>9</sup>, era para Avicena, um expoente da Medicina Islâmica, o mais poderoso dos analgésicos e indicado para o tratamento de diarréias e de doenças oculares <sup>5,15</sup>. Essa substância foi administrada tanto por via oral quanto por via retal no tratamento de otalgias e de artralguas, principalmente a gota <sup>15</sup>. A toxicidade do ópio foi bem conhecida por Avicena <sup>16</sup> que, segundo alguns autores, abusava dessa substância, tendo provavelmente morrido em consequência de sobredose <sup>4</sup>. No século IX, surgiram, entre os médicos árabes, referências à *spongia somnifera*, uma mistura de ópio, mandrágora, cicuta e hiosciano, destinada a promover anestesia para procedimentos cirúrgicos, por inalação. Posteriormente, a *spongia somnifera* foi usada em Palermo, com a mesma finalidade <sup>6</sup>. No período de ouro da Civilização Islâmica, os árabes dominaram o comércio no Oceano Índico e introduziram o ópio na Índia e posteriormente na China, onde recebeu o nome de *o-fu-yung*. Durante cerca de 1.000 anos os chineses empregaram o ópio, basicamente para o controle da diarreia.

Coube a Paracelso, médico suíço que viveu entre 1493 e 1541, portanto no alvorecer da Renascença, o mérito de reintroduzir o uso médico do ópio na Europa Ocidental <sup>6</sup>. Paracelso foi tão entusiasta dessa droga que a carregava sempre consigo e a denominou "pedra da imortalidade" <sup>9</sup>. O termo láudano é usado na literatura médica do século XVII como designativo de um medicamento de eficácia comprovada, e muitos médicos famosos tinham um láudano com o seu nome. Há dúvidas se o láudano de Paracelso continha ópio <sup>17</sup>. Já o láudano de Sydenham foi a principal preparação líquida contendo ópio, usada na Inglaterra no século XVII e teve grande aceitação na Europa e nas Américas até o início do século XX <sup>18</sup>. Sydenham, não menos entusiasta do ópio do que Paracelso, declarou: "Entre os remédios oferecidos por Deus Todo

Poderoso para aliviar o sofrimento do homem nenhum é tão universal e tão eficaz quanto o ópio" <sup>6</sup>. O láudano de Sydenham continha ópio, vinho de cereja, açafraão, cravo e canela <sup>17</sup>. Ainda no século XVII surgiram outras preparações das quais pode-se destacar o Pó de Dover que consistia em uma mistura de ópio, sal, tártaro, alcaçuz e ipecacuanha, e o Paregórico da autoria de Le Mort, professor da Universidade de Leyden entre 1702 e 1718. Uma fórmula modificada, com a denominação de Elixir Paregórico contendo ópio, mel, cânfora, anis e vinho, foi publicada na Farmacopéia de Londres de 1721 <sup>9</sup>. Na mesma época, uma outra preparação conhecida como Láudano de Rousseau esteve em voga na Europa Continental <sup>9</sup>. Contudo, os efeitos adversos do ópio ficaram cada vez mais conhecidos, preocupando o próprio Sydenham, cujo entusiasmo pela droga era notório.

Em 1700, John Jones, um médico londrino, publicou um livro denominado *Mysteries of Opium Reveal'd* provavelmente a primeira publicação especificamente sobre o ópio. No livro, o autor alertava para os riscos do emprego excessivo dessa droga, admitindo que os efeitos adversos observados pudessem ser conseqüentes a resíduos não eliminados durante o processo de preparação <sup>4</sup>. Dois outros livros foram escritos nesse século a propósito do ópio. George Young publicou o *Treatise on Opium* em 1750 e Samuel Crumpe publicou o *Inquiry into the Nature and Properties of Opium* em 1793 <sup>4</sup>. Ambos mencionavam o problema da dependência e, mais superficialmente, os sintomas da abstinência. Nenhum dos dois, contudo, sugeriu qualquer restrição para o uso do ópio, quer como medicamento, quer como fonte de prazer.

O século XIX foi rico em acontecimentos no que concerne à história dos opióides. Logo no seu início, ocorreram acirradas discussões sobre o *modus operandi* do ópio. O assunto foi revisto por Haller Jr. <sup>19</sup> e, segundo ele, William Collen, em 1808, no *Treatise on the Materia Medica* admite que o ópio suspende o fluxo de mensagens dos nervos para o encéfalo e vice-versa, causando, em conseqüência, "a abolição de toda a sensibilidade dolorosa e de qualquer outra irritação oriunda de qualquer parte do sistema". Também observou que, embora o ópio fosse um sedativo, em alguns indivíduos ele



poderia exibir um efeito excitante inicial. Outros autores, ao contrário, proclamavam que o ópio atuava como uma droga excitante em todos os casos, aumentando o vigor físico e clareando a mente. Apesar do desconhecimento do mecanismo de ação do ópio, essa droga tornou-se um grande suporte terapêutico da era Vitoriana <sup>19</sup>.

Pode-se dizer que o fato mais importante do início do século XIX foi a descoberta da morfina, obtida por Friedrich Sertürner, um alemão, assistente de farmacêutico, que trabalhou no isolamento de princípios ativos do ópio. Sertürner iniciou os seus trabalhos em 1803 e publicou os primeiros resultados em 1806 no *Journal of Pharmacies* quando relatou a descoberta de um ácido que denominou de ácido mecônico <sup>4,9</sup>. Experimentos em cães, no entanto, revelaram que esse ácido era farmacologicamente inativo <sup>18</sup>. Posteriormente, ele identificou uma substância cristalina, insolúvel em água, que denominou *principium somniferum* por se mostrar farmacologicamente ativa quando administrada em animais. Tratava-se de uma substância orgânica com propriedades alcalinas, identificada como um alcalóide. O próprio Sertürner substituiu essa denominação por *morphium* em homenagem ao Deus grego do sono e, em 1816, apresentou detalhes da investigação química e farmacológica dessa droga <sup>9</sup>. Em um editorial, publicado numa revista francesa que traduziu os trabalhos de Sertürner, Gay Lussac propôs a substituição de *morphium* por morfina, denominação que ficou consagrada <sup>18</sup>. Alguns anos depois de ter iniciado as investigações sobre os princípios ativos do ópio, Sertürner resolveu realizar uma auto-experiência com morfina. Com base nos sintomas que se sucederam, quando sob o efeito dessa droga, escreveu: "Considero meu dever chamar a atenção para os efeitos terríveis dessa nova substância a fim de que uma calamidade possa ser evitada" <sup>4</sup>. Dessa forma, a morfina, primeiro alcalóide extraído do ópio, teve os seus riscos proclamados pelo seu próprio descobridor.

Sabe-se hoje que um quarto do peso do pó de ópio é constituído por pelo menos 25 alcalóides <sup>5</sup> que foram classificados em dois grupos distintos, por razões de ordem química e farmacológica. O grupo mais importante é representado pelos derivados do fenantreno, que exercem suas ações,



primariamente, sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). A morfina, protótipo desse grupo, representa 10% dos alcalóides do ópio. A codeína (metil-morfina) foi isolada por Robiquet, em 1832, e a tebaína (dimetil-morfina) foi isolada por Pelletier e Thibouméry, em 1835. A codeína e a tebaína representam, respectivamente, 0,5% e 0,2% dos alcalóides do ópio<sup>2,9,20,21</sup>. Os derivados da benzil-isoquinolina, segundo grupo dos alcalóides do ópio, exercem, basicamente, ação espasmolítica, e têm como principal representante a papaverina que representa 1% dos alcalóides do ópio<sup>20</sup>. Por volta de 1820, a morfina se tornou comercialmente disponível na Europa e na América do Norte e a sua popularidade como analgésico cresceu rapidamente<sup>4</sup>.

Depois que foi estabelecida a estrutura química dos derivados naturais do ópio, vários derivados semi-sintéticos foram obtidos por modificações relativamente simples na molécula da morfina e da tebaína. Destacam-se a diidromorfinona (Dilaudid<sup>®</sup>), a acetil-morfina (dionina), a 6-metil-diidromorfinona (Metopon<sup>®</sup>), a 1-14-hidroximorfinona (oximorfam ou numorfam) e a diacetilmorfina (heroína)<sup>2</sup>. O preparado designado Pantopom<sup>®</sup> contém os alcalóides puros do ópio na proporção relativa em que se encontram no produto natural<sup>21</sup>.

No século XIX foi consolidada a administração de drogas por via subcutânea. No dia 4 de outubro de 1836 foi submetida à Academia de Medicina de Paris uma comunicação de G. V. Lafargue, médico de St. Emilion, na qual ele descreve a inoculação de uma pasta de morfina, sob a epiderme, utilizando uma lanceta de vacinação. Observou uma auréola avermelhada no ponto da inoculação, que aumentou de tamanho, alcançando o diâmetro máximo em torno de uma hora<sup>22</sup>. Dessa forma, Lafargue descreveu, então sem conhecimento da causa, uma reação histaminóide à morfina. No dia 3 de junho de 1845, o médico irlandês Fancis Rynd foi o primeiro a introduzir morfina por via subcutânea, em estado líquido. Rynd injetou uma solução de acetato de morfina diluída em creozoto, através de um instrumento que ele idealizou. Esse fato ocorreu no Meath Hospital, em Dublin, em uma paciente de 50 anos, portadora de neuralgia do trigêmeo. A injeção foi realizada no trajeto dos nervos temporal, malar e bucal, e, segundo Rynd, o alívio da dor foi praticamente instantâneo<sup>22</sup>. A primeira administração subcutânea de morfina,

utilizando uma agulha oca e uma seringa, foi realizada por Wood, em 1853. Sua intenção foi injetar a substância no trajeto de um nervo para obter efeito local. Contudo, segundo suas próprias palavras, "O efeito do narcótico aplicado dessa maneira não fica confinado ao local da aplicação, mas, através da circulação venosa, a substância chega ao cérebro e produz efeitos remotos" <sup>22</sup>. Apesar do uso freqüente da morfina subcutânea em Edimburgo, o método era pouco conhecido em Londres, até que Charles Hunter, um jovem cirurgião londrino do St. George Hospital, publicou em 1858 "o tratamento por injeção local de narcótico na região afetada". Coube a Hunter concluir que a administração de morfina em um ponto distante da área dolorosa promovia um efeito similar ao da injeção em torno dessa área e que o fato se devia à absorção sistêmica da droga <sup>22</sup>. Graças à comunicação de Béhier à Academia de Medicina de Paris, em 1859, o método de administração subcutânea de morfina se difundiu no continente europeu <sup>22</sup>.

A crença de que o ópio não acarretava prejuízo individual ou coletivo começou a ruir em 1830, e, em 1860, essa droga se tornou problema médico e social, em função dos dados estatísticos de mortalidade. Segundo esses dados um terço de todos os envenenamentos fatais foram devidos a casos de sobredose de ópio, quer tomado como fonte de prazer, quer com intenções suicidas <sup>4</sup>.

A chamada guerra do ópio, ocorrida na primeira metade do século XIX, motivou a conscientização, pelo menos nas classes mais esclarecidas, dos problemas gerados pelo abuso dessa droga <sup>4</sup>. O hábito de fumar ópio foi introduzido na China no século XVII <sup>5</sup>. Contudo, somente na segunda metade do século XVIII a importação do ópio pela China foi expandida, inicialmente pelos portugueses, depois pelos franceses e finalmente pelos ingleses, quando a quantidade importada por esse país foi estimada em 10.000 toneladas, movimentando 20.000.000 de libras esterlinas <sup>9,13</sup>. Obviamente, o hábito de fumar ópio foi estimulado, de forma inescrupulosa, pelos interessados num comércio tão compensador. Era natural, no entanto, que o Governo Chinês se preocupasse com os efeitos resultantes dessa importação exagerada, fato que culminou com o edito publicado em 1800, que proibia a importação de ópio. Como parte do controle proposto, foi destruído um depósito de ópio pertencente à Companhia



das Índias Ocidentais. Esse ato precipitou a "guerra do ópio" entre a Inglaterra e a China, sendo esta última derrotada. Com a celebração do Tratado de Nanquin, Hong-Kong foi cedido à Inglaterra e alguns portos foram abertos ao comércio europeu e norte-americano. Em 1858, ainda como consequência do Tratado de Nanquin, o comércio do ópio foi legalmente admitido <sup>9</sup>.

O incentivo ao uso do ópio na China por parte do Governo Inglês provocou reações na própria Inglaterra, onde foi criada a *Society for the Suppression of Opium Trade*, sob a Presidência do Conde Shaftesbury. Essa sociedade promoveu várias reuniões com o objetivo de protestar contra o incentivo ao perigoso hábito de fumar ópio <sup>13</sup>.

Na segunda metade do século XIX, a disponibilidade da morfina e a possibilidade de administrá-la por via subcutânea condicionou o aumento de sua utilização, até porque admitia-se, na época, que quando administrado por essa via, o alcalóide causava menos inconveniente do que quando ingerido <sup>4</sup>.

A guerra civil americana criou uma grande oportunidade para o emprego maciço tanto do ópio por via oral quanto da morfina por via subcutânea nos soldados feridos em combate e, como consequência, houve registro de diversos casos de dependência física, gerando um problema social para os Estados Unidos <sup>6</sup>. Os soldados britânicos que lutaram na guerra da Criméia também utilizaram morfina injetável para ajudá-los a suportar as terríveis condições dos campos de batalha. O mesmo sucedeu com os soldados prussianos na guerra de 1870 entre a França e a Alemanha <sup>4</sup>.

Todavia, os conceitos de tolerância, dependência psíquica e física, bem como os de vício, somente no século XX passaram a ser amplamente discutidos. Em tese foram aceitas as seguintes definições <sup>23</sup>: tolerância é um estado de responsividade diminuído ao efeito de uma droga, tornando-se necessário, como um corolário, o emprego de doses crescentes para a manutenção do mesmo efeito. Dependência psíquica é o estado no qual uma droga promove uma satisfação capaz de propiciar o uso periódico ou continuado dessa droga, em busca da mesma sensação de prazer. Dependência física é um estado de

adaptação que se manifesta pelo aparecimento de transtornos físicos, qualificados como "síndrome de abstinência" quando se interrompe o uso da droga <sup>23</sup>. O vício foi definido por um Comitê da Organização Mundial de Saúde como "um estado de intoxicação periódico ou crônico, prejudicial ao indivíduo e à sociedade, produzido pelo uso repetido de uma droga. Tem como características: necessidade absoluta de continuar a utilizar a droga (compulsão) e de obtê-la por qualquer meio e, ainda, tolerância, dependência psíquica e, às vezes, dependência física. Esse Comitê não configura a obrigatoriedade do último atributo, enquanto o Comitê de Adição a Drogas do Ministério da Saúde do Reino Unido enfatiza a presença obrigatória da dependência física, com o aparecimento da síndrome de abstinência, quando da supressão da droga <sup>24</sup>. É interessante assinalar que algumas dessas características já haviam sido apontadas por Charles Towns, médico de Nova York, provavelmente o primeiro a descrever o fenômeno de vício <sup>5</sup>.

Na passagem do século XIX para o século XX, deve ser mencionado o "paradoxo da heroína". Foi proclamado que essa substância podia substituir a morfina, com vantagens, já que aliviava os sintomas da síndrome de abstinência causada pela morfina e, portanto, não devia promover os inconvenientes a ela atribuídos. Essa cegueira persistiu por 12 anos, até ser constatado que a heroína é um dos alcalóides que mais rapidamente promove dependência <sup>5</sup>.

Apesar da decepção causada pela heroína, a procura de opióides que se mostrassem vantajosos em relação à morfina continuou, e, em 1939, surgiu a meperidina, o primeiro opióide inteiramente sintético, iniciando a série de derivados da fenilpiperidina <sup>25</sup>. Vários outros representantes dessa série foram sintetizados, devendo ser esclarecido que um deles, o difenoxilato, foi desenvolvido como agente para reduzir a hipermotilidade intestinal <sup>25</sup>. A estrutura da meperidina, droga padrão da série, difere da estrutura da morfina, sendo possível, no entanto, identificar algumas características comuns. O mesmo pode ser dito em relação à metadona, sintetizada na Alemanha durante a segunda Guerra Mundial, e protótipo da série do difenil-heptano <sup>25</sup>. A série dos morfínicos e dos benzomorfanos, representados, respectivamente, pelo



levorfanol e pela pentazocina, tem estrutura química mais próxima à da morfina<sup>25</sup>.

Em 1956 foi lançada a dextromoramida, e em 1957 a fenoperidina, analgésicos potentes que estimularam as investigações de Janssen e col. sobre novos derivados da fenilpiperidina<sup>26</sup>. O fentanil, primeiro desses novos opióides, tornou-se disponível a partir de 1960. Entre 1974 e 1976, foram desenvolvidos os seguintes análogos do fentanil: carfentanil (1974), sufentanil (1974), lofentanil (1975) e alfentanil (1976)<sup>26</sup>. Nos primeiros anos da década de 90, foi disponibilizado para uso clínico o remifentanil, que difere dos demais por ser um éster, o que possibilita a biotransformação por clivagem enzimática, gerando metabólitos inativos<sup>27</sup>. Todos esses novos derivados da fenilpiperidina são agonistas de receptores  $\mu$  e destinados, preferentemente, à prática anestesiológica e à analgesia e sedação de pacientes internados em UTI.

Todos os efeitos dos opióides, inclusive os adversos, são conseqüentes a complexas interações entre essas drogas e receptores específicos, identificados ao longo do sistema ascendente de transmissão da dor e do sistema descendente inibitório<sup>28</sup>.

O conceito de receptores de opióides vinha sendo discutido por pesquisadores há muitos anos, com base na estereoespecificidade, comum às drogas desse grupo farmacológico, e na possibilidade de serem conseguidos antagonistas específicos, mediante pequenas alterações químicas na estrutura do agonista<sup>29</sup>. Contudo, somente em 1971, Goldstein e col., na Universidade de Stanford, foram pioneiros na tentativa de identificá-los<sup>30</sup>. Esses autores constataram que a ligação estereoespecífica do levorfanol, em encéfalos de camundongos, representava apenas 2% do total da droga utilizada e limitava-se a certas frações do substrato contendo membranas. Admitiram, em decorrência, que a ligação estereoespecífica deveria corresponder à realizada com receptores opióides<sup>30</sup>. Em 1973, Snyder e col., Simon e col. e Terenius e col., os dois primeiros, nos Estados Unidos e o terceiro, na Suécia, confirmaram a existência de receptores de opióides, em pesquisas independentes<sup>31</sup>.



Os antagonistas de opióides surgiram em 1915, quando foi demonstrado o efeito da N-alilcodeína sobre a depressão respiratória, causada pelo seu congênere. Ganham importância clínica na metade do século XX, ao se buscar um antídoto para a superdose de drogas agonistas e, mais especificamente, para reverter a depressão respiratória gerada por essas drogas. Idealmente, os antagonistas não deveriam exercer qualquer atividade agonista. Contudo, as primeiras substâncias desse grupo utilizadas em clínica, a N-alilmorfina (nalorfina) e o levalorfam são antagonistas competitivos do receptor  $\mu$  e agonistas do receptor  $\kappa$ <sup>20</sup>. Os primeiros trabalhos clínicos com a nalorfina foram conduzidos por Eckenhoff e col. entre 1951 e 1953<sup>32,33</sup>. A naloxona e a naltrexona, alil derivados da oximorfona, são considerados antagonistas puros e interagem com os três tipos de receptores opióides<sup>20</sup>. Os primeiros trabalhos com a naloxona foram realizados no início da década de 60, inicialmente em animais e logo depois em seres humanos<sup>34</sup>. O nalmefene é um antagonista puro dos receptores  $\mu$  surgido mais recentemente, e outras substâncias que antagonizam de forma seletiva os outros receptores de opióides estão sendo desenvolvidas<sup>20</sup>. Também devem ser mencionados os anti-opioides, substâncias que se fixam aos receptores e exercem efeitos celulares e comportamentais opostos aos dos opióides. Elas são representadas pelo neuropeptídeo FF, a nociceptina e os peptídeos derivados do MIF (fator inibidor de melanócitos)<sup>35</sup>.

É indubitável que os conhecimentos adquiridos sobre os receptores opióides representaram um grande progresso e induziram à descoberta dos ligantes endógenos, já que era extremamente improvável a presença de receptores sem a existência paralela de substâncias endógenas que a eles se vinculassem. Essas substâncias foram descobertas a partir das pesquisas de Hughes, publicadas em 1975<sup>36</sup>, nas quais ele isolou, no encéfalo de diversas espécies animais, uma substância com propriedades similares às da morfina. Posteriormente, foi confirmado que os morfínomiméticos endógenos são representados por três famílias de peptídeos, cada uma originada de um gene diferente: as encefalinas, as endorfinas e as dinorfinas<sup>1,29</sup>.

Um outro progresso a ser contabilizado no século XX foi a possibilidade de administrar opióides por outras vias além da oral, da subcutânea e da muscular. Destacam-se a via espinhal, a transdérmica, as submucosas (nasal e sublingual) e a intra-articular.

A administração de opióides por via espinhal, quer no espaço subaracnóideo quer no espaço peridural, teve suporte nos trabalhos experimentais em ratos, nos quais ficou demonstrado intensa analgesia pela injeção de opióides no espaço subaracnóideo, através de um cateter permanentemente inserido <sup>37</sup>, e também na identificação de receptores de opióides na substância gelatinosa da medula espinhal, principalmente nas lâminas 1, 2 e 5 de Rexed <sup>38</sup>. Os primeiros trabalhos relatando resultados favoráveis em pacientes humanos, portadores de dores crônicas, foram publicados em 1979 por Wang e col. <sup>39</sup> e por Behar e col. <sup>40</sup>, utilizando, respectivamente, a via subaracnóidea e a via peridural. Rapidamente o emprego dessas vias ganhou aceitação não só para o controle da dor crônica como também para o da dor aguda pós-operatória <sup>38</sup>.

A via transdérmica é obtida graças a um dispositivo especial no qual o analgésico entra em contato com a pele através de um adesivo com microporos. O principal inconveniente é que quando ocorre depressão respiratória, essa se prolonga por várias horas após a remoção do sistema <sup>41</sup>.

A via submucosa, seja por administração nasal seja por administração oral, tem sido utilizada, principalmente, em Pediatria <sup>18</sup>. Mais recentemente, a administração intra-articular de opióide como droga única ou associada a um anestésico local, também vem sendo utilizada com sucesso <sup>18,42</sup>, tendo como suporte a existência de receptores de opióides, provavelmente do tipo  $\mu$  e  $\delta$ , em tecidos inflamados, e que podem ser ativados por ligantes endógenos, em situações experimentais <sup>43</sup>.

Não pode deixar de ser mencionado o método denominado "analgesia controlada pelo paciente", que foi empregado pela primeira vez, com a administração de opióides, em 1967. Desde então esse método vem sendo

utilizado com opióides e misturas de opióides e anestésicos locais por diversas vias <sup>18</sup>.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa eletrônica nas bases de dados "SCIELO, BIREME, LILACS e/ou PUBMED" por artigos completos que apresentavam informações sobre os opióides e suas utilizações na analgesia do parto vaginal, dor crônica e dor pós-operatória publicados no período de janeiro de 1980 até maio de 2008.

Foram testadas as seguintes palavras para a pesquisa bibliográfica: 1- Opióides, 2-Opioids, 3-Morphine, 4-Analgesia, 5- Dor, 6-Analgesics, 7-Labor Analgesia.

A revisão bibliográfica foi também realizada na biblioteca da Escola Superior de Ciência da Santa Casa de Misericórdia de Vitória e em acervo particular dos autores.



### 3 PROPRIEDADES DOS RECEPTORES OPIÓIDES E OPIÓIDES ENDÓGENOS

Existe a descrição de vários receptores opióides: mu ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ), delta ( $\delta$ ), sigma ( $\sigma$ ), épsilon ( $\epsilon$ ) e orl 1, inclusive com descrição de subtipos de receptores  $\mu$  ( $\mu_1$ ,  $\mu_2$  e  $\mu_3$ ) e  $\kappa$ . Os opióides endógenos modulam a transmissão dolorosa através de um sistema antinoceptivo, composto de quatro famílias de opióides peptídeos. São estas as encefalinas metionina encefalina (met-encefalina) e leucina encefalina (leu-encefalina) derivadas da proencefalina, a  $\beta$ -endorfina, a qual é derivada do opiomelanocortina, que é liberada com o hormônio ACTH pela glândula pituitária e é considerado o opióide endógeno mais potente. A terceira, a dinorfina, é originada da prodinorfina e tem menor efeito analgésico. O mais recente receptor descoberto foi o orl 1 (*opioid receptor like*), está presente na medula espinal, com atuação de um peptídeo denominado de orfamina ou nociceptina, derivado da pró-nociceptina <sup>44</sup>. A  $\beta$ -endorfina está presente na hipófise anterior, lobo intermediário, em núcleos do hipotálamo basal e medial e células do núcleo do trato solitário (centro simpático primário para os arcos reflexos dos baro e quimiorreceptores). As encefalinas são encontradas no sistema nervoso central (SNC) e na periferia, como medula adrenal, no trato gastrintestinal (especialmente o plexo mioentérico), medula espinal (lâminas I e II de Rexed), diversas regiões supra-espinais do SNC, em particular corpos celulares do globo pálido, núcleos supra-ópticos e paraventriculares do hipotálamo, amígdala e neocórtex. As dinorfinas foram identificadas no intestino, hipotálamo, hipófise posterior, tronco encefálico e medula espinal<sup>1</sup>. Os opióides podem atuar como citocinas, regulando as funções de granulócitos como de mononucleares; as endorfinas e as encefalinas atuam como hormônios endócrinos quando secretados na circulação sistêmica <sup>44</sup>.

As ligações com receptores  $\mu$  são feitas pela  $\beta$ -endorfina, met-encefalina e dinorfina A1-13; o receptor  $\delta$  liga-se com  $\beta$ -endorfina, leu-encefalina e dinorfina A1-8; o receptor  $\kappa$  é o alvo principal de ligação das dinorfinas <sup>1</sup>.



Admite-se que o receptor  $\mu_1$  seja o mediador das ações analgésicas supraenpinais e da liberação de prolactina. O  $\mu_2$  é caracterizado pela depressão respiratória, liberação de hormônio do crescimento, queda da dopamina cerebral, trânsito no trato gastrointestinal, euforia e dependência física. A função do receptor  $\mu_3$  ainda não está bem estabelecida. O receptor  $\kappa$  é responsável pela analgesia medular, miose, sedação e inibição da liberação de hormônio antidiurético. O receptor  $\sigma$  é responsável pela disforia, alucinações, estimulação respiratória e vasomotora e o receptor  $\delta$  pela analgesia medular e queda da dopamina cerebral. Acredita-se que os receptores  $\delta$ , por sua localização nas regiões límbicas, estejam relacionados com alterações do comportamento afetivo <sup>45</sup>. Os receptores de opióides no SNP reduzem a liberação de neurotransmissores algioênicos (colecistocinina, substância P). A depressão respiratória é caracterizada pela redução da velocidade da ventilação como o volume corrente e, desse modo, a ventilação/minuto. Além disso, o efeito mais importante é a redução na resposta dos centros respiratórios bulbares ao  $\text{CO}_2$ . A dor em parte, contrapõe-se à depressão respiratória causada pelos opióides <sup>44</sup>.

Estudos de clonagem dos receptores opióides demonstraram que eles encontram-se localizados na superfície das membranas celulares, assumindo uma configuração transmembrana formada por sete domínios ou alças hidrofóbicas de polipeptídeo em forma de  $\alpha$ -hélice. Os domínios transmembrana encontram-se interligados por três alças hidrofóbicas intracelulares. Estes receptores estão acoplados a um nucleotídeo guanílico ligado a uma proteína reguladora (Proteína G) que medeia os efeitos celulares, incluindo inibição da adenililciclase, ativação dos canais de potássio e inibição dos canais de cálcio voltagem-dependentes. O receptor opióide, portanto, pertence à superfamília dos receptores de membrana acoplados à proteína G, juntamente com outros importantes receptores do sistema de modulação da dor, incluindo os receptores adrenérgicos, colinérgico, muscarínico, serotoninérgico, dopaminérgico, natriurético atrial e da colecistocinina <sup>45</sup>.

Sabe-se, atualmente, que em nível molecular a ativação dos receptores  $\mu$  e  $\delta$  encontra-se associada à elevação na condutância ao potássio (abertura dos

canais de  $K^+$ ), hiperpolarizando a célula. O receptor  $\mu$  está funcionalmente acoplado à adenilciclase, um sistema efetor da proteína G. A ativação do receptor  $\kappa$  induz redução na condutância do cálcio. Este efeito é devido ao fechamento dos canais de cálcio tipo N, também associados a proteína G. Acredita-se que o receptor  $\sigma$  esteja associado aos canais ativados pelo glutamato e pode contribuir para a disforia produzida por alguns dos opióides <sup>45</sup>.

Acredita-se que o efeito analgésico dos opióides na dor inflamatória seja desenvolvido pela ativação dos receptores  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ . No processo de lesão celular são liberados mediadores inflamatórios, entre os quais as prostaglandinas do grupo E (PGE<sub>2</sub>), que ativarão a adenilciclase, via proteína G estimulatória (G<sub>s</sub>), causando sensibilização do nociceptor. A ativação dos receptores  $\mu$  interrompe este processo, pela ativação de uma proteína G inibitória (G<sub>i</sub>), prevenindo, desse modo, a sensibilização do nociceptor. Acredita-se que os receptores  $\delta$  e  $\kappa$  que medeiam a analgesia periférica estejam situados em neurônios simpáticos e impeçam a liberação de mediadores nócicos. Estas observações explicam, em parte, o sucesso obtido com o uso intraarticular de morfina para analgesia pós-operatória em cirurgias artroscópicas do joelho <sup>45</sup>.

## 4 CLASSIFICAÇÃO DOS OPIÓIDES <sup>45</sup>

### I - Opióides Agonistas

- Compostos naturais
  - Derivados fenantrênicos
    - Morfina
    - Codeína
    - Tebaina
  - Derivados Benzil-isoquinolina
    - Papaverina
    - Noscapina
- Compostos semissintéticos
  - Dionina
  - Heroína
  - Derivados da tebaina (etorfina)
- Compostos sintéticos
  - Derivados morfínicos
    - Levorfanol
  - Derivados fenilpiperídínicos
    - Meperidina
    - Fentanil
    - Alfentanil
    - Sufentanil
    - Remifentanil
    - Carfentanil
    - Lofentanil
    - Rapifentanil
    - Mirfentanil
    - Loperamida
    - Difenoxil
  - Derivados da difenilpropilamina
    - Metadona
    - Propoxifeno
  - Derivados do ciclohexanol
    - Tramadol



## II - Agonistas parciais κ ε σ ε Antagonista μ

Nalorfina  
Nalbufina  
Pentazocina  
Levalorfan

## III - Agonistas parcial μ

Buprenorfina  
Meptazinol  
Cezocina

## IV - Antagonistas

Naloxona  
Naltrexona  
Nalmefona  
Naloxonazina  
Naltrexonazina

## 5 PRINCIPAIS AGENTES ESPECÍFICOS DISPONÍVEIS

### 5.1 Codeína

O fosfato de codeína (metilmorfina) possui baixa afinidade com receptores opióides. A conversão em morfina é que confere o efeito analgésico. É um alcalóide do ópio que apresenta cerca de um décimo de potência analgésica da morfina. É apresentada para uso pelas vias VO, VR, IM e SC. A relação de eficácia VO/parenteral é de aproximadamente dois terços, que a torna tão eficaz por VO que não justifica seu uso parenteral. A biodisponibilidade VO é de 40% (12%-84%)<sup>46</sup>. Aproximadamente 2% a 10% da codeína administrada é desmetilada para formar morfina. A codeína por si mesma, aparentemente, não apresenta atividade analgésica em animais em que a desmetilação é bloqueada ou em seres humanos com pouca capacidade de metabolizá-la por deficiência de CYP2-D6 e CYP3A3/4<sup>47</sup>. Seu principal metabólico, a codeína-6-glucoronida, também apresenta fraca ligação com receptores  $\mu$ . Nor-codeína, morfina-3-glucoronida e morfina-6glucoronida são também outros de seus metabólicos. Apresenta efeitos antitussígeno e antidiarréico e moderado efeito emetizante, que pode limitar seu emprego<sup>48</sup>. A dose recomendada é de 15 a 30 mg de 4 em 4 horas, devendo não ultrapassar a 360 mg. Nesses casos é desejável passar para morfina, pois os efeitos adversos são maiores que os benefícios<sup>44</sup>.

### 5.2 Propoxifeno

O propoxifeno é um derivado sintético da metadona que exerce atividade analgésica graças a seu isômero dextrógeno (dextropropoxifeno). Apresenta afinidade pelo receptor  $\mu$  e exerce atividade inibitória no receptor NMDA. Sofre grande transformação durante a primeira passagem pelo fígado. Seu principal metabólico, o norpropoxifeno, é também analgésico. Causa menos náuseas, vômitos, sonolência e xerostomia, especialmente durante o início do tratamento. Não é béquico, apresenta potência analgésica e efeitos colaterais menos intensos que a codeína, porém a duração do seu efeito é mais prolongada<sup>49</sup>.

### 5.3 Tramadol

O tramadol é indicado para uso por VO, VR, IM, IV, SC, peridural, intratecal e intraventricular<sup>50</sup>. É convertido no fígado em O-desmetil-tramadol que é duas a quatro vezes mais potente que o tramadol. O mecanismo de ação do tramadol é complexo, atua nos receptores opióides, sendo a forma dextrógira cerca de 20 vezes mais específica para receptores  $\mu$ . Aumenta a liberação de serotonina (5HT) e inibe a recaptura de noradrenalina (Nadr) e de 5HT e a sensibilização dos receptores NMDA no SNC. A biodisponibilidade por VO é de 70%. Como efeitos adversos, citam-se xerostomia, irritabilidade, cefaléia, náuseas, vômitos e tontural; em doses tóxicas é convulsivante. É parcialmente antagonizado pela naloxona<sup>48</sup>. Não deve ser associado a inibidores de monoaminoxidase (IMAO). A dose recomendada é de 50 mg a cada 6 ou 8 horas, com dose teto de 400 mg. A dose deve ser reduzida em hepatopatas, nefropatas e em idosos com mais de 75 anos<sup>44</sup>.

### 5.4 Morfina

Possui ação, principalmente, em receptores  $\mu$ , mas também em receptores  $\kappa$ <sup>1</sup>. Por sua eficiência e tolerabilidade é o medicamento de escolha para dor intensa. O sulfato e o cloridrato de morfina são apresentados para uso VO, VR, IM, SC, IV, perineural, intracavitária, intra-articular, epidural, intratecal ou intraventricular<sup>48</sup>. A biodisponibilidade VO é baixa (aproximadamente 25%), devido à intensa biotransformação decorrente do efeito da primeira passagem pelo fígado<sup>44</sup>. A morfina possui coeficiente octanol/água (lipossolubilidade) de 1,4, no plasma, se liga principalmente à albumina com porcentagem de 30% e 23% da droga livre não está ionizada em pH 7,4. A lipossolubilidade de um fármaco está relacionada a uma maior e mais rápida penetração no SNC e a uma maior redistribuição para tecidos que contenham lipídios, resultando numa baixa velocidade de depuração. A taxa de ligação à proteínas plasmáticas está relacionada a um limitado aporte de droga para eliminação e menor penetração no SNC. A porcentagem de fármaco livre não ionizado contribui para sua mobilização através das membranas. Parâmetros importantes de alguns opióides seguem na tabela 1. Em comparação com o sufentanil e o fentanil a



morfina, com uma menor lipossolubilidade, apresenta um início de ação mais demorado <sup>1</sup>. O limite da dose é aquele que proporciona alívio da dor ou que resulta em efeitos colaterais incontroláveis. No fígado, onde ocorre seu metabolismo principal, a morfina sofre conjugação com o ácido glucurônico, formando um metabólico ativo, a morfina-6-glucuronida e inativo, a morfina-3-glucuronida. A glucuronização raramente é comprometida em pacientes com insuficiência hepática, mas, pode se acumular em pacientes com insuficiência renal. Nessas eventualidades a dose deve ser espaçada de 3 a 4 vezes ao dia <sup>51</sup>.

Tabela 1 - Parâmetros importantes de alguns opióides <sup>1</sup>

	Morfina	Fentanil	Sufentanil	Alfentanil
Solubilidade lipídica	1,4	813	1778	145
% ligada a proteínas	30	84	93	92
% não ionizada	23	10	20	90
Meia-vida de distribuição ( $\alpha$ ) (min)	10-20	5-10	5-15	5-10
Volume de distribuição	3,4	4,0	1,7	0,7
Depuração (ml/kg/min)	10-20	10-20	10-12	3-8
Meia-vida de eliminação ( $\beta$ ) horas	1,7	3,6	2,7	1,6

Na maioria dos casos a dor é controlada com doses de 10 mg a 30 mg de 4 em 4 horas, devendo ser aumentada gradativamente. Deve-se enfatizar ao de que o uso da morfina sempre deve ocorrer dentro do período de analgesia, não devendo se esperar pela dor para a administração da próxima dose e recomenda-se a utilização de doses de resgate caso haja dor nos intervalos. Em idosos, deve-se iniciar o tratamento com doses menores (5 mg 4/4h) para prevenir sonolência, confusão mental e instabilidade pressórica <sup>52</sup>. O aumento da dose deve ser realizado a cada um a dois dias, quando necessário. A dose noturna deve ser dobrada a fim de que o doente não desperte com dor. Em doses elevadas (2 a 3 mg/kg) a droga pode induzir intensa analgesia e comprometer reações neurovegetativas aos estímulos intensos. Cuidados especiais devem ser adotados no tratamento de doentes com

comprometimento ventilatório, asma, aumento da pressão intracraniana, insuficiência hepática ou insuficiência renal <sup>53</sup>.

Em 1969 Löwenstein e col., citado por Gozzani <sup>1</sup>, popularizaram o uso da morfina como anestésico em pacientes com doença valvar aórtica. Administrando morfina na dose de 5-10 mg/min associada ao oxigênio, um estado anestésico foi obtido com uma dose em torno de 1 a 3 mg/kg. A situação hemodinâmica do paciente era estável, com tendência à vasodilatação (responsiva a volume) e bradicardia (reversível com atropina). Os problemas com a técnica proposta por Löwenstein incluíam amnésia incompleta ocasional, reações de liberação de histamina (rash cutâneo, hipotensão e broncoconstrição) e depressão respiratória prolongada.

### **5.5 Petidina (meperidina)**

Apresenta um oitavo da potência da morfina. É indicada para casos em que o efeito muscarínico da morfina é indesejável. Apresenta propriedades anestésicas locais, depressoras do miocárdio, discreto efeito vagolítico e espasmogênico <sup>48</sup>. Proporciona efeito antimuscarínico, não causa constrição pupilar, é menos obstipante, causa menos espasmo na musculatura lisa, menos prurido, e mais vômitos, hipotensão arterial e taquicardia que a morfina. A meia vida da meperidina é de 3-4 horas, mas sua eficácia tem duração mais curta que a morfina, pois dura 2-4 horas. A meperidina é hidrolisada a ácido peptidínico que é parcialmente conjugado ou n-desmetilado a nor-meperidina que pode ser hidrolisada a ácido norpetidínico e conjugado. A administração prolongada resulta no acúmulo de nor-meperidina que estimula o SNC, gerando tremores, mioclonias, agitação, convulsões, principalmente quando há insuficiência renal <sup>54</sup>.

### **5.6 Metadona**

A metadona que é agonista  $\mu$ ,  $\kappa$  e  $\delta$ , bloqueador dos canais de NMDA e parece bloquear a recaptção de 5-HT e noradrenalina, é aplicado nos tratamentos de retirada da dependência dos opióides ou em pacientes que necessitam de tratamento prolongado. É eficaz na dor neuropática devido à sua ação nos



receptores NMDA ao contrário da morfina que não atua nesses receptores. Não é recomendada para analgesia obstétrica, devido o seu longo período de ação (risco de síndrome de abstinência neonatal)<sup>55</sup>. É utilizada na manutenção temporária da analgesia quando se objetiva a supressão de outros agentes opióides. Causa menos dependência, menos euforia e sedação que a maiorias outros opióides. Quando há ocorrência de muitos efeitos adversos com a morfina (sonolência, delírio, náuseas, vômitos) é indicada a prescrição de metadona em baixas doses. É um agente básico e lipofílico absorvido por qualquer via de administração, sendo a potência por VO aproximadamente metade da via IM. Por via IM é pouco mais potente que a morfina. A via SC deve ser evitada devido à toxicidade cutânea. O uso repetitivo a torna 3 vezes mais potente que a morfina e a duração da analgesia 1,5 a 2 vezes maior<sup>48</sup>. A analgesia dura de 6-12 horas e, às vezes, mais. Liga-se à albumina e a outras proteínas plasmáticas e tissulares (60% a 90%), o que explica seus efeitos cumulativos e a prolongada meia-vida plasmática (12 a 18 horas após a administração isolada por VO. O nível plasmático estabiliza-se em duas a três semanas. A biotransformação ocorre no fígado e gera metabólicos inativos. A droga é excretada na forma inalterada e através de metabólicos inativos. As vias de excreção são urinária, fecal, e pode ser encontrada no suor e saliva. O comprometimento renal ou hepático não altera o clareamento da metadona. É indicada em doentes com insuficiência renal que apresentam sonolência ou delírio com a morfina. A dose recomendada é de 5 mg inicialmente, a cada 6 a 12 horas. Em programas de substituição, a dose prescrita deve corresponder a um décimo da dose de morfina por VO quando esta se situa em 300 mg ou de 30 mg quando for superior a 300 mg. A dose proposta deve ser administrada "se necessário", mas não mais frequentemente que a cada 3 horas; após o sexto dia deve-se avaliar a dose utilizada nos dois dias precedentes e administrá-la de 12/12 horas. Se as doses de resgate forem ainda necessárias com muita freqüência, as doses devem ser elevadas de 1/3 a 1/2 e reajustadas, em função das necessidades. A desintoxicação em dependentes de narcóticos é iniciada com a dose de 15 a 40 mg/dia, devendo ser diminuída, gradualmente, a cada um ou dois dias, até ser suspensa. A síndrome de abstinência à metadona é qualitativamente similar à da morfina, porém de



instalação mais tardia (24 a 48 horas após a última dose), o curso é mais prolongado e os sintomas, menos graves <sup>51</sup>.

### 5.7 Fentanil

O citrato de fentanil é um potente agonista  $\mu$ . É 80 a 100 vezes mais potente que a morfina. Possui coeficiente octanol/água de 813. No plasma, a porcentagem de ligação protéica é de 84 e se liga principalmente à  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida, assim como o alfentanil e o sulfentanil. A porcentagem do fármaco livre não ionizado em pH 7,4 é 10. Após a administração de dose única, por via venosa, possui início de ação mais rápido e duração de efeito mais rápida que a morfina. Sua maior potência e início de ação mais rápido refletem sua maior lipossolubilidade. A curta duração de efeito decorre da redistribuição para tecidos "inativos", como gordura, musculatura esquelética e tecido pulmonar. Se múltiplas doses ou infusão contínua forem administradas, ocorre progressiva saturação destes tecidos e a concentração plasmática de fentanil deixa de declinar rapidamente, prolongando a duração da analgesia e depressão respiratória <sup>1</sup>. Apresenta como principal vantagem a ausência de liberação de histamina e conserva as características de pouca ação sobre parâmetros hemodinâmicos <sup>1</sup>.

Os estudos publicados por Stanley e col. no final da década de 70, citados por Gozzani <sup>1</sup>, documentaram seu valor como anestésico único, que mantinha a estabilidade cardiovascular. A dose para utilização na técnica fentanil-oxigênio ocorre entre 50 e 150  $\mu$ g/kg. Em contraste com a morfina, há melhor predição em relação ao estado de inconsciência e amnésia com uso de altas doses de fentanil. Ele não aumenta as necessidades de fluidos no período da intervenção cirúrgica, diminui o tempo de despertar e as necessidades de ventilação controlada no pós-operatório. A utilização de altas doses de fentanil pode associar-se à bradicardia, reversível pela atropina, hipotensão ocasional, relacionada com a dose e velocidade de injeção, depressão respiratória e rigidez torácica. Da mesma forma que a morfina a estabilidade hemodinâmica é melhor em pacientes hemodinamicamente comprometidos no pré-operatório. Em pacientes em bom estado geral, com doença coronariana, observou-se

uma incidência maior de hipertensão intra-operatória, com necessidades de doses suplementares de fentanil, inclusive para garantir a amnésia. Estas observações levaram os autores a propor a adição de outros agentes como o óxido nítrico, baixas concentrações de anestésicos inalatórios e diazepam em associação com o fentanil.

Atualmente, é empregado para analgesia prolongada em regime ambulatorial ou hospitalar, vias bombas de infusão ou cateteres peridurais, ou como adesivos para administração transdérmica (TD). A elevada lipossolubilidade possibilita analgesia segmentar satisfatória devido ao fato de ligar-se a lipídios do compartimento epidural <sup>48</sup>. Privado e col. <sup>56</sup>, comparando o fentanil por via peridural e intravenosa para a analgesia em cirurgias ortopédicas concluiu que nas condições de seu estudo o efeito analgésico do fentanil peridural é melhor que por via venosa. O fentanil TD proporciona analgesia de até 72 horas; o nível plasmático é observado 36 a 48 horas após a aplicação do adesivo. O tempo necessário para atingir o efeito analgésico varia de 3 a 23 horas. Após a remoção do adesivo, a meia-vida de eliminação plasmática é de cerca de 24 horas. O adesivo deve ser aplicado no tegumento não inflamado, não irradiado, sem umidade, do membro superior ou tronco que não tenha sido submetido à tricotomia. O próximo adesivo deve ser aplicado em regiões não submetidas ao tratamento durante os três a seis dias precedentes. Quando há febre, ocorre aumento da absorção de fentanil. Quando a analgesia não é observada em 48 horas, a dose deve ser elevada e os próximos adesivos devem conter dose adicional de 25 µg/h. Existem alguns doentes que necessitam ter o adesivo trocado a cada dois dias. Pacientes que fazem uso de codeína ou dextropropoxifeno, em doses iguais ou superiores a 240 mg, devem iniciar o tratamento com a dose de 25 µg/h. Doentes que fazem uso de morfina devem ter a dose de 24 horas dividida por três e usar o adesivo na dose mais próxima em µg/h ao valor obtido. Quando se faz a conversão da morfina para fentanil TD pode correr síndrome de abstinência, que deve ser tratada com doses de resgate de morfina durante alguns dias. A dose de morfina previamente utilizada deve ser mantida durante as primeiras doses. A via TD é indicada no tratamento da dor crônica e não da dor aguda. A adoção da via TD deve ser



precedida da administração de morfina por VO ou parenteral a fim de se aferir a eficácia e a tolerância aos opióides e de se determinar a dose apropriada <sup>48</sup>.

### 5.8 Alfentanil

O alfentanil é um derivado do fentanil, possui coeficiente octanol/água de 145, porcentagem de ligação protéica em pH 7,4 de 92 e 90% do fármaco livre não está ionizado em pH 7,4. Seu pequeno grau de ionização contribui para sua mobilização através das membranas e explica, parcialmente, seu rápido início de ação. Em relação ao fentanil, o alfentanil possui potência analgésica 5 a 10 vezes menor, quando utilizado em dose única, possui uma duração de ação mais curta (duração de ação cerca de 11 minutos) e sua meia-vida de eliminação é mais curta (meia-vida de 72 a 94 minutos) <sup>48</sup>, sendo, mais longa que o remifentanil <sup>1</sup>. Sua meia-vida se prolonga a medida que a concentração plasmática se eleva. Apesar da depuração do alfentanil ser menor que o do fentanil, esta diminuição não chega a superar o menor volume de distribuição e resulta numa meia-vida de eliminação menor. O pKa do alfentanil é de 6,5, da morfina 7,93 e do fentanil 8,4. Em regiões onde o pH esteja mais baixo, pode haver seqüestro dos opióides com pKa mais alto e posterior recirculação. Com o alfentanil isso não ocorre, favorecendo o rápido retorno para o plasma durante a fase de eliminação <sup>48</sup>.

As diferenças entre o alfentanil e fentanil, quanto ao início de ação, foram estudadas em humanos, Scott e Stanski, citado por Gozzani <sup>1</sup>, observaram a relação entre a concentração plasmática e eletroencefalograma (EEG), medida pela análise espectral. Os resultados deste trabalho revelaram que o equilíbrio meia-vida plasmática-cérebro (histerese) era de 1,1 minutos para o alfentanil e 6,4 para o fentanil. O retorno da linha de base do EEG também foi mais rápido para o alfentanil.

Ausems e col., citado por Gozzani <sup>1</sup>, estudaram as concentrações plasmáticas e terapêuticas do alfentanil em várias situações cirúrgicas. Uma concentração plasmática de 300 ng/ml é suficiente para bloquear a maioria dos estímulos nócicos durante procedimentos cirúrgicos. A recuperação da consciência com



respiração espontânea ocorre com concentrações abaixo de 200 ng/ml. Com uma infusão de 1 µg/kg/ml a concentração de estado de equilíbrio de 185 ng/ml é alcançada após 6 horas (4 ou 5 meia-vidas). Tal situação não é prática na clínica, e uma concentração necessária para iniciar a intervenção cirúrgica pode ser obtida com uma dose de carga inicial, seguida de infusão de manutenção.

Através de cálculos, concluiu-se que a dose inicial necessária para preencher o volume de distribuição do estado de equilíbrio ( $V_{ss}$ ) é de 100 µg/kg. Esta dose pode ser administrada em um *bolus* único, ou fracionado durante 10 minutos, seguida de uma infusão variando de 0,5 a 2 µg/kg/min, de acordo com o porte de intervenção cirúrgica. A concentração plasmática do alfentanil diminui, rapidamente, após cessar a infusão. Após cerca de 20 minutos a concentração deve cair para cerca de 200 ng/ml (50% dos pacientes tem respiração espontânea). Com cerca de mais 5 minutos é atingido cerca de 12ng/ml, concentração em que todos pacientes respiram espontaneamente. Os tempos de recuperação são válidos para doses de 2 µg/kg/min; com doses de 3 µg/kg/min o tempo de recuperação prolongou-se entre 2 e 3 horas <sup>1</sup>.

Deve se utilizado por via intratecal ou epidural no tratamento prolongado da dor em doentes com câncer e insuficiência renal e que se tornam agitados com outros agentes. Causa menos sedação que a meperidina e o fentanil não causa prurido <sup>48</sup>.

### 5.9 Sufentanil

O sufentanil é cerca de 500 a 1000 vezes mais potente que a morfina e 5 a 10 que o fentanil. Seu coeficiente octanol/água é de 1778, a porcentagem de ligação protéica é de 93 e a porcentagem de fármaco livre, não ionizado em pH 7,4, é 20. Possui um volume de distribuição menor que o do fentanil e uma meia-vida de eliminação também menor. A estabilidade hemodinâmica e hormonal, observada com o uso de sufentanil, está presente não só nos pacientes com doença cardíaca, mas também nos hígidos, com doses entre 5

a 30 µg/kg. A bradicardia parece ser um pouco mais freqüente com o uso do sufentanil do que com fentanil <sup>1</sup>.

A produção de amnésia e habilidade para contornar hipertensão e taquicardia intra-operatória com doses suplementares de sufentanil é maior do que com fentanil. Embora o sufentanil previna a resposta endócrina e metabólica em cirurgia cardíaca, não consegue fazê-lo durante circulação extra-corpórea, mesmo em doses elevadas (20 µg/kg) <sup>1</sup>.

Em relação aos metabólicos, o sufentanil apresenta os produtos da N-desalquilação que são inativos, entretanto a via da O-metilação produz o desmetil-sufentanil que tem 10% da atividade do sufentanil. Os metabólicos são excretados quase igualmente pela urina e fezes e 30% aparecem conjugados. Isto reforça a importância da função renal na depuração do sufentanil <sup>1</sup>.

Um estudo citado por Gozzani <sup>1</sup> observou o tempo necessário para diminuir em 50% a concentração de sufentanil e alfentanil nos efetores, após cessação de uma infusão planejada para manter a concentração de opióide constante. Se a infusão durar menos que 8 horas, o tempo requerido para um decréscimo de 50% na concentração nos efetores é menor para o sufentanil do que para o alfentanil, à despeito da meia-vida de eliminação mais rápida do último. Este fato ocorre pela alta lipossolubilidade do sufentanil, que tende a ser seqüestrado pela gordura. Esta redistribuição do sufentanil produz uma meia-vida de eliminação mais longa, mas também aumenta a depuração do sufentanil, diminuindo rapidamente a concentração plasmática do fármaco, após a interrupção da infusão <sup>1</sup>. O sufentanil pode ser usado para analgesia segmentar por via epidural ou intratecal e não causa prurido <sup>48</sup>.

### 5.10 Remifentanil

O remifentanil é um opióide µ-agonista seletivo, descrito em 1990, mais recentemente comercializado no nosso país, desde 1999. As características farmacodinâmicas são similares às dos outros opióides desse grupo, mas a sua farmacocinética é completamente diferente. Apresenta uma cadeia lateral

metiléster que permite uma metabolização por esterases inespecíficas do sangue e dos tecidos (carboxiesterase) (figura 1). O início da ação após administração por via venosa é rápido (1 a 2 minutos), pois o equilíbrio entre o plasma e o local de ação no sistema nervoso central (biofase) ocorre rapidamente, de forma similar ao alfentanil. O remifentanil não libera histamina

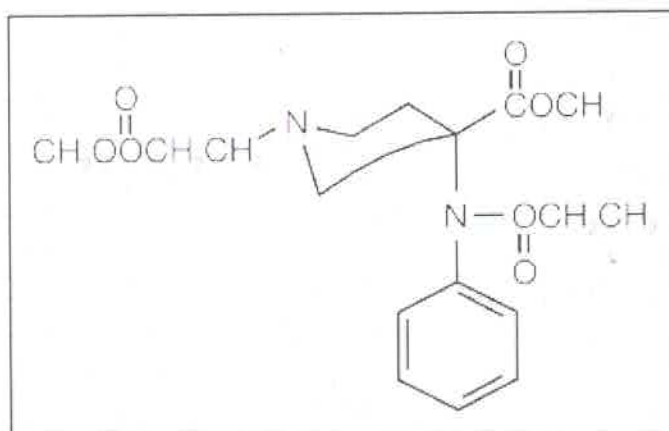


Figura 1 – Estrutura Química do Remifentanil: Hidrólise através de Esterases Não-Específicas.

A duração do efeito do remifentanil é muito curta, com meia-vida de eliminação de 9 a 10 minutos, conseqüente à extensa metabolização extra-hepática, diferente dos outros opióides que dependem da redistribuição tecidual para o término do efeito e do metabolismo hepático para excreção<sup>57</sup>. É o opióide de ação mais rápida disponível comercialmente<sup>58</sup>. A recuperação é rápida mesmo após infusão prolongada, pois sua concentração plasmática se reduz em 50% após 3 a 10 minutos, independentemente do tempo de infusão<sup>59</sup>. Após infusão por 3 horas de doses equipotentes, houve recuperação de 50% da depressão ventilatória 5 minutos após interrupção do remifentanil comparado aos 54 minutos após alfentanil<sup>60</sup>.

Para insuficiência renal não há necessidade de ajuste da dose e não houve diferença clínica ou diferença estatística significativa quando se comparou a sua farmacodinâmica e a farmacocinética e seu principal metabólito em pacientes com função renal normal e com baixa depuração de creatinina. Os pacientes com insuficiência hepática podem apresentar maior sensibilidade aos



opióides e necessitarem de doses menores, mas a sua taxa de metabolização não é alterada <sup>61</sup>.

Pessoas portadoras da forma atípica ou com deficiência da pseudocolinesterase plasmática (butiril-colinesterase), ou mesmo após receberem anticolinesterásico, metabolizam normalmente o remifentanil <sup>62</sup>. Já foi utilizado em paciente com porfiria intermitente aguda sem causar problemas <sup>63</sup>.

O remifentanil está disponível na forma liofilizada em frascos de 1, 2 ou 5 mg. Reconstituído em água contendo 1 mg/ml tem pH próximo a 3. Para uso clínico, deve ser diluído em solução fisiológica ou glicose a 5% e usado em até 24 horas. O uso de solução de Ringer com lactato deve ser evitado pois há perda de ação 6 horas após a diluição. A diluição final para uso deve ser de pelo menos 1 mg em 20 ml, o que resulta numa concentração de 50 µg/ml. Soluções mais diluídas devem ser utilizadas, principalmente, se o paciente for mantido em ventilação espontânea. A diluição em propofol deve ser evitada, pois essa medicação causa hidrólise do grupo éster do remifentanil <sup>64</sup>.

Sua rápida eliminação faz com que não sofra acúmulo e não haja aumento do tempo de ação, mesmo após infusão prolongada, mas torna o uso em *bolus* inconveniente na prática clínica, exceto para algumas indicações específicas <sup>65</sup>.

Essa característica faz do remifentanil o opióide mais apropriado para o uso em infusão venosa contínua, quando se planeja um retorno rápido da ventilação espontânea após cirurgia ou quando há necessidade de se acordar o paciente durante o procedimento cirúrgico. Por outro lado, o rápido final da ação analgésica é uma característica negativa, pois não há, praticamente, analgesia residual <sup>65</sup>.

O uso conjunto de remifentanil com pequenas doses de opióide de ação mais prolongada como a morfina, o fentanil ou a metadona tem sido proposto para evitar o uso em *bolus*, facilitar a manutenção do nível de analgesia intra-operatória e permitir um despertar com menos dor <sup>66</sup>.

O uso em bloqueio neuraxial é contra-indicado, pois na sua formulação está presente a glicina (13 mg/1 mg de remifentanil), que é neurotóxica e pode produzir paralisia transitória <sup>67</sup>.

Convencionalmente, recomenda-se *bolus* de 1 µg/kg por via venosa injetado em pelo menos 30 segundos, seguido de infusão de 0,5 µg/kg/min titulada segundo o estímulo cirúrgico <sup>68</sup>, apesar da farmacopéia americana considerar essas doses excessivas <sup>69</sup>.

A potência analgésica da concentração sanguínea atingida por infusão venosa é pouco maior, cerca de 1,2 vezes, que a do fentanil <sup>59</sup>. Porém, quando essa mesma relação de potência é aplicada para a dose em *bolus*, ocorre uma sobredose relativa, pelo fato do equilíbrio na biofase ser mais rápido que o do fentanil. Esse *bolus*, como o de qualquer opióide, pode causar apnéia, rigidez torácica, bradicardia ou hipotensão arterial. Dose em *bolus* equivalente a 0,2 µg/kg foi recomendada para uso em sedação <sup>70</sup>.

Outras propostas de uso, com infusão de 0,1 a 0,5 µg/kg/min, sem a utilização de *bolus*, já foram descritas <sup>58</sup>, pois evitam os efeitos colaterais do *bolus* e se aproveitam do fato de que, após 10 a 15 minutos de uma infusão constante, a concentração na biofase atinge mais de 80% da concentração no estado de equilíbrio, comparada a menos de 30% com os outros opióides <sup>59</sup>.

Quando se dilui o remifentanil a uma concentração de 50 µg/ml (1 mg em uma seringa de 20 ml) a taxa de infusão na bomba de infusão, em ml/h, pode ser inicialmente estabelecida como de 10% do peso corpóreo em kg, pois isso equivale a uma infusão de pouco menos de 0,1 µg/kg/min. Em um paciente de 60 kg, a taxa de infusão inicial pode ser de 6 ml/h <sup>65</sup>.

Por outro lado, a redução de pressão arterial e frequência cardíaca induzida pelo remifentanil (25% a 40% em média) não tem relação com a dose, mesmo após dose excessiva (30 µg/kg), quando administrada em pessoas saudáveis que receberam anticolinérgicos previamente <sup>71</sup>.



Ao contrário dos outros opióides, o tempo para retornar à ventilação espontânea é pouco alterado após a infusão de grandes doses, por via venosa <sup>72</sup>. Com base nesta característica, o uso intencional de sobredose de remifentanil já foi proposto <sup>73</sup>. Contudo, esta prática já foi apontada como responsável pelo desenvolvimento de tolerância aguda <sup>74</sup>.

O rápido final de ação torna necessária a utilização de outros analgésicos antes de se interromper a infusão do remifentanil. Para cirurgias torácicas, abdominais ou ortopédicas o uso de antiinflamatórios é insuficiente para garantir um despertar sem dor, o que torna necessária a administração conjunta, por via venosa, de opióide de ação mais prolongada como o fentanil (até 150 µg) ou morfina (até 0,15 mg/kg), a utilização de bloqueios regionais ou a infiltração local de anestésico antes do final da cirurgia <sup>75</sup>.

Outra forma de manter a analgesia no pós-operatório imediato é a continuação da infusão do remifentanil de 0,05 a 0,15 µg/kg/min, mas essa técnica está relacionada à maior incidência de depressão respiratória e exige recursos de equipamento e monitorização presentes apenas na sala de recuperação ou na unidade de terapia intensiva <sup>76</sup>. Nessa técnica, o uso simultâneo de nalbufina por via venosa deve ser evitado, pois antagoniza a ação analgésica do remifentanil <sup>77</sup>. A injeção em *bolus* de remifentanil para analgesia pós-operatória não é recomendada <sup>69</sup>.

O uso do remifentanil para sedação pode ser feito por infusão contínua de até 0,1 a 0,15 µg/kg/min. Durante raquianestesia ou bloqueio de plexo braquial, a infusão de 0,04 µg/kg/min associada ao midazolam (3 mg) produziu sedação satisfatória em 50% dos pacientes <sup>78</sup>. Entretanto, causou mais depressão respiratória e maior incidência de náuseas e vômitos, quando comparado ao propofol, tendo sido recomendado seu uso apenas para complementar bloqueios incompletos, com manifestação de dor pelo paciente <sup>79</sup>.

Simoni e col. <sup>80</sup>, comparando o remifentanil e o sufentanil em infusão contínua e intervenções cirúrgicas videolaparoscópicas, concluíram que a estabilidade hemodinâmica foi satisfatória nos dois grupos. Houve maior incidência de dor



pós-operatória imediata no grupo do remifentanil, fato que provocou maior consumo de analgésico morfínomimético de resgate na SRPA, e, conseqüentemente, maior incidência de NVPO e maior tempo de permanência na SRPA. Mesmo sendo o remifentanil um opióide com características farmacocinéticas que propiciem um rápido despertar e curto tempo de recuperação, a profilaxia da dor pós-operatória deve começar de maneira intensa já no intra-operatório, mesmo sendo a cirurgia proposta de baixa morbidade no pós-operatório.

### 5.11 Nalbufina

A nalbufina é um fármaco sintético para uso parenteral, que apresenta ação agonista  $\kappa$  e antagonista  $\mu$ . Não possui potencia analgésica igual aos agonistas e não é indicada no tratamento da dor intensa. Apresenta efeito teto, reverte a depressão respiratória e o prurido causados pelos agonistas morfínicos, mantendo analgesia satisfatória <sup>48</sup>. Deprime pouco a respiração, causa menos dependência física e maior efeito psicomimético que a morfina <sup>81</sup>.

### 5.12 Naloxona

A naloxona é um potente antagonista puro, com insignificante atividade agonista que apresenta grande afinidade para o receptor  $\mu$  em baixas concentrações e que, em elevadas concentrações, antagoniza os receptores  $\Sigma$  e  $\kappa$  e reverte o efeito dos opióides analgésicos. Antagonismo parcial pode ser observado quando as doses são muito pequenas. A relação de potência VO/parenteral é de 1/50, porque é quase completa e rapidamente metabolizada no fígado primariamente a glucoronida de naloxona e excretada pelos rins antes de atingir a circulação sistêmica. Reverte a analgesia, o espasmo das vias biliares, o prurido, a depressão respiratória, a obstipação (por VO), a sedação, a hipotensão arterial e a vasodilatação causada pelos agonistas opióides e os efeitos psicomiméticos e disfóricos dos agonistas-antagonistas (nalbufina) <sup>48</sup>. É eficaz no tratamento do acidente vascular encefálico e dos traumatismos espinais e encefálicos, do choque séptico (causado pela liberação de encefalinas endógenas que exercem potente efeito vasodilatador) e constitui

instrumento para o diagnóstico de dependência física. Como a sua meia-vida é curta (30 a 45 min), doses repetidas são necessárias. Deve ser administrada na dose de 1 a 5 µg/kg IV ou, continuamente, na dose de 5 µg/kg/h IV para controlar a depressão respiratória. Quando do uso da morfina por via intratecal, a naloxona (400 µg) reverte a depressão respiratória, o prurido, a retenção urinária, as náuseas e os vômitos sem reverter a analgesia. A injeção rápida pode causar náuseas e vômitos que são prevenidos quando a dose é administrada em 2 a 3 minutos. Durante seu uso, é essencial a monitorização da pressão arterial, pois taquicardia, hipertensão arterial, edema pulmonar e ou arritmia cardíaca podem ocorrer (aumento da atividade do sistema nervoso simpático). A reversão dos efeitos colaterais pode induzir recorrência da dor e aparecimento de sintomas de abstinência em doentes com dependência física. Não induz depressão respiratória, constrição pupilar ou efeito psicomimético e não exerce atividade farmacológica na ausência de opióides<sup>51</sup>. Os principais efeitos de alguns opióides importantes seguem no quadro abaixo.

Quadro 1 - Principais efeitos de alguns opióides importantes<sup>82</sup>

	Morfina	Codeína	Meperidina	Fentanil	Nalbufina
Analgesia	++++	++	+++	++++	++
Humor	+=-	=+	++	++	--
Sedação	+++	+	++	++++	++++
Emese	+++	+	++	---	--
Tosse	---	---	--	----	?
Depressão respiratória	+++	+	++++	+++	++
FC	=-	?	=+	---	=-
PA	=-	----	---	---	+=-
Peristalse	----	-	--	++++	-
Vias biliares	++	+	+++	?	?
Constricção brônquica	+++	?	?	0	?
Tono ureteral	++	?	+	0	?
Tono vesical	+++	?	+	0	?
Liberção de histamina	++++	++++	0	0	?

## 6 UTILIZAÇÃO DE OPIÓIDES NA ANALGESIA DO PARTO VAGINAL

A primeira analgesia obstétrica documentada foi realizada por Simpson, em 1847, utilizando o clorofórmio. A partir daí, muitos fármacos e técnicas foram empregados. Entre elas, a inalação de óxido nitroso, ciclopropano ou éter; agentes por via venosa, como os barbitúricos e opióides; bloqueio paracervical, bloqueio dos nervos pudendos e anestesia local; raquianestesia para o período expulsivo; além da anestesia peridural contínua e da anestesia combinada (raquiperidural) <sup>83</sup>.

Os mecanismos envolvidos na dor associada ao trabalho de parto são bem conhecidos. Os fatores mais importantes envolvidos são: a dilatação do colo uterino, a contração e distensão das fibras miométriais, distensão do canal de parto, tração de anexos e peritônio, pressão na uretra, bexiga e outras estruturas pélvicas, além da pressão sobre as raízes nervosas do plexo lombosacro <sup>84</sup>.

A analgesia em Obstetrícia é um assunto sobre o qual ainda não existe consenso. Recentemente, anesthesiologistas argumentaram contra preconceitos arraigados que consideram aceitável que parturientes experimentem dores intensas, mesmo sob cuidados médicos <sup>85</sup>. São relatadas, ainda, posições de que métodos farmacológicos de analgesia produzem efeitos deletérios sobre a mãe e o feto, devendo ser evitados, e de que a dor seja fundamental para a adaptação do feto à vida neonatal e à integração mãe-filho, não devendo ser abolida <sup>86</sup>. A dor é um importante sinal do início do trabalho de parto e, após caracterizada a regularidade das contrações, ela pode e deve ser aliviada, já que pode afetar a contratilidade e o fluxo sanguíneo uterinos, prolongando o tempo do trabalho de parto <sup>87</sup>.

A ansiedade e a dor durante a fase de dilatação determinam uma hiperventilação materna, aumento no consumo de oxigênio e nas concentrações de catecolaminas circulantes, cortisol e hormônio adrenocorticotrófico. A hiperventilação ocasiona hipocarbica, vasoconstrição útero-placentária e desvio da curva de dissociação da hemoglobina materna



para a esquerda, efeitos que, associados ao aumento do consumo de oxigênio materno, diminuem a oferta de oxigênio ao feto. Concentrações excessivas de catecolaminas circulantes, além de vasoconstrição uterina, aumentam o consumo de oxigênio e o lactato sangüíneo. O alívio da dor durante o trabalho de parto diminui a ventilação-minuto, o consumo de oxigênio, as concentrações de catecolaminas circulantes e de lactato sangüíneo. Estudos realizados após anestesia peridural para analgesia de parto mostraram que houve melhora na perfusão placentária e redução na concentração de substâncias liberadas durante o estresse, como cortisol e  $\beta$ -endorfinas<sup>88</sup>.

A administração de anestésicos locais, embora satisfatória para o controle da dor, tem sido responsabilizada por efeitos indesejáveis, como hipotensão materna secundária ao bloqueio simpático e relaxamento muscular do assoalho pélvico e da parede abdominal, levando a dificuldades na rotação interna do pólo cefálico fetal dentro do canal de parto, à abolição do reflexo de Ferguson e ao eventual prolongamento do período expulsivo, com aumento de incidência de partos instrumentais<sup>89</sup>. Há cerca de vinte anos, a observação do efeito analgésico de opióides administrados por via espinal trouxe esperanças de se obter uma analgesia efetiva, sem bloqueio simpático ou motor, ideal para obstetrícia, pós-operatório e dores crônicas<sup>90</sup>.

Para o alívio da dor, na primeira fase do trabalho de parto, necessita-se de bloqueio sensitivo das fibras nervosas aferentes entre T<sub>10</sub> e L<sub>1</sub>, portanto, pouco extenso, o que raramente causa grandes repercussões hemodinâmicas, podendo ser atingido tanto com a anestesia peridural contínua quanto com a anestesia combinada<sup>91</sup>.

O advento de técnicas anestésicas modernas, o desenvolvimento de novos anestésicos locais com menor toxicidade cardiovascular e neurológica e a adição de opióides ao anestésico local proporcionam parto livre de dor com mínimos efeitos colaterais maternos e fetais<sup>88</sup>.

O anestésico local (AL) determina bloqueio dos canais de sódio da membrana dos axônios das raízes nervosas espinhais e das células do corno posterior e

anterior da medula. Os opióides, por sua vez, atuam como agonistas nos receptores opióides em locais pré e pós-sinápticos do sistema nervoso central e em outras áreas do organismo<sup>92</sup>. Com mecanismos de ação distintos, esses fármacos associados têm ação sinérgica<sup>93</sup>.

A analgesia peridural foi introduzida em Obstetrícia em 1938<sup>94</sup>. Após várias modificações técnicas para seu aperfeiçoamento, difundiu-se na América Latina, a partir dos anos cinqüenta, e ofereceu múltiplas vantagens, entre elas a inocuidade, a não-interferência na contratilidade uterina e fácil aplicação<sup>95</sup>. Segundo Crawford<sup>96</sup>, a principal função do bloqueio peridural é o alívio da dor durante o trabalho de parto e o parto, devendo ser indicado para a maioria das parturientes.

Esses conhecimentos levaram à busca de um opióide que satisfizesse as necessidades obstétricas. Sabe-se que a adição de fentanil à bupivacaína peridural é capaz de produzir analgesia satisfatória durante o primeiro estágio do trabalho de parto, sem efeitos colaterais importantes para a mãe ou recém-nascido<sup>97</sup>.

O uso exclusivo de fentanil intratecal também é capaz de produzir analgesia durante o trabalho de parto, entretanto não é capaz de promover analgesia satisfatória durante o período expulsivo<sup>98</sup>, além de estar associado à alta incidência de efeitos colaterais<sup>99</sup>.

A associação entre anestésicos locais e opióides passa a ser, então, uma excelente opção em termos de qualidade analgésica, quando administrada por via peridural. Essa combinação parece preservar os benefícios de cada droga e diminuir o risco de efeitos indesejáveis<sup>100</sup>.

Nesse sentido, a associação fentanil/bupivacaína e, mais recentemente sufentanil/bupivacaína, para analgesia de parto por meio de bloqueio epidural, tem sido divulgada como vantajosa por apresentar rápido início de ação, maior duração da analgesia<sup>101</sup> e menor grau de relaxamento muscular<sup>102</sup>. Além de melhora significativa na qualidade da analgesia, observa-se uma diminuição da



necessidade de anestésicos locais e menor duração do primeiro estágio do trabalho de parto <sup>101</sup>.

A afirmação de que a analgesia peridural deva ser contra-indicada nas fases iniciais do trabalho de parto, por levar a um aumento no índice de cesarianas por distocia <sup>103</sup>, motivou discussões <sup>85,104</sup> e incentivou a realização de estudos com esse objetivo <sup>105</sup> que apresentaram resultados favoráveis à intervenção para alívio da dor materna assim que o trabalho de parto esteja bem estabelecido, sem prolongamento no tempo de trabalho de parto ou aumento no índice de cesarianas.

Cecatti e col. <sup>106</sup> analisaram o efeito da adição de um opióide ao anestésico local de forma peridural na analgesia de parto e os resultados mostraram a superioridade da associação bupivacaína/sufentanil em relação à qualidade da analgesia produzida com bupivacaína somente. Trata-se não apenas de aumento na intensidade da analgesia, mas também do prolongamento de sua duração. Não houve aumento na duração do trabalho de parto depois do início da analgesia quando se compararam ambos os grupos, nem qualquer diferença quanto à via de parto. Não houve também diferenças entre os grupos com relação à avaliação dos recém-nascidos. Conclui-se que a associação de 30 µg de sufentanil à primeira dose de bupivacaína é segura e eficaz, melhorando a qualidade da analgesia, sua duração e não afetando a progressão do trabalho de parto e o resultado neonatal.

A anestesia combinada é uma opção recente que está ganhando popularidade, envolvendo a administração de uma dose de um agonista opióide, por via subaracnóidea, para o tratamento das dores na primeira fase do trabalho de parto, sendo posicionado o cateter peridural para que sejam administradas doses de anestésico local para o alívio da dor na segunda fase do trabalho de parto. Ao se injetar opióides no espaço subaracnóideo, independente da dose, não se observa bloqueio motor, pois eles agem em receptores específicos nas lâminas de Rexed do corno dorsal, modulando a dor sem afetar as vias motoras, autonômicas ou proprioceptivas <sup>83</sup>.



As vantagens da administração subaracnóidea de opióides incluem melhora na qualidade da analgesia, rápido início de ação, ausência de bloqueio motor <sup>107</sup>, baixa exposição materno/fetal a fármacos e facilidade de realização da técnica <sup>108</sup>. A principal desvantagem da utilização do opióide no neuroeixo seria o aparecimento de prurido, hipotensão arterial, alterações temporárias da frequência cardíaca fetal e depressão respiratória, cuja incidência varia de 0,01% a 0,1% e não é significativa na ausência de sedação <sup>109</sup>.

Cortês e col. <sup>110</sup> compararam duas técnicas de analgesia de parto: peridural contínua *versus* combinada, ambas com a utilização de bupivacaína a 0,25% em excesso enantiomérico de 50% (S75-R25) e fentanil. Foram avaliados os seguintes parâmetros: qualidade da analgesia, tempo de instalação, grau de bloqueio motor, possibilidade de deambulação e micção espontânea, duração do trabalho de parto, possíveis alterações hemodinâmicas maternas e vitalidade do recém-nascido. Foi concluído que embora a técnica combinada tenha proporcionado um alívio rápido e imediato da dor, ambas mostraram-se eficazes e seguras para a analgesia do trabalho de parto.

Salem e col. <sup>111</sup> compararam os efeitos adversos do sufentanil por via peridural contínua e por via subaracnóidea. Concluíram que o sufentanil nas doses utilizadas neste estudo, administrado por via subaracnóidea ou peridural e associado aos anestésicos locais, apresentou comportamento similar quanto à duração da analgesia e a vitalidade dos recém-nascidos, avaliadas pelo boletim de apgar. A ocorrência de efeitos adversos, como prurido, bradicardia, hipotensão arterial, náusea, vômito, depressão respiratória e retenção urinária também foi igual, em ambos os grupos durante o período de estudo. Apenas a incidência de sedação em M1 (período de trabalho de parto após analgesia) foi maior nas gestantes que receberam sufentanil por via peridural, valores com diferença estatística significativa (50% *versus* 7%). Apesar de não ter ocorrido diferença estatística significativa, o prurido foi queixa de 32% das pacientes que foram submetidas à técnica de duplo-bloqueio e de 17% das submetidas à anestesia peridural e a náusea foi a queixa de 14% das gestantes submetidas ao duplo-bloqueio em M1, e de 12% em ambos os grupos em M2 (24 horas após a realização da analgesia).

A etiologia da bradicardia fetal é incerta, mas parece estar relacionada com a rápida cessação da dor das contrações uterinas, o que reduz a concentração plasmática materna de  $\beta$ -endorfinas <sup>112</sup> e epinefrina <sup>113</sup>. Essa bradicardia, quando intensa, acarreta indicação de cesariana de emergência. A bradicardia fetal pode ocorrer tanto na técnica combinada quanto na peridural contínua, porém na combinada, com o uso do opióide subaracnóideo há uma rápida e intensa cessação da dor das contrações uterinas e a incidência de bradicardia fetal é maior <sup>114,115</sup>.

Esses resultados estão de acordo com os descritos na literatura, nos quais o relato de prurido é maior após a administração de opióide pela via subaracnóidea. A incidência, após injeção subaracnóidea de sufentanil, é elevada, variando de 25% a 90% <sup>116</sup>.

Sia e col. <sup>117</sup> observaram que 5  $\mu$ g de sufentanil, introduzidos no espaço subaracnóideo, ocasionaram menor incidência de hipotensão arterial e sedação que os 10  $\mu$ g, porém a ocorrência de prurido não variou com a redução da dose.

De maneira similar ao que ocorre com os efeitos analgésicos, parece haver um limiar acima do qual o sufentanil produz prurido, independentemente da dose administrada <sup>118</sup>.

Ainda não está esclarecido se o prurido é induzido pela migração cefálica do fármaco no líquido e subsequente interação com o núcleo do nervo trigêmeo, localizado na medula, ou se há envolvimento com os receptores da serotonina do tipo 3, que são abundantes no corno dorsal da medula espinhal <sup>119</sup>.

Está estabelecido que a hipotensão arterial secundária à administração subaracnóidea de sufentanil, em pacientes submetidas à analgesia de parto, é decorrente da rápida e profunda analgesia determinada pela técnica anestésica, o que leva à diminuição imediata das concentrações de catecolaminas circulantes <sup>120</sup>.



Os opióides podem desencadear náusea e vômito porque estimulam a área quimiorreceptora de gatilho, no assoalho do quarto ventrículo, refletindo sua característica de agonistas parciais dos receptores dopaminérgicos da zona quimiorreceptora. A barreira hematoencefálica é mais permeável nesse local do que em outras partes do encéfalo <sup>121</sup>.

Embora a sedação seja o efeito colateral comum dos opióides, o mecanismo e as características deste fenômeno não são totalmente conhecidos. Em estudo sobre os prováveis mecanismos que atuam na interação entre os opióides e benzodiazepínicos, há a hipótese de existência de co-localização dos receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) e dos receptores opióides no sistema nervoso central, com possível atividade cruzada e vias comuns de transdução intracelular <sup>122</sup>.

Os opióides movem-se rapidamente do espaço peridural para o líquido e para a medula espinhal, por difusão simples através das meninges. Seu comportamento no espaço subaracnóideo é determinado pela solubilidade lipídica. Foi demonstrado que os opióides hidrofóbicos têm volume aparente de distribuição elevado e este é resultante de sua rápida saída do meio aquoso do líquido em direção aos meios mais hidrofóbicos, como a gordura peridural <sup>123</sup>.

Cerca de 60% da dose de sufentanil administrada no espaço subaracnóideo passam para o espaço peridural, atingindo o sistema circulatório <sup>123</sup>.

A utilização de morfina ou meperidina, por via subaracnóidea, para analgesia de parto não é indicada, pois há aumento na incidência de efeitos colaterais, como hipotensão arterial materna, prurido, náuseas, vômitos, depressão respiratória e bradicardia fetal <sup>114</sup>.



## 7 APLICAÇÃO DOS OPIÓIDES NA DOR CRÔNICA

Quanto à dor oncológica, os opióides são amplamente utilizados, especialmente quando a expectativa de vida dos doentes é limitada, mas ainda existem controvérsias a respeito de seu uso em condições de dor crônica não decorrente ou não associada ao câncer. A possibilidade de dependência física e/ou psíquica e do uso desses agentes farmacológicos com outras finalidades, que não o tratamento da dor, resultaram no estabelecimento de regras que regulamentaram e dificultaram sua distribuição e prescrição e criaram estigmas infundados sobre seu uso <sup>124</sup>.

De acordo com SCHOFFERMAN, citado por Pimenta e col. <sup>125</sup>, os opióides devem ser indicados para doentes com doença estruturada, onde a queixa de dor e incapacidade são coerentes com a história e quadro físico, os aspectos emocionais e sociais são compatíveis ao quadro algico e o doente não deve possuir antecedentes de uso de álcool ou drogas. Segundo o autor, estes doentes são os que mais se beneficiam com essa terapêutica mas, infelizmente, constituem minoria entre os doentes com dor crônica não neoplásica. Opióides não devem ser indicados para doentes com estilo de vida centrado na dor, pois a dor e o opióide passarão a ser o núcleo de atenção do indivíduo. Neste grupo de doentes freqüentemente observa-se que o relato de dor e incapacidade são desproporcionais e que fatores psicológicos e sociais preponderam no quadro clínico. Este grupo, embora seja o mais numeroso entre os doentes com dor crônica, parece ser o que menos se beneficia com o opióide.

A dor neuropática e por afecções do aparelho locomotor é difícil de ser tratada. Vários autores observaram melhora da dor crônica por afecções neuropáticas e músculo-esqueléticas com o uso de opióides. Poucos relataram haver melhora da funcionalidade <sup>126</sup>.

Tennanteuelmen; Portenoy; Schug Large, citados por Pimenta e col. <sup>125</sup>, sugerem critérios para a admissão, para a condução da fase de teste e normas para a manutenção de doentes com dor crônica em protocolos com opióides.

As diretrizes para a indicação são: falência de resultados com métodos analgésicos tradicionais; avaliação física e emocional preferencialmente por 2 especialistas; ausência de história anterior de uso de drogas e álcool, embora a existência de antecedentes constitua contra-indicação relativa, requeira consulta com especialistas em droga-adição e consulta ao serviço de controle de drogas; a decisão sobre a admissão de doentes no protocolo deve ser tomada pela equipe de profissionais (2 ou mais); obter, por escrito, o consentimento do doente e dar-se ênfase na melhora da atividade física e social decorrente do alívio da dor. Propõem como esquema básico fase de teste com duração de 4 semanas e o uso de opióide agonista  $\mu$  de longa duração; o uso da via oral em regime de horário pré-estabelecido e avaliações freqüentes para rever a dosagem, avaliar a eficácia analgésica e identificar alívio duradouro da dor e/ou melhora da função. Propõem que o uso do opióide em regime prolongado deve atender para os seguintes aspectos: prescrição por 1 único profissional; revisões mensais do alívio, do estado funcional, do uso apropriado da medicação e do aparecimento de efeitos colaterais; revisão e discussão contínua dos aspectos educativos relativos à dor crônica e seu manejo; continuidade dos esforços para se obter melhora física e social como resultado do alívio da dor; contrato com o doente explicitando o uso apropriado do fármaco e a possibilidade de interrupção do tratamento e notificação ao serviço de controle de entorpecentes nas situações de uso recreacional, perdas ou escalada de dose injustificáveis e solicitação de opióides em outros serviços; uso de supervisores ou internação para avaliação no caso de exacerbação inexplicável da dor ou aumento injustificável da dose e, finalmente, a reavaliação continuada da situação em sua globalidade considerando outros métodos para o controle da dor.

Um estudo que envolveu 1912 médicos norte americanos citado por Pimenta e col.<sup>125</sup>, de diferentes especialidades, avaliou as crenças destes profissionais quanto ao uso de opiáceos para o controle da dor crônica não relacionada ao câncer. Solicitou que estes atribuíssem notas a algumas assertivas. Observou-se que os médicos prescrevem opióides para o controle da dor crônica não oncológica de modo não freqüente (média - 1,42); que preocupam-se em



avaliar a melhora da funcionalidade do doente que utiliza estes fármacos (média - 4,41) e que o alívio da dor sem melhora da funcionalidade é justificativa para continuar o uso de opióides para significativa parcela dos entrevistados (média- 2,51).

Há variabilidade na resposta dos doentes aos diferentes grupos de opióides. Alguns autores observaram que a morfina proporcionava melhora da dor, mas não da funcionalidade e, outros, que a codeína e o propoxifeno proporcionavam melhora da dor e da função em número consistente de casos. A má resposta à uma droga não prediz que o mesmo possa ocorrer com outras. A possibilidade de os opióides modificarem e comprometerem a reabilitação em pacientes não oncológicos foi amplamente avaliada. Os opióides podem comprometer o desempenho e a reabilitação ou, ao contrário, o conforto proporcionado ou podem facilitar a funcionalidade. Isso sugere que haja heterogenidade nas populações de doentes com dor crônica frente ao tratamento <sup>124</sup>.

Em doentes com dor oncológica a melhora foi menos expressiva quando havia dor neuropática, dor incidental, déficit de funções cognitivas e estresse psicológico e não foi necessariamente relacionada à natureza do agente prescrito. Fatores genéticos foram implicados nas respostas e nas adversidades de alguns opióides. Entretanto, não há estudos que demonstrem aspectos preditivos, suficientes, indicadores de resistência ou intolerância aos opióides <sup>124</sup>.

Os opióides não comprometem a sobrevida dos doentes, apesar da possibilidade de causar anormalidades secundárias nos mecanismos de defesa; a sobrevida aparentemente prolonga-se devido ao fato de a dor ser controlada, ocorre melhora do sono, do apetite, do volume de ingestão, da atividade física e o repouso. Em doses analgésicas e adequadamente tituladas não alteram as funções psicomotoras <sup>124</sup>.

Pimenta e col. <sup>125</sup> comparam pacientes não oncológicos antes e após o tratamento com opióide intratecal. A intensidade da dor foi avaliada por meio de



escala numérica de 0 a 10. As atividades de vida diária como trabalho, atividade física, auto cuidado, recreação, sono, atividade sexual e as alterações de humor e da capacidade de concentração foram investigadas por meio de questões fechadas, contendo 5 graduações, onde se indagava se o tratamento em questão não interferiu, melhorou, melhorou muito, piorou ou piorou muito a capacidade/habilidade do indivíduo para o desempenho das atividades acima especificadas. Concluíram que o uso de opióide intratecal para o alívio da dor e melhora da funcionalidade, realizada em 11 doentes com dor neuropática e miofascial, desenvolvida a partir da auto-avaliação do doente, mostrou importante alívio da dor, nos aspectos de intensidade e duração dos episódios dolorosos diários. No entanto, a melhora do desempenho das atividades da vida diária não foi da mesma magnitude. Os efeitos colaterais não foram expressivos na maioria dos avaliados e não se observou um comportamento de adição nestes doentes.

A administração prolongada de opióides agonistas puros, agonistas parciais ou agonista/antagonista acarreta desenvolvimento de tolerância, em graus variáveis. Tolerância aguda refere-se à situação em que o desenvolvimento de tolerância é muito rápido, após uma única ou poucas doses do fármaco. Tolerância crônica refere-se à situação em que a droga é administrada por tempo prolongado antes de ocorrer diminuição no efeito. É aceito que tolerância absoluta aos opióides não ocorre. Tolerância cruzada é aquela situação onde a tolerância a uma droga confere tolerância à outra. A tolerância aos diversos efeitos dos opióides desenvolve-se em ritmos diferentes. De modo geral, a tolerância aos efeitos colaterais dos opióides desenvolve-se mais rapidamente que a tolerância ao efeito analgésico e o desenvolvimento de tolerância à depressão respiratória é mais rápido que a tolerância à ação obstipante. Pode haver tolerância após alguns dias de infusão contínua de opióides para controle da dor aguda e, contrariamente a isto, pode-se observar doentes com doença oncológica estável recebendo doses estáveis de opióide por prolongados períodos de tempo. Se um doente com dor crônica não oncológica necessita continuamente de doses altas e crescentes de opióides

para a analgesia deve-se considerar a possibilidade de interromper o tratamento <sup>125</sup>.

A avaliação do desenvolvimento de vício no doente com dor não é fácil. O conceito de vício pode incluir sintomas de dependência física e tolerância e estes, por si só, não significam vício. No doente com dor crônica, que recebe opióide, os fenômenos de tolerância e dependência física podem ser esperados. O comportamento inadequado associado à busca incessante da droga, a preocupação constante com a sua falta, a continuidade do uso apesar dos danos físicos, emocionais e sociais decorrentes, a perda de controle sobre a ingestão do fármaco e a ausência de efeito analgésico significativo, são os dados mais importantes para o diagnóstico de vício <sup>125</sup>. Segundo Savage, citado por Pimenta e col. <sup>125</sup>, os sinais sugestivos de vício na terapia com opióides para o controle da dor crônica são: não aceitação de outras alternativas terapêuticas propostas, relato de não alívio da dor com outro método que não o opióide, preferência por opióides de ação curta ou em bolus, obtenção de prescrição em múltiplos serviços, uso de drogas de rua, não adesão a outras recomendações terapêuticas, diminuição do nível funcional, apesar da aparente analgesia, persistência de efeitos colaterais como sonolência, sedação e euforia, não ingestão dos fármacos conforme prescritos, término da medicação antes do período previsto e relatos repetidos de perda ou extravio da prescrição. Um único sinal, não necessariamente, indica vício, mas uma constelação de sinais pode ser sugestivo. Além disso, considera-se, ainda, que os critérios para distúrbios relacionados ao uso de substâncias proposto pela Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM- III R, não são adequados para o diagnóstico de adição no doente com dor crônica pois 5 dos 9 critérios preconizados referem-se à dependência física e tolerância, que são frequentes em doentes que utilizam opióides por tempo prolongado. Apenas os 4 critérios que se referem à funcionalidade podem ser indicativos de adição nestes doentes (ingestão diferente do modo prescrito, repetidos relato de perda e solicitação de medicação em centros diferentes, uso continuado da medicação, apesar dos efeitos colaterais e piora do nível funcional, apesar da aparente analgesia).



Acredita-se que o efeito euforizante dos opiáceos seria o que levaria à adição. Há evidências que os opiáceos aumentam a atividade dos neurônios dopaminérgicos no córtex frontal, tegmental ventral e núcleo accumbens, por inibir a recaptação de dopamina e, deste modo produz euforia. Embora este efeito ocorra, no uso clínico de analgésicos opióides, tem-se observado que os doentes referem mais disforia do que euforia. O potencial para adição não reside somente nas propriedades dos opióides, mas requer interação entre estas propriedades e variáveis fisiológicas, psicológicas e sociais e, a resultante desta interação, poderá predispor o indivíduo à dependência psíquica <sup>125</sup>.

O termo "pseudo-vício" refere-se à percepção do profissional de comportamentos semelhantes aos apresentados por aqueles com dependência psíquica mas que, de fato, estão associados à busca de analgesia em doentes com dor intensa, medicados de modo insuficiente e que não receberam tratamento efetivo para o controle da dor. O doente com "pseudo-vício" pode ser diferenciado daquele com dependência psíquica observando-se que quando doses mais elevadas do opióide são oferecidas o doente não as utiliza de modo a ter sedação ou euforia persistentes, a capacidade funcional melhora e a medicação é utilizada como prescrita, sem perda de controle <sup>125</sup>.

Os opióides chamados fracos (tramadol ou codeína), têm sido freqüentemente utilizados nas clínicas de dor em todo mundo. A escolha destes fármacos deve-se primeiramente à falsa crença de que eles causariam menos dependência psicológica do que os chamados fortes e também pelo fato de suas prescrições, em alguns países, não exigirem um receituário especial. Estes opióides fracos, geralmente disponíveis numa formulação de liberação rápida, podem, na verdade, ser mais euforizantes do que os opióides fortes que apresentam formulações de liberação lenta (morfina, fentanil, oxicodona) ou daqueles que apresentam um tempo máximo de ação (metadona) (Tabela 2). Além disso, os opióides fracos são geralmente compostos em associação com não-opióides (paracetamol, ibuprofeno etc), o que limita a dose devido aos efeitos adversos destes não-opióides <sup>55</sup>.



Tabela 2 – Opióides fortes mais utilizados na dor crônica<sup>56</sup>

	Dose (oral)	Intervalo	T 1/2 $\beta$ (min)
Morfina	10 a 15 mg	4/4 h	134
Metadona	5 a 10 mg	8/8 h	1380
Hidromorfona	2 a 4 mg	4/4 h	15
Oxicodona	7,5 a 10 mg	4/4 h	150
Fentanil (transdérmico)	50 $\mu$ g/h	72/72 h	186
Levorfanol	2 mg	8/8 h	660

## 8 ADMINISTRAÇÃO DOS OPIÓIDES NA DOR PÓS-OPERATÓRIA

O conceito de que a dor pós-operatória é normal e esperada, associado à falta de conhecimento da fisiologia da dor e da farmacologia dos analgésicos bem como a falta de treinamento da equipe de enfermagem para avaliação do quadro algico, faz com que a atenção da equipe esteja voltada às complicações pós-operatórias mais comuns (fístulas, infecções, sangramentos, etc.) do que ao sintoma que mais incomoda o paciente: a dor. O resultado disso é que grande parte dos pacientes cirúrgicos experimenta dor intensa no pós-operatório. Em um estudo realizado no Hospital das Clínicas de São Paulo, verificou-se que somente 20% dos pacientes apresentavam controle adequado da dor nas primeiras 24 horas de pós-operatório e 50% deles apresentavam intensa dor nas 48 horas iniciais. Em estudo realizado nos Estados Unidos com 500 pacientes operados, 77% deles apresentavam dor pós-operatória, sendo que em 80% dos casos a dor era classificada como moderada a intensa <sup>127</sup>.

A dor não é apenas um incômodo, mas envolve complexas reações fisiológicas, com manifestações autonômicas e psicológicas que levam à imunossupressão, à diminuição da perfusão tissular, ao aumento do consumo de oxigênio, do trabalho cardíaco, ao espasmo muscular, à alteração da mecânica respiratória e à liberação dos hormônios do "stress", culminando no aumento do catabolismo e alteração do balanço nitrogenado. Além disso, a não mobilização do paciente, decorrente da dor, aumenta o risco de ocorrência de pneumonia e trombose venosa no período pós-operatório, havendo relação direta destes eventos com o aumento da morbi-mortalidade do paciente cirúrgico <sup>127</sup>.

A incidência e intensidade da dor dependem de características individuais, do tipo de operação, e da qualidade do tratamento instituído. Com relação às características individuais, além das influências culturais, sociológicas e de personalidade, têm-se demonstrado uma correlação inversamente proporcional entre as necessidades de analgésicos e as concentrações de endorfinas e norepinefrina no líquido. Com relação ao tipo de operação, a intensidade da dor no pós-operatório está mais na dependência do local operado do que da

gravidade do procedimento, obedecendo à seguinte ordem decrescente: cirurgia torácica, abdominal superior, abdominal inferior, ortopédica e as cirurgias periféricas <sup>127</sup>.

Os estudos neurofisiológicos da dor mostram que a repetição de estímulos nociceptivos modifica a percepção dolorosa e facilita sua transmissão. Isto se explica através da ampliação do campo de receptores cutâneos e diminuição das influências inibitórias da dor, principalmente pela ação dos receptores N-Metil-D-aspartato. Portanto, teoricamente, a inibição prévia das vias nociceptivas através de um bloqueio perineural com anestésicos locais ou administração de opióides ou antiinflamatórios, impediriam a sua hiperexcitabilidade e diminuiriam a dor pós-operatória. Estes são os princípios do que se chama analgesia preempitiva, onde a escolha da técnica anestésica e a utilização de analgésicos previamente ao ato operatório, influenciariam diretamente a qualidade do controle da dor pós-operatória. No entanto, ainda existem controvérsias sobre a eficácia da analgesia preempitiva devido à dificuldade de comprovação de que a qualidade analgésica de determinada técnica seja melhor quando esta é administrada antes do estímulo cirúrgico <sup>127</sup>.

O controle da dor e suas repercussões no período pós-operatório envolvem diferentes métodos e vias de infusões de drogas (tabela 3) incluindo: anestesia e analgesia regional (bloqueios de nervos periféricos e plexulares); opióides sistêmicos; analgesia controlada pelo paciente (ACP); opióides por via peridural ou subaracnóidea; opióides por via peridural associados ao anestésico local ou adjuvantes como a clonidina; agentes não opióides; técnicas psicológicas e outros métodos <sup>128</sup>.



Tabela 3 - Analgesia pós-operatória: opióides, doses e vias de administração <sup>127</sup>

Opióides	Posologia	Vias de Administração
Tramadol	50 - 100mg - 2 a 3 x/dia (Mx: 400mg) 10 - 20mg/h 20 - 100mg/dia	VO, IV ou IM IV (infusão contínua) Epidural
Meperidina	2,5 - 3,5mg/kg a cada 3 a 4h 1,5 - 2,0mg/kg a cada 3 a 4h 1,5 - 2,0mg/kg a cada 3 a 4h 0,3 - 0,6mg/kg/h 30 - 100mg a cada 4 a 6h 14 - 20mg/h 0,2 - 1,0mg	VO SC IV ( <i>bolus</i> ) IV (infusão contínua) Epidural ( <i>bolus</i> ) Epidural (infusão contínua) Intratecal
Morfina	0,5 - 1,0mg/kg a cada 3 a 4h 0,15mg/kg a cada 3 a 4h 0,15mg/kg a cada 3 a 4h 0,03 - 0,1mg/kg/h 0,1 - 1mg dose única 30 - 50µg/kg a cada 8 a 24h 0,4 - 0,6mg/h 1 - 10mg	VO SC IV ( <i>bolus</i> ) IV (infusão contínua) Intratecal Epidural ( <i>bolus</i> ) Epidural (infusão contínua) Intra-articular (diluir em 20ml de SF 0,9%)
Fentanil	Dose inicial 0,8 - 1,6µg/kg 0,3 - 1,6µg/kg/h 50 - 200mg a cada 2 a 5h 5 - 20µg 75 - 150mg a cada 48 a 72h	IV (infusão contínua) Epidural (infusão contínua) Epidural ( <i>bolus</i> ) Intratecal Transdérmico
Sulfentanil	2 - 8µg 15 - 50µg a cada 4 a 6h 0,15 - 0,3µg/kg/h	Intratecal Epidural Epidural (infusão contínua)
Nalbufina	5 - 10mg a cada 4h	IV, SC

Os opióides, sem combinação de outra classe de fármaco (morfina, fentanil), são a primeira escolha para o tratamento das dores moderadas e intensas. O efeito da infusão venosa de morfina (2 a 3 mg) ou fentanil (25 a 50 mcg), após o procedimento cirúrgico, pode demorar 60 a 120 minutos até que níveis plasmáticos estáveis sejam alcançados. Após esta fase, doses adicionais podem ser administradas em intervalos de 10 a 20 minutos (morfina) ou 3 a 6 minutos (fentanil). Os intervalos de administração podem variar, dependendo do resultado da analgesia, dos efeitos indesejáveis ou das complicações clínicas. Doses iniciais elevadas, geralmente, são necessárias para alcançar níveis plasmáticos terapêuticos e podem ser mantidos por reduzidas doses subseqüentes, intermitentes ou contínuas, através de bombas de infusão – ACP <sup>128</sup>.

Para os idosos, doses reduzidas são recomendadas em função dos níveis sanguíneos mais elevados e efeitos colaterais mais pronunciados quando comparados aos jovens. Entretanto é possível a administração segura de morfina durante o período de recuperação pós-anestésica <sup>128</sup>.

A via intramuscular (IM), muito difundida no nosso meio, apresenta grande latência (30 a 60 min), intensidade e duração da analgesia induzida pelos opióides, por isso é inapropriada para o controle rápido da dor aguda e pós-operatória, além do desconforto da dor provocada pelas injeções. Músculos bem perfundidos, como o deltóide, são locais preferenciais de injeções IM <sup>128</sup>.

As concentrações plasmáticas de opióides pela via subcutânea permanecem estáveis semelhantes à via venosa. Sua absorção se inicia quase imediatamente e a circulação local é o fator limitante <sup>128</sup>.

A via transdérmica oferece a oportunidade da utilização de analgésicos através da pele intacta e evita a passagem da droga pela absorção gastrointestinal. Entre os opióides, o fentanil é útil por esta via porque apresenta baixo peso molecular e alta solubilidade em gorduras. Porém, o período pós-operatório tem curta duração e requer rápido ajuste das doses, medida impossível nesta modalidade, mas adequado para pacientes crônicos usuários de morfina. Este método não pode ser comparado à infusão venosa <sup>128</sup>.

A via intranasal permite a absorção de analgésicos opióides através de sua superfície altamente irrigada e pela biodisponibilidade dos opióides, como o fentanil e a meperidina, podendo alcançar rapidamente concentrações plasmáticas eficazes para o alívio da dor. Outros pesquisadores não encontraram os mesmos resultados para a analgesia pós-operatória em cirurgia ortopédica <sup>128</sup>.

A via sublingual (SL) apresenta a vantagem de evitar a primeira passagem pelo fígado porque a drenagem venosa da boca é direcionada para a veia cava superior. Pelo rápido início de ação e maior biodisponibilidade da substância ativa pode ocorrer alta incidência de sedação, náusea e vômito <sup>128</sup>.



A anestesia controlada pelo paciente (ACP) consiste no uso de uma bomba de infusão contínua ou em *bolus* de analgésicos por via SC, IV ou peridural e possibilita a auto-administração de fármacos, via acionamento de um dispositivo mecânico. As principais vantagens são as antecipações da dor dinâmica, sensações de controle da dor e abrevia o tempo de preparo de analgésicos pela enfermagem. O sistema permite o fornecimento de doses adicionais, controle da velocidade, quantidade e intervalo de infusão (*lockout*) pré-estabelecidos. A dose inicial é essencial para alcançar uma concentração plasmática analgésica mínima, a qual produz analgesia sem promover efeitos colaterais. Este início é uma das principais desvantagens da ACP, pois pode retardar o alívio da dor <sup>128</sup>.

A utilização da via espinal para os opióides ganhou destaque, uma vez que se vislumbrava a possibilidade de separar os efeitos analgésicos dos efeitos limitantes centrais (depressão). Contudo, esta separação de efeitos não se mostrou absoluta, uma vez que os opióides podem atingir o tronco cerebral por difusão rostral no líquido ou mesmo por absorção na circulação sistêmica e posterior redistribuição. Porém, a morfina administrada no neuroeixo reduz satisfatoriamente a dose necessária para tratamento da dor pós-operatória com um perfil melhor de efeitos colaterais, quando comparado a via sistêmica <sup>128</sup>.

Os opióides se difundem através das meninges e a aracnóide é a principal barreira entre o espaço peridural e subaracnóideo (90% da resistência à difusão da droga). A duramáter, composta de colágeno e fibras elásticas, possui amplos espaços que permitem a passagem da droga. A aracnóide é composta de seis a dez camadas sobrepostas de células epiteliais conectadas entre si. Esta composição, onde se alternam membranas hidrofóbicas e regiões aquosas, explica por que drogas de lipossolubilidade intermediária são mais difusíveis que drogas altamente lipofílicas <sup>128</sup>.

O uso de opióides pela via peridural ou subaracnóidea apresenta a vantagem de proporcionar alívio da dor sem alterar as funções motoras e sensitivas <sup>128</sup>.



As doses iniciais para administração subaracnóidea são limitadas de 0,05 a 0,2 mg de morfina. A analgesia se após 15 a 30 minutos e mantém-se, inicialmente, durante 8 ou 24 horas. Para administração peridural são utilizados, inicialmente, 1 a 2 mg de morfina, que induz início da analgesia em 20 a 40 minutos, com duração de 6 a 24 horas <sup>128</sup>.

A associação de opióides e anestésicos locais resultam na melhora expressiva da analgesia. A infusão de bupivacaína com opióides combina a analgesia mais rápida e o bloqueio mais eficaz do anestésico local com a analgesia mais prolongada dos opióides <sup>128</sup>.

Quando se estiver utilizando ACP peridural, a posição do cateter deve estar relacionada às lesões ou incisões cirúrgicas para melhor aproveitamento e controle da analgesia segmentar – punção torácica entre T<sub>4-5</sub> e T<sub>5-6</sub>, abdome superior entre T<sub>6-7</sub> e T<sub>7-8</sub>, abdome inferior entre T<sub>10-11</sub> e membros inferiores e quadril entre L<sub>2</sub> e L<sub>4</sub> <sup>128</sup>.

## 9 CONCLUSÕES

Os opióides naturais, semi-sintéticos ou sintéticos, são substâncias de uso rotineiro na atualidade, devendo ser incentivado um treinamento para todos os profissionais de saúde acerca seu manuseio dentro de bases científicas. O mistério e o medo da sua utilização têm impossibilitado que grande número de pacientes tenham o alívio de seus sofrimentos, quer agudo ou crônico.

Quanto a conceitos recentes sobre as propriedades analgésicas dos opióides, há consenso que as dores nociceptivas são sensíveis. Contudo, em relação às dores de origem neuropáticas, as opiniões são discordantes, mas estudos recentes têm mostrado eficácia da metadona nesta última.

Deve ser considerado que os opióides com maior potência analgésica são agonistas de receptores  $\mu$ , cuja ativação é também responsável pela depressão respiratória. Os agonistas de receptores  $\kappa$  respondem, também, por depressão respiratória e, em um percentual elevado, por disforias. No momento, a estratégia para limitar os efeitos indesejáveis é a "rotatividade dos opióides", ou seja, o uso alternativo de duas ou mais drogas desse grupo de fármacos.

Há indícios, levantados pela literatura médica, de que só muito raramente a administração de opióides, em doses adequadas, é responsável pelo fenômeno do vício em pacientes vitimados por dores crônicas. Todavia, se isso ocorrer num paciente canceroso, com expectativa de sobrevida limitada, este risco pode ser aceito.

A analgesia do parto vaginal, com opióides selecionados, por via peridural ou subaracnóidea, associado ao anestésico local por via peridural, tem se mostrado segura tanto para o lado materno como para o recém-nascido.

Os doentes com dor crônica devem ser avaliados de forma individual quanto às dosagens dos opióides. A melhora da dor deve ser equilibrada com os ganhos das funções físicas e condições sociais. Esses doentes devem ter a liberdade de adaptar sua dose temporariamente em dias em que há agravamento da dor. A monitorização quanto ao uso inadequado das drogas, aquisição de drogas de

outros profissionais, aumento descontrolado das doses e outros comportamentos aberrantes devem ser considerados. É rara a dependência psíquica causada pelos opióides em doentes que os utilizam para tratar a dor.

O tratamento inadequado da dor no pós-operatório não se justifica, já que os opióides são efetivos no seu controle e podem ser administrados praticamente por todas as vias em diferentes doses.



## 10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. Gozzani JL - Opióides e antagonistas. Rev Bras Anesthesiol, Campinas, 1994;44:65-73.
02. Corbett CE - Hipnoanalgésicos, em: Charles E Corbett, Elementos de Farmacodinâmica, 2ªEd, São Paulo, Livraria Editora Artes Médicas, 1966;217-234.
03. Martin WR - Pharmacology of opioids. Pharmacol Ver, 1983;35:283-303.
04. Booth M - Opium - a History, New York, St Martin's Griffin, 1998.
05. Cohen MM - The history of opium and opiates. Tex Med, 1969;65:76-85.
06. Baraka A - Historical aspects of opium. Middle East J Anesthesiol, 2000;15:423-436.
07. Kritikos PG - The history of opium in antiquity. J Am Pharm Assoc, 1968;8:446-447.
08. Kritikos PG, Papadaki SP - The history of poppy and opium and their expansion in antiquity in the Eastern Mediterranean Area. Bull. Narcotics, 1967;19:5-10.
09. Macht DI - The history of opium and some of its preparation and alkaloids. JAMA, 1915;64:477-461.
10. Pioreschi P, Heaney RP, Brehm F - A quantitative assessment of ancient therapeutics: poppy and pain in Hippocratic Corpus. Med Hypothese, 1998;51:325-331.
11. Bíblia Sagrada, São Paulo, Edições Paulinas, 1953.
12. Buckland AR, Williams L - Dicionário Bíblico Universal, 1ªEd, Lisboa, Livraria Evangélica, 1929;261.

13. Wright DA - The history of opium. *Med Biol Illus*, 1968;18:62-70.
14. Tallmadge CK - Some anesthetics of antiquity. *J Hist Med Allied Sci*, 1946;1:515-520.
15. Al-Mazroa AA, Abdel Halim RE - Anesthesia 1000 years ago, *Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series*, 1989;134:46-47.
16. Amaral JLG - Anestesiologia: a evolução de uma especialidade. *Compacta*, 1995;1:3-15.
17. Sigerist HE - Laudanum in the Works of Paracelsus. *Bull Hist Med*, 1941;9:530-544.
18. Hamilton GR, Baskett TF - In the arms of Morpheus the development of morphine for postoperative pain relief. *Can J Anaesth*, 2000;47:367-374.
19. Haller Jr JS - Opium usage in nineteenth century therapeutics. *Bull N Y Acad Med*, 1989;65:591-607.
20. Gutstein HB, Akil H - Opioid Analgesics, em: Hardman JG, Limbird LL - Goodman and Gilman's *Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10<sup>th</sup> Ed, New York, Mc Graw-Hill. 2001;569-619.
21. Rocha e Silva M - Fundamentos da Farmacologia e suas Aplicações em Terapêutica 2ªEd, São Paulo, Edart, 1969;2:95-115.
22. Howard-Jones N - A critical study and the origins and early development of hypodermic medication. *J Hist Med Allied Sci*, 1947;2:201-249.
23. Basile AC, Sertie JAA, DeLucia R - Farmacodependência, em: DLucia R, Valle LBS, Oliveira Filho RM et al - *Farmacologia Integrada*, SP, Livraria Ateneu Editora, 1991;2:157-170.
24. Seevers MH - Medical perspectives on habituation and addiction. *JAMA*, 1962;181:92-98.

25. Murphree HB - Analgésicos Narcóticos: Analgésicos Sintéticos, em: DiPalma JR, Drill-Farmacologia Médica, México, La Prensa Médica Mexicana, 1969;291-299.
26. Janssen PA - Potent new analgesics tailor-made for different purposes. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1982;26:262-268.
27. Silva YP, Gomez RS, Maximo TA. Sedação e analgesia em neonatologia. *Rev. Bras. Anesthesiol.Campinas*. 2007; 57(5): 575-587.
28. Inturrisi CE - Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain*, 2002;18:(Suppl4):S3-S13.
29. Simon EJ, Hiller JM, Edelman I - Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (3H)Etorphine to rat-brain homogenate. *Proc Natl Acad Sci USA*,1973;70:1947-1949.
30. Goldstein A, Lowney LI, Pal BK - Steriospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1971;68:1742-1747.
31. Finck AD - Opioid receptor and endorphins: significance for Anesthesiology, *Refresher Courses in Anesthesiology*, 1979;7:103-114.
32. Eckenhoff JE, Elder JD, King BD - The effect of N-allyl normorphine in treatment of opiate overdose, *Am J Med Sci*, 1951;222:115.
33. Eckenhoff JE, Hoffman GL, Dripps RD - N-allylmorphine: an antagonist to the opiates. *Anesthesiology*, 1952;13:242-251.
34. Foldes FF, Lunn JN, Moore J et al - N-Allylnoroxymorphone: a new potent narcotic antagonist, *Am J Med Sci*, 1963;245:23-30.
35. Muller A, Koch B, René F et al - Mécanismes de la tolérance et de la dépendance aux opioïdes. *Ann Fr Anesth Réanim*, 1999;18:866-895.



36. Hughes J - Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine. *Brain Res*, 1975;88:395-308.
37. Yaksh TL, Rudy TA - Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science*, 1976;192:1357-1358.
38. Bromage PR - Intraspinal narcotics: state of the art. *Refresher Courses in Anesthesiology*, 1982;10:27-36.
39. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE - Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology*, 1979;50:149-151.
40. Behar M, Magora F, Olshwang D et al - Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet*, 1979;1:527-529.
41. Nociti JR - Opiáceos: benefícios e riscos na Anestesiologia, na dor e nos cuidados intensivos. *Rev Bras Anestesiologia, Campinas*, 1993;43:277-282.
42. Lopes MB, Sousa LR, Porsani DF et al - Associação bupivacaína e morfina intra-articular para analgesia pós-operatória em cirurgia artroscópica de joelho. *Rev Bras Anestesiologia, Campinas*, 1999;49:165-168.
43. Stein C, Gramsch C, Herz A - Intrinsic mechanism of antinociception in inflammation: local opioid receptors and beta-endorphin. *J Neurosci*, 1990;10:1292-1298.
44. Giublin ML, Laat L - Analgésicos opióides. *Revista Dor é coisa séria, São Paulo*, 2005;1:3-14.
45. Carvalho WA, Lemônica L - Mecanismos Centrais de Transmissão e de modulação da Dor. *Atualização Terapêutica. Rev Bras Anestesiologia, Campinas*, 1998;48:221-239.
46. Quiding H, Lundqvist G, Boreus L, Bondesson U, Ohrvik J - Analgesic effect and plasma concentrations of codeine and morphine after two dose levels of codeine following oral surgery. *Europ J Clin Pharmacol*, 1993;44:319-323.

47. Eckhardt K, Li S, Ammon S, Schanzle G, Mikus G, Eichelbaum M - Same incidence of adverse drug events after codeine administration irrespective of the genetically determined differences in morphine formation. *Pain* 1998;76:27-33.
48. Omoigui S - *The Pain Drugs Handbook*, St Lois, Mosbi, 1995, 603 p.
49. Mercadante S, Salvaggio L, Dardanoni G, Agnello A, Garofalo S - Dextropropoxyphene versus morphine in opioid-naive cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage*, 1998;15:76-81.
50. *PR Vade-Mécum* - São Paulo, Soriak, 1997, 1056 p.
51. Rang HP, Dale MM, - *Pharmacology*, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1991, 955p.
52. Petts HV, Pleuvry BJ - Interactions of morphine and methotrimeprazine in mouse and man with respect to analgesia, respiration and sedation. *Br J Anaest* 1983;55:437-441.
53. Twycross RG – Opioids. In: Wall PD, Melzack R (eds), *Textbook of Pain*. Edinburgh, Livingstone 1999, pp. 1187-1214.
54. Jaffe JH, Martin WR - Opioid Analgesics and Antagonists. In: Gilman AF, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Ed 8, New York, Pergamon Press, 1990, pp. 485-521.
55. Ribeiro S, Schimidt AP, Schimidt SRG - O Uso de Opióides no Tratamento da Dor Crônica Não Oncológica: O Papel da Metadona. *Rev Bras Anesthesiol*, Campinas, 2002;52:644-652.
56. Privado MS, Sakata RK, Issy AM - Estudo comparativo entre fentanil por vias peridural e venosa para analgesia de operações ortopédicas. *Rev Bras Anest. Campinas*, 2004;54:634-639.

57. Vianna PTG - Novos Opióides e Opções de Uso. em Yamashita AM, Takaoka F - Atualização em Anestesiologia - SAESP, 5ª Ed, São Paulo, Office Editora, 2000;72-83.
58. Nora FS, Fortis EAF - Remifentanil: por que precisamos de outro opióide? Rev Bras Anesthesiol, Campinas, 2001;51:146-159.
59. Glass PSA, Gan TJ, Howell S - A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. Anesth Analg, 1999;89:(4S):7-14.
60. Kapila A, Glass PSA, Jacobs JR et al - Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil. Anesthesiology, 1995;83:968-975.
61. Leal PHR, Guimarães HP, Ivo R - Sedação em medicina intensiva: uso de remifentanil na prática clínica. Rev bras ter intensiva. São Paulo, 2006;18(2):186-189.
62. Davis PJ, Stiller RL, Wilson AS et al - In vitro remifentanil metabolism: the effects of whole blood constituents and plasma butyrylcholinesterase. Anesth Analg, 2002;95:1305-1307.
63. Durmus M, Turkoz A, Tugal T et al - Remifentanil and acute intermittent porphyria. Eur J Anaesthesiol, 2002;19:839-840.
64. Stewart JT, Warren FW, Maddox FC et al - The stability of remifentanil hydrochloride and propofol mixtures in polypropylene syringes and polyvinylchloride bags at 22° - 24 °C. Anesth Analg, 2000;90:1450-1451.
65. Videira RLR, Cruz JRS. Remifentanil na prática clínica. Rev Bras Anesthesiol, Campinas, 2004; 54(1): 114-128.
66. Videira RLR, Videira R, Brandao Neto M - Remifentanil consumption: conventional (CRi) versus preemptive-fentanyl-plus-targeted-remifentanil-infusion (PFTRi). Eur J Anaesthesiol, 2002;19:(S24):120.



67. Buerkle H, Yaksh TL - Continuous intrathecal administration of shortlasting mu opioids remifentanil and alfentanil in the rat. *Anesthesiology*, 1996;84:926-935.
68. Camu F, Royston D - Inpatient experience with remifentanil. *Anesth Analg*, 1999;89:(4S):15-21.
69. Remifentanil (Systemic). USP DI - Drug Information for the Health Care Professional. 21<sup>st</sup> Ed, Rockville, The United States Pharmacopeial Convention, 2001;2492-2496.
70. Gesztesi Z, Sa Rego MM, White PF - The comparative effectiveness of fentanyl and its newer analogs during extracorporeal shock wave lithotripsy under monitored anesthesia care. *Anesth Analg*, 2000;90:567-570.
71. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C et al - Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. *Anesth Analg*, 1995;80:990-993.
72. Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE et al - Initial clinical experience with remifentanil, a new opioid metabolized by esterases. *Anesth Analg*, 1995;81:619-623.
73. Sear JW - Recent advances and developments in the clinical use of iv opioids during the perioperative period. *Br J Anaesth*, 1998;81:38-50.
74. Cortinez LI, Brandes V, Munoz HR et al - No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanil-based anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2001;87:866-869.
75. Kochs E, Cote D, Deruyck L et al - Postoperative pain management and recovery after remifentanil-based anaesthesia with isoflurane or propofol for major abdominal surgery. *Br J Anaesth*, 2000;84:169-173.

76. Bowdle TA - Postoperative Pain Management after Remifentanil: what Works Best? 10<sup>th</sup> International Society for Anaesthetic Pharmacology Meeting; New Orleans-USA, 2001.
77. Ramsay MAE, Flanders D - Nalbuphine and pruritus. *Anaesthesia*, 1997;52:1023.
78. Lauwers M, Camu F, Breivik H et al - The safety and effectiveness of remifentanil as an adjunct sedative for regional anaesthesia. *Anesth Analg*, 1999;88:134-140.
79. Servin FS, Raeder JC, Merle JC et al - Remifentanil sedation compared with propofol during regional anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002;46:309-315
80. Simoni RF, Pereira AMSA, Borega RS, Simões DCP - Remifentanil versus Sufentanil em infusão contínua em intervenções cirúrgicas videolaparoscópicas: estudo comparativo. *Rev Bras Anesthesiol*, Campinas, 2008;58(3):193-201.
81. Lewis JR - Evaluation of new analgesics: Butorphanol and nalbuphine. *JAMA*, 1980;243:1465-1467.
82. Miyoshi HR, Leckband SG - Systemic opioid analgesics. In: Loeser JD, Butler S, Chapman CR, Turk DC (Eds), *Bonica's Management of Pain*. Ed 3, Philadelphia Williams e Wilkins, 2001, PP. 1682-1709.
83. Torres MLA - Anestesia raqui-peridural combinada. *Atual Anesthesiol SAESP*, São Paulo, 1998;4:69-79.
84. Bonica JJ. Peripheral mechanisms and pathways of parturition Pain. *Br J Anaesth* 1979; 51: 3S-9S.
85. Chestnut DH. Epidural anesthesia and instrumental vaginal delivery. Editorial. *Anesthesiology* 1991; 74 : 805-8.

86. Bonica JJ, McDonald JS. The pain of childbirth. In: Bonica JJ. editors. *The Management of Pain*, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990. p. 1313-43.
87. Lederman RP, Lederman E, Work BA Jr, McCann DS. The relationship of maternal anxiety, plasma catecholamines and plasma cortisol to progress in labor. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 495-500.
88. Thomas — Anesthesia for labor and delivery. *Probl Anesth*, 1999;11:307-323.
89. Sanchez-Pereles MC, Uribarri FJ, Gragera I. Bupivacaína al 0.0625% comparada con bupivacaína al 0.125% en perfusión continua por vía epidural en parto vaginal. 0.0625% bupivacaine compared with 0.125% bupivacaine continuously perfused epidurally during delivery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1993; 40: 9-11.
90. Chaney MA. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth* 1995; 42: 891-903.
91. Ferez D - *Atualização em Anestesiologia*, vol. IX, 1ª ed., São Paulo, Office editora, 2004,11-32.
92. Stein C — The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med*, 1995;332:1685-1690.
93. Hepner D, Dalta S — Labor analgesia practices for the new millennium. *Sem Anesth Periop Med Pain*, 2000;19:35-45.
94. Graffagnino P, Seyler LW. Epidural Anesthesia in Obstetrics. *Am J Obstet Gynecol* 1938; 35: 597-602.
95. Faúndes A, Gormaz G, Cabrera L. Experiencia con analgesia epidural lumbar continua en el parto. *Bol Soc Chil Obst Ginec* 1959; 24: 188-91.
96. Crawford JS. Lumbar epidural block in labour: a clinical analysis. *Br J Anaesth* 1972; 44: 66-74.



97. Justins DM, Francis D, Houlton PG, Reynolds F. A controlled trial of extradural fentanyl in labour. *Br J Anaesth* 1982; 54: 409-14.
98. Carrie LES & O'Sullivan GM, Seegobin R. Forum: Epidural fentanyl in labour. *Anaesthesia* 1981; 36: 965-9.
99. Grieco WM, Norris MC, Leighton BL, Arkoosh VA, Huffnagle HJ, Honet JE, et al. Intrathecal sufentanil labor analgesia: the effects of adding morphine or epinephrine. *Anesthesiology* 1993; 77: 1149-54.
100. Phillips G. Continuous infusion epidural analgesia in labor: the effect of adding sufentanil to 0.125 % bupivacaine. *Anesth Analg* 1988; 67: 462-65.
101. Lirzin JD, Jacquinet P, Jorrot JC, Dailland P, Conseiller C. Effect of diluting fentanyl on epidural bupivacaine during labor analgesia. *Reg Anesth* 1989; 14: 279-81.
102. Cohen SE, Tan S, Albright GA, Halpern J. Epidural fentanyl/bupivacaine mixtures for obstetric analgesia. *Anesthesiology* 1987; 67: 403-7.
103. Thorp JA, Eckert LO, Ang MS, Johnston DA, Peaceman AM, Parisi VM. Epidural analgesia and cesarean section for dystocia: risk factors in nulliparas. *Am J Perinatol* 1991; 8: 402-10.
104. Dewan DM & Cohen SE. Epidural analgesia and the incidence of cesarean section: time for a closer look. *Anesthesiology* 1994; 80: 1189-92.
105. Chestnut DH, McGrath JM, Vincent RD Jr, Penning DH, Choi WW, Bates JN, et al. Does early administration of epidural analgesia affect obstetric outcome in nulliparous women who are in spontaneous labor? *Anesthesiology* 1994; 80: 1201-8.
106. Cecatti, JG, Pereira, RIC, Oliveira, AS. Analgesia peridural para o trabalho de parto e para o parto: efeitos da adição de um opióide. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* Rio de Janeiro, 1998; 20(6):325-331.

107. D'Angelo R, Anderson MT, Philip J et al. — Intrathecal sufentanil compared to bupivacaine for labor analgesia. *Anesthesiology*, 1994;80:1209-1215.
108. Riley ET, Ross BK — Epidural and Spinal Analgesia/Anesthesia. Section II: Opioid Techniques, em: Chestnut DH — *Obstetric Anesthesia: Principles and Practice*. 2<sup>nd</sup> Ed, St Louis, Mosby, 1999;394-400.
109. Eisenach JC — Combined spinal-epidural analgesia in obstetrics. *Anesthesiology*, 1999; 91:299-302.
110. Cortês CAF, Sanchez CA, Oliveira AS - Analgesia de parto: estudo comparativo entre anestesia combinada raquiperidural versus anestesia peridural contínua. *Rev. Bras. Anesthesiol.Campinas*, 2007;57(1):39-51.
111. Salem ICF, Fukushima FB, Nakamura G - Efeitos adversos do sufentanil associado ao anestésico local pelas vias subaracnóidea e peridural em pacientes submetidas à analgesia de parto. *Rev. Bras. Anesthesiol.Campinas*, 2007;57(2):125-135.
112. Scull TJ, Hemmings GT, Carli F et al - Epidural analgesia in early labor blocks the stress response but uterine contractions remain unchanged. *Can J Anaesth*, 1998;45:626-630.
113. Shnider SM, Abboud TK, Artal R et al - Maternal catecholamines decrease during labor and after lumbar epidural anesthesia. *Am J Obstet Gynecol*, 1983;147:13-15.
114. Eisenach JC - Combined spinal-epidural analgesia in obstetrics. *Anesthesiology*, 1999;91:299-302.
115. Albright GA, Forster RM - Does combined spinal-epidural analgesia with subarachnoid sufentanil increase the incidence of emergency cesarean delivery? *Reg Anesth*, 1997;22:400-405.

116. Cousins MJ, Mather LR — Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology*, 1984; 61:276-310.
117. Sia AT, Chong JL, Chiu JW — Combination of intrathecal sufentanil 10 µg plus bupivacaine 2,5 mg for labor analgesia: is half the dose enough? *Anesth Analg*, 1999;88:362-366.
118. Norris MC, Fogel ST, Holtmann B — Intrathecal sufentanil (5 vs 10 µg) for labor analgesia: efficacy and side effects. *Reg Anesth Pain Med*, 1998;23:252-257.
119. Gürkan Y, Toker K — Prophylactic ondansetron reduces pruritus. *Anesth Analg*, 2002;95:1763-1766.
120. Riley ET, Ratner EF, Cohen SE — Intrathecal sufentanil for labor analgesia: do sensory changes predict better analgesia and greater hypotension? *Anesth Analg*, 1997;84:346-251.
121. Malan TP — Opioid pharmacology: new insights and clinical relevance. *ASA Refresher Course*, 2000; 28:109-119.
122. Megarbane B, Gueye P, Baud F — Interactions between benzodiazepines and opioids. *Ann Med Interne*, 2003;154:s64-s72.
123. Ummenhofer WC, Arends RH, Shen DD et al. — Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil, and sufentanil. *Anesthesiology*, 2000;92:739-753.
124. Teixeira MJ – Eficácia e segurança dos opióides no tratamento da dor não relacionada ao câncer. *Revista DOR é coisa séria*. São Paulo, 2005;1(3):15-21.
125. Pimenta CAM, Teixeira MJ, Correa CF et AL - Alívio da dor crônica não neoplásica com opiáceos. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. Ribeirão Preto, 1999;7(4):65-73.



126. Pimenta CAM, Teixeira MJ, Correa CF *et AL* -Opiáceo intratecal na dor crônica não neoplásica: alívio e qualidade de vida. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* São Paulo, 1998;56(3A):398-405.
127. Bassanezi BSB, Oliveira Filho AG - Analgesia pós-operatória. *Rev. Col. Bras. Cir.* Rio de Janeiro, 2006;33(2):116-122.
128. Valverde Filho J – Revista DOR é coisa séria. São Paulo, 2005;1(3):22-28.