

EFEITOS TERAPÊUTICOS E ADVERSOS DOS OPIOIDES

Sabrina de Oliveira Cordeiro¹; Rafaela Prediger dos Anjos¹; Cleber Costa de Martini^{2,5}; Catarina Akiko Miyamoto^{3,5}; Liliâne Patrícia Plentz^{4,5*}

¹ Graduanda em Farmácia, Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS; ² Mestre em Ciência Animal (Imunologia) – FMVA/UNESP; ³ Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP; Pós-doutoramento – Weill Medical College of Cornell University; ⁴ Esp. em Farmácia Clínica e Hospitalar – UNINTER; ⁵ Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

* autor correspondente: Liliâne_plentz@hotmail.com

RESUMO

Opioides correspondem a todas as substâncias naturais, semissintéticas ou sintéticas que interagem com os receptores opioides. Constituem um grupo farmacológico de escolha para o alívio de dores agudas e oncológicas intensas, além de tratamento de diversas síndromes dolorosas crônicas não oncológicas. A farmacodinâmica ocorre pela interação com quatro receptores opioides (μ (MOP), δ (DOP), κ (KOP) e nocicetina/orfanina (NOP)), pertencentes a uma superfamília de receptores acoplados à proteína G (GPCRs). Dentre os efeitos farmacológicos citam-se as atividades (i) analgésica para o alívio de dores severas; (ii) antidiarreica; (iii) supressora da tosse e (iv) anestésica. Em 1986, a Organização Mundial de Saúde (OMS) lança o sistema de escadas com três degraus para o tratamento da dor oncológica. Primeiro degrau, tratamento da dor leve, anti-inflamatórios não hormonais (AINES) e analgésicos comuns. Segundo degrau, tratamento de dores leves a moderadas, adição de um opioide fraco, em casos de falha da prescrição anterior. Terceiro degrau, controle de dores moderadas a graves que não são aliviadas com a prescrição do segundo degrau; substitui o opioide fraco por um forte. Dentre os efeitos colaterais incluem-se sedação, delírio, náusea, vômito, constipação, prurido, urticária, retenção urinária, convulsões, dependência física, tolerância e depressão respiratória. A implantação de estratégias para a intervenção do farmacêutico para melhor efetividade da farmacoterapia com opioides se faz necessária, uma vez que este profissional pode contribuir para a obtenção da eficácia e da segurança da terapia medicamentosa. O mesmo pode atuar no ajuste da dose, na troca do princípio ativo, conforme a mensuração da dor.

PALAVRAS-CHAVE: analgésicos opioides; receptores opioides; dores oncológicas.

1 INTRODUÇÃO

Medicamentos são substâncias necessárias no tratamento de patologias, contudo devem ser utilizados de maneira racional e orientados para evitar riscos à saúde da população (ANDRADE, 2020).

No Brasil, algumas classes de medicamentos são dispensadas somente com prescrição médica ou com retenção da receita, como os analgésicos opioides, antidepressivos, entre outros (resolução nº 325, de 3 de dezembro de 2019).

Os opioides constituem um grupo farmacológico de escolha para o tratamento de dores agudas (pós-operatório, grandes queimaduras, politraumatizados)

e oncológicas (MANCHIKANTI et al., 2010; RIBEIRO; SCHMIDT; SCHMIDT, 2002). Seu mecanismo de ação se inicia pela interação com receptores opioides (RIBEIRO; SCHMIDT; SCHMIDT, 2002).

A utilização dessa classe de medicamentos na dor de pacientes acometidos por câncer é uma importante opção terapêutica, sendo evidenciado por vários ensaios clínicos controlados (RIBEIRO; SCHMIDT; SCHMIDT, 2002).

O Brasil é o maior consumidor de analgésicos opioides da América do Sul e embora exista uma variedade de fármacos desta classe com indicação para utilização clínica, os problemas mais prevalentes estão associados à heroína,

composto de uso proscrito no país (BALTIERI et al., 2004). Deve-se ressaltar que os medicamentos, mesmo que utilizados de maneira correta, podem acarretar efeitos indesejáveis, uma vez que nenhum fármaco é totalmente seguro e eficaz (ANDRADE et al., 2020).

O presente estudo tem o objetivo de descrever o uso de opioides como analgésicos, seus efeitos adversos e a importância do uso racional desses medicamentos. A fim de atender os objetivos deste trabalho, realizou-se pesquisa bibliográfica descritiva em livros e artigos científicos nacionais e internacionais. Os últimos encontravam-se indexados nas plataformas de dados *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) e em Manuais do Ministério da Saúde do Brasil. As palavras chaves utilizadas como estratégia da pesquisa foram opioides, índices do uso de opioides, reações adversas opioides. Priorizaram-se publicações entre os anos 2010-2020, porém artigos de relevância publicados em anos anteriores não foram descartados.

2 OPIOIDES

Opioides correspondem a todas as substâncias naturais, semissintéticas ou sintéticas que interagem com os receptores opioides e têm ação agonista ou antagonista (MARTIN, 1983).

O ópio, a substância original desse grupo farmacológico, é um composto extraído da planta popularmente conhecida como papoula (*Papaver somniferum*), pertencente à família das Papaveráceas (PEREIRA; ANDRADE; TAKITANE, 2016). Os opioides naturais são substâncias retiradas do ópio, diretamente do cálice da papoula e os semissintéticos resultam de modificação parcial da substância original. Trata-se de substâncias alcaloides com potente efeito analgésico e/ou psicoativo (NEVES, 2016).

Dentre os opioides semissintéticos,

a heroína (diacetilmorfina) foi a primeira descrita na literatura médica, sintetizada por Wright (1874) (BICCA et al., 2012). Atualmente, existem outros, como a morfina, codeína, tebaína, oxicodona, hidroxidona, oximorfona, hidroximorfona, metadona, meperidina, petidina, fentanil e heroína (PEREIRA; ANDRADE; TAKITANE, 2016).

A morfina e a codeína são frequentemente utilizadas na prática clínica enquanto a heroína como droga ilícita de abuso (NEVES, 2016).

Atualmente, os opioides são fármacos de escolha para o alívio de dores agudas e oncológicas intensas; são também utilizados no tratamento de diversas síndromes dolorosas crônicas não oncológicas (NASCIMENTO; SAKATA, 2011). A utilização dos mesmos em dores não ligadas ao câncer deve ser cautelosa devido às reações adversas graves e persistentes, dependência, tolerância e possibilidade de comprometimento psicossocial e de algumas funções físicas (RIBEIRO; SCHMIDT; SCHMIDT, 2002). Atuam como agonistas dos receptores opioides específicos pré-sinápticos ou pós-sinápticos localizados no sistema nervoso central ou sistema periférico (PEREIRA; ANDRADE; TAKITANE, 2016).

A ação farmacodinâmica ocorre pela interação com quatro receptores opioides (μ (MOP), δ (DOP), κ (KOP) e nociceptina / orfanina (NOP)), pertencentes a uma superfamília de receptores acoplados à proteína G (GPCRs) (NEVES, 2016). Logo, são fármacos com ação em receptores presentes no cérebro, medula espinhal e nervos periféricos (LEMONICA, 2008).

Dentre os efeitos farmacológicos citam-se as atividades (i) analgésica para o alívio de dores severas (cólicas biliares, enfarte do miocárdio, pós-cirúrgica e oncológica); (ii) antidiarreica; (iii) supressora da tosse (sistema respiratório) e (iv) anestésica (efeito ansiolítico e sedativo) (KATZUNG; TREVOR, 2017).

2.1 Opióide e dor oncológica

Em 1986, a Organização Mundial de Saúde (OMS) lança o sistema de escadas para o tratamento da dor oncológica. O mesmo é o primeiro modelo utilizado e aceito de forma universal para o controle da dor do câncer. Consiste em três degraus, conforme a intensidade da dor. O primeiro degrau, para o tratamento da dor leve, recomenda-se os anti-inflamatórios não hormonais (AINES) e os analgésicos comuns (dipirona e paracetamol). O segundo degrau, utilizado para o tratamento de dores leves a moderadas, inclui a adição de um opióide fraco (codeína e o tramadol) para os casos de falha da prescrição anterior. O terceiro degrau, recomendado para o controle de dores moderadas a graves que não são aliviadas com a prescrição do segundo degrau; substitui o opióide fraco por um forte. No Brasil, inclui morfina, metadona, oxicodeona, hidromorfona, fentanil transdérmico e buprenorfina transdérmica (BICCA et al., 2012).

3 EFEITOS ADVERSOS DOS OPIOIDES

Os opióides são fármacos seguros e eficazes quando utilizados corretamente para fins medicinais (NEVES, 2016). No entanto, devem ser usados com acompanhamento profissional competente devido aos efeitos adversos e possíveis complicações, como a overdose, tolerância e dependência física (OROEI; PEYVANDI; MOKHTARINEJAD, 2018).

Os efeitos colaterais com a administração de opióides incluem sedação, delírio, náusea, vômito, constipação, prurido, urticária, retenção urinária, convulsões, dependência física, tolerância e depressão respiratória (KATZUNG; TREVOR, 2017). Dependência física e tolerância são preocupações clínicas que podem impedir a prescrição adequada e, por conseguinte, o manejo adequado da dor. Os efeitos colaterais menos comuns incluem retardo no esvaziamento gástrico, hiperalgesia, disfunção imunológica e hormonal, rigidez muscular e mioclonia;

as reações de constipação e náuseas são as de maior incidência (BENYAMIN et al., 2008).

A constipação intestinal em pacientes que necessitam fazer uso frequente de opióides deve ser abordada por uma equipe multiprofissional e visar prevenção e tratamento do sintoma, ou seja, a orientação quanto à dieta alimentar e hábitos de vida são fundamentais. Essa reação adversa causa grande impacto negativo à vida do paciente e pode gerar consequências como anorexia, vômitos, hemorroidas, diarreia paradoxal, prurido anal e sintomas mais angustiantes do que a dor (AGRA et al., 2018).

A tolerância ocorre nos casos em que o efeito é diminuído com determinada dose do opióide e, deste modo, torna-se necessário o aumento da dosagem para se produzir o efeito desejável. Grande parte dos pacientes desenvolve algum grau de tolerância ao se utilizar frequentemente opióides, uma vez que isto resulta na diminuição do tempo de ação farmacológica efetiva (LEMONICA, 2008).

Outro sintoma importante que o paciente pode vir a desenvolver é a dependência física, a qual resulta da adaptação do organismo devido à administração em longo prazo (NEVES, 2016).

A administração contínua provoca alterações fisiológicas, e a interrupção do medicamento gera uma série de sintomas conhecida como síndrome de abstinência (LEMONICA, 2008). Dentre os mesmos, incluem-se lacrimejamento, rinorreia, sudorese, bocejo, irritabilidade, piloereção, sono agitado, fraqueza, midríase, tremores, anorexia, espasmos musculares, ansiedade, taquicardia, insônia, náuseas, vômitos, cólicas abdominais e aumento da temperatura do corpo (KATZUNG; TREVOR, 2017).

Um fator de grande relevância está relacionado ao uso inadequado de medicamentos, em geral, por ocasionar problemas de intoxicação. No Brasil, entre 2010-2017, foram registrados 298.976 casos de intoxicação por agentes

medicamentosos. Esse número corresponde a 52,8% dos casos de intoxicação ocorridas durante esse período (ANDRADE et al., 2020).

Em 2005, no Brasil, segundo o levantamento domiciliar nas 108 maiores cidades, realizado pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID), revela que 1,3% da população já fez uso de opioides (CARLINI et al., 2005). Estima-se que, entre os médicos, a taxa de uso nocivo é de 4% e dependência de 22,7% (ALVES et al., 2005).

Apesar da constatação do aumento da dependência física e do abuso de opioides e outros fármacos, no Brasil, ainda há necessidade de melhor controle das quantidades utilizadas desses medicamentos (CAJAZEIRO et al., 2012).

4 ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NA FARMACOTERAPIA SEGURA DE OPIOIDES

A implantação de estratégias para a intervenção do farmacêutico para melhor efetividade da farmacoterapia com opioides se faz necessária, uma vez que este profissional pode contribuir para a obtenção da eficácia e da segurança da terapia medicamentosa. O mesmo pode atuar no ajuste da dose, na troca do princípio ativo, conforme a mensuração da dor. Ou seja, a investigação do relato de dor pelo paciente é importante e frequentemente permite a realização de ajustes e garantir a administração segura desses fármacos (RIBEIRO; COSTA, 2015).

O abuso ou uso indevido dessa classe de analgésicos gera efeitos no sistema nervoso central, sendo que a dependência física e a tolerância são efeitos previsíveis e que podem ser evitados (LEMONICA, 2008).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A percepção da dor pode ser um mecanismo de sobrevivência, porém

pode gerar consequências calamitosas e ocasionar sofrimento insuportável ao indivíduo. Os opioides são fármacos utilizados para o tratamento da dor de qualquer etiologia e de intensidade moderada a elevada. O paciente deve ser acompanhado por uma equipe multiprofissional e em especial pelo farmacêutico, o qual observa os efeitos gerados pelo uso da medicação.

Alguns efeitos adversos são previsíveis e necessitam ser acompanhados. Neste contexto, torna-se imprescindível o uso de critérios para a escolha da droga, dose, via de administração, duração da terapêutica e avaliação frequente do paciente, garantindo o sucesso da proposta terapêutica.

O alto nível de intoxicação medicamentosa demonstra a necessidade de se promover educação em saúde, alertar profissionais prescritores sobre a necessidade do acompanhamento farmacoterapêutico a pacientes em tratamento com opioides e orientar a população, no intuito de promover o uso racional desses fármacos.

REFERÊNCIAS

AGRA, G. et al. Perfil sociodemográfico, clínico e terapêutico de pacientes com câncer em uso de opioides e com constipação intestinal. *Enfermagem Brasil*, Campina Grande, v. 17, n. 3, p. 218-26, fev. 2018.

ALVES, H. N. P. et al. Perfil clínico e demográfico de médicos com dependência química. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v.51, n.5, p.139-43, set./out., 2005.

ANDRADE, S. M. et al. Caracterização do perfil das intoxicações medicamentosas por automedicação no Brasil. *Research Society and Development*, v. 9, n. 7, p. 1-16, 2020.

BALTIERI, D. A. et al. Diretrizes para o

tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opioides no Brasil. Revista Brasileira de Psiquiatria, São Paulo, v. 26, n. 4, p. 259-269, 2004.

BESEN, B. A. M. P. et al. Implantação de um protocolo de manejo de dor e redução do consumo de opioides na unidade de terapia intensiva: análise de série temporal interrompida. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, São Paulo, 2019, v. 31, n. 4, p. 447-455, jul. 2019.

BENYAMIN, R. et al. Opioid complications and side effects. Review pain physician, v. 11, n.2, p. 105-20, mar. 2008.

BICCA, C. et al. Abuso e dependência dos opioides e opiáceos. Projeto Diretrizes. Associação médica Brasileira. 2012. Disponível em: <https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/abuso_e_dependencia_de_opioides.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2020.

BRASIL – MINISTÉRIO DA SAÚDE – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução da diretoria colegiada – RDC nº 325, de 3 de dezembro de 2019. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5710774/RDC_325_2019_.pdf/3c0d075b-57a3-4bb6-abd0-e28f09c3e581. Acesso em: 10 maio 2020.

CAJAZEIRO, J. M. D. et al. Toxicologia e profissionais de saúde: uso abusivo e dependência. Revista Médica de Minas Gerais, Belo Horizonte, v. 22, n. 2, p. 153-157, 2012.

CARLINI, E. A. et al. II levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108

maiores cidades do país, 2005. São Paulo. Disponível em: <<https://www.cebrid.com.br/wp-content/uploads/2014/10/II-Levantamento-Domiciliar-sobre-o-Uso-de-Drogas-Psicotr%C3%B3picas-no-Brasil.pdf>>. Acesso em: 14/04/2020.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. Farmacologia básica e clínica. 13º ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

LEMONICA, L. Bases farmacológicas para o uso clínico dos opioides. Revista Prática Hospitalar, Botucatu, v. 56, p. 129-135, mar./abr., 2008.

MANCHIKANTI, L. et al. Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids: aten-year perspective. Pan Physician, n.13, p.401-35, 2010.

MARTIN, W. R. Pharmacology of opioids. Pharmacol Ver, v. 35, p. 283-303, 1983.

NASCIMENTO, D. C. H.; SAKATA, R. K. Dependência de opioide em paciente com dor crônica. Revista Dor, São Paulo, v. 12, n. 2, p. 160-5, abr./jun., 2011.

NEVES, J. R. S. Análise toxicológica de opioides em contexto forense. 2016. 88 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto.

OROEI, M.; PEYVANDI, A. A.; MOKHTARINEJAD, F. Opioid Drugs and Sensorineural Hearing Loss. Addict Health, v. 10, n. 1, p. 64-66, jan. 2018.

PEREIRA, M. M.; ANDRADE, L. P.; TAKITANE, J. Evolução do uso abusivo de derivados de ópio. Revista Saúde, Ética & Justiça, São Paulo, v. 21, n.1, p. 12-7, 2016.

RIBEIRO, S.; SCHMIDT, A. P.; SCHMIDT, S. R. G. O uso de Opioides no tratamento da dor crônica não oncológica: o

papel da metadona. Revista Brasileira de Anestesiologia: Porto Alegre, v. 52, n. 5, p. 644-651, set./out., 2002.

RIBEIRO, H. S. S.; COSTA, J. M. Acompanhamento farmacoterapêutico de

idosos em uso de analgésicos opioides em um hospital de ensino. Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde: São Paulo, v. 6, n. 1, p. 18-23, jan./mar. 2015.