



Universidade Federal Fluminense
Farmacologia para o 8º período
Prof. Luiz Antonio Ranzeiro de Bragança
Monitor Denis Rangel - 2017

Analgésicos Opióides

- ✓ Objetivo deste material didático é promover uma introdução ao estudo de farmacologia, motivar a leitura do tema em livros textos e diretrizes.
- ✓ Busca contribuir para que o(a) futuro(a) prescritor(a) esteja atento(a) aos critérios da prescrição racional de medicamentos, alicerçado em bases técnicas e éticas.
- ✓ Solicitamos o envio de sugestões e correções para o aprimoramento do material para larb@vm.uff.br

Introdução: *sobre os termos Opiáceos e Opioides*



-Ópio é um líquido leitoso que escorre da planta Papaver somniferum (papoula do oriente);

-No ópio existem diversas substâncias que dele podem ser extraídas, como a morfina e a codeína;

-As drogas opiáceas ou opiáceos são aquelas obtidas do ópio.

Introdução: Discutindo sobre os termos Opiáceos e Opióides

-Os opiáceos podem ser:

***Naturais** (não sofrem nenhuma modificação)

Ex.: Morfina e codeína;

***Semi-sintéticos** (modificações parciais das naturais)

Ex.: Heroína;

-**Opióides** são substâncias totalmente sintéticas, semelhantes aos opiáceos (opiáceos sintéticos).

Ex.: Meperidina, Propoxifeno e Metadona.

Introdução: Classificação dos Opiáceos/Opioides quanto à origem

Classificação dos opiáceos / opioides.

Naturais

ópio, morfina, codeína, tebaína

Semissintéticos

heroína, oxicodona, hidroxidona, oximorfona, hidroximorfona

Sintéticos

metadona, meperidina, petidina, fentanil,
levo- α -acetilmetadol (LAAM)

Agonistas-antagonistas

buprenorfina, nalbufina, pentazocina

Antagonistas puros

naltrexona, naloxona

Projeto Diretrizes, AMB; 2012

-São opióides endógenos: Encefalinas; endorfinas, dinorfinas e orfaninas

Mecanismo de Ação: os receptores opioides

-Existem pelo menos 5 receptores opióides com ampla distribuição – Efeito sistêmico dos analgésicos opioides;

-Distribuem-se pelo encéfalo (áreas sensoriais límbicas e do hipotálamo, amígdala e região cinzenta periaquedutal), medula espinhal, vasos sanguíneos, TGI...;

Receptores opiáceos^{21,25}(D).

Mu (μ)

Subtipo 1- é responsável pelos sintomas de analgesia, euforia e depressão respiratória
Subtipo 2- medeia efeitos gastrintestinais, como obstipação

Kappa (κ)

Medeia analgesia, sedação, miose, disforia e sintomas psicomiméticos, como despersonalização e desrealização

Delta (σ)

Medeia analgesia e pode estar associado à mudança de humor

Epsilon (ϵ)

Pode estar associado à sedação

Sigma (δ)

Associado à mudança de humor e talvez alucinações. Ação antitussígena

Mecanismo de Ação: Efeitos celulares

-Os opioides são agonistas integrais, agonistas parciais e antagonistas de receptores diversos – opioides distintos, efeitos distintos...;

-Os receptores opioides pertencem à família dos receptores acoplados à proteína G – inibem adenilato ciclase: Redução de AMPc;

-Efeitos em canais iônicos da membrana:

****Promovem abertura dos canais de K⁺: Hiperpolarização – redução da excitabilidade neuronal;***

****Inibição da abertura dos canais de Ca⁺⁺: redução da liberação de neurotransmissores.***

Mecanismo de Ação: Efeitos celulares

-O efeito global dos opioides é inibitório a nível celular;

-ATENÇÃO: Aumentam a atividade em algumas vias neuronais – inibição de interneurônios inibitórios;

Mecanismo de Ação: Efeitos celulares

Seletividade dos fármacos e peptídeo opiáceos para os subtipos de receptores			
	μ	δ	κ
Peptídeos endógenos			
β -endorfina	+++	+++	+++
Leu-encefalina	+	+++	-
Met-encefalina	++	+++	-
Dinorfina	++	+	+++
Fármacos opiáceos			
<i>Agonistas puros</i>			
Morfina, codeína, oximorfona, dextropropoxifeno	+++	+	+
Metadona	+++	-	-
Meperidina	++	+	+
Etorfina, bremazocina	+++	+++	+++
Fentanil, sulfentanil	+++	+	-

Seletividade dos fármacos e peptídeo opiáceos para os subtipos de receptores			
	μ	δ	κ
<i>Agonistas parciais mistos</i>			
Pentazocina, cetociclazocina	+	+	++
Nalbufina	+	+	[+++]
Nalorfina	++	-	++
Buprenorfina	+++	-	[+++]
<i>Antagonistas</i>			
Naloxona	+++	+	++
Naltrexona	+++	+	+++

***Mi – Analgesia; euforia; depressão respiratória;**

***Delta – Analgesia e mudança do humor;**

***Kappa – Sedação, disforia, despersonalização**

Mecanismo de Ação: Efeitos Específicos

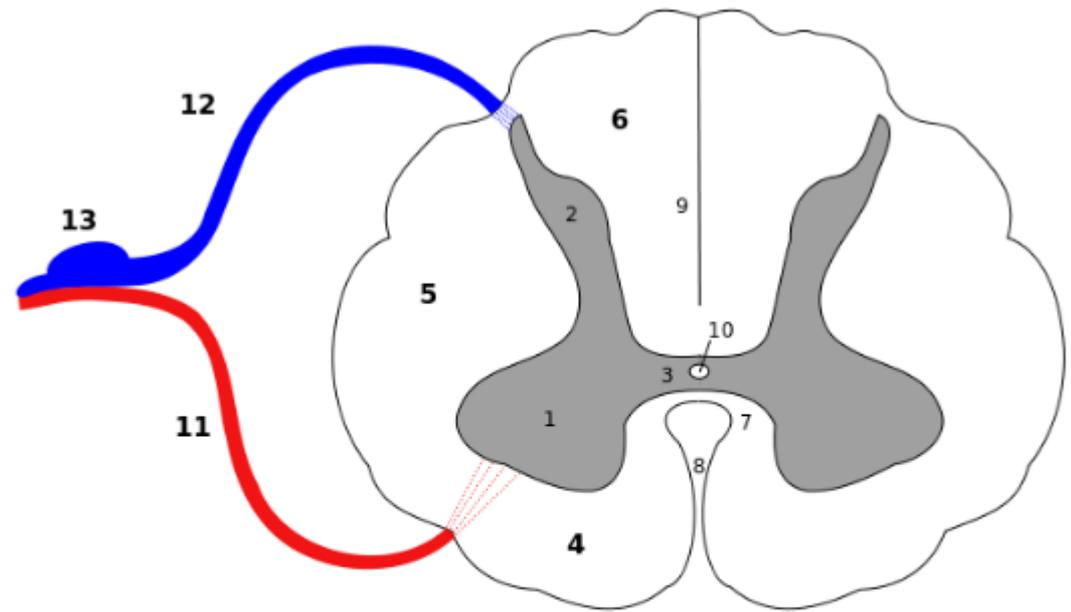
1) Analgesia

-por mecanismos espinal e supraespinal;

...**A nível espinal**: inibição da transmissão dos impulsos nociceptivos via corno dorsal –

1) inibição da liberação de substância P;

2) inibição pré-sináptica sobre os neurônios aferentes nociceptivos.



Gray matter	White matter	
1. Anterior horn	4. Anterior funiculus	10. Central canal
2. Posterior horn	5. Lateral funiculus	11. Anterior root
3. Gray commissure	6. Posterior funiculus	12. Posterior root
	7. Anterior commissure	13. Dorsal root ganglion
	8. Anterior median fissure	
	9. Posterior median sulcus	

Mecanismo de Ação: Efeitos Específicos

****Analgesia***

...A nível supraespinal:

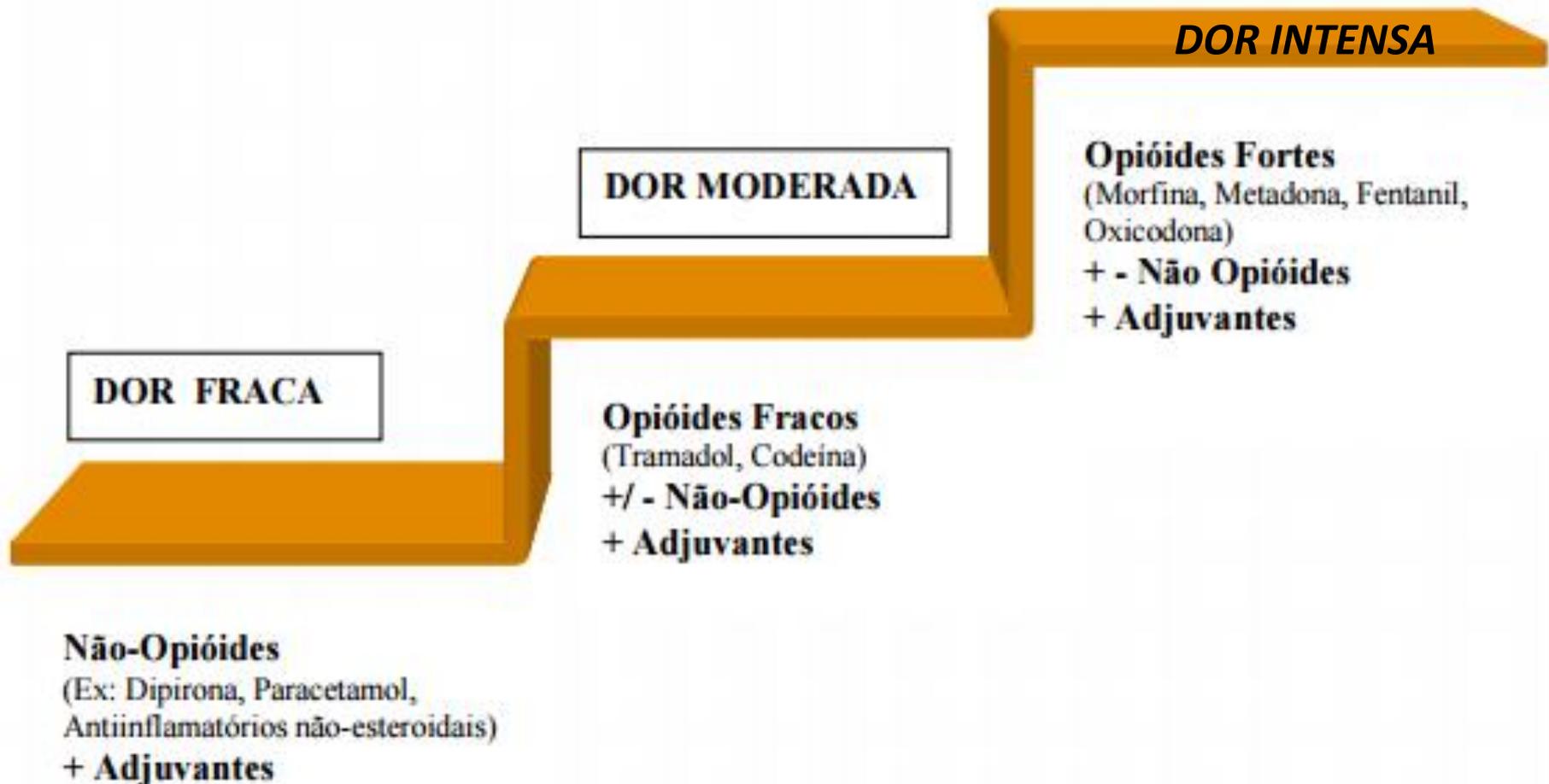
1) Reduz o componente afetivo da dor a nível do sistema límbico;

2) Ação bem caracterizada sobre a substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo, por onde ocorre a passagem da via descende da analgesia.

Mecanismo de Ação: Efeitos Específicos

*Analgesia

Escala Analgésica da dor da OMS



Mecanismo de Ação: Efeitos Específicos

*Analgesia

-Classificação dos Opioides: Fracos X Fortes

- Opióides fracos:

- - Codeína
- - Tramadol



- Opióides fortes:

- - Morfina
- - Fentanil
- - Ramifentanil
- - Metadona
- - Oxycodona
- - Meperidina



Mecanismo de Ação: Efeitos Específicos

***Analgesia**

Princípios Gerais de Controle da Dor – OMS:

1) Pela Boca;

2) Pelo Relógio;

3) Pela Escada;

4) Para o indivíduo;

5) Uso de Adjuvantes:

Êmese? bromoprida; domperidona; ondansetrona;

Ansiedade? Depressão? Fluo- Duloxetina etc.;

Potencialização da analgesia? Corticoides;

Constipação ? Lactulose...

6) Atenção aos detalhes.

Com esses princípios, 80% dos pacientes oncológicos e terminais terão sua dor aliviada...

Mecanismo de Ação: Efeitos Específicos

2) Euforia

Mediada pelos receptores μ ;

Equilibrada pela disforia gerada pelos receptores κ ;

-Morfina e heroína: sensação de contentamento e bem-estar;

-Codeína: Sem euforia;

-Nalorfina, em doses analgésicas: Disforia;

-Varia de acordo com o opioide: Euforia X Disforia.

Seletividade dos fármacos e peptídeo opiáceos para os subtipos de receptores			
	μ	σ	κ
Peptídeos endógenos			
β -endorfina	+++	+++	+++
Leu-enkefalina	+	+++	-
Met-enkefalina	++	+++	-
Dinorfina	++	+	+++
Fármacos opiáceos			
Agonistas puros			
Morfina, codeína, oximorfona, dextropropoxifeno	+++	+	+
Metadona	+++	-	-
Meperidina	++	+	+
Etorfina, bremazocina	+++	+++	+++
Antagonistas	+++	+	-

Mecanismo de Ação: Efeitos Específicos

3) Depressão Respiratória

-Mediada pelos receptores $M\mu$ (que também promovem analgesia);

-Ação no centro respiratório bulbar: diminuição na sensibilidade do centro respiratório à PCO_2 ;

É a causa mais comum de morte na intoxicação por opioides!

ATENÇÃO: com os pacientes com Hipertensão Intracraniana (HIC), asmáticos, DPOC, Cor Pulmonale operadores de máquinas, motoristas...

Mecanismo de Ação: Efeitos Específicos

4) Depressão do Reflexo da tosse

- Mecanismo em nível de receptor é obscuro;**
- Codeína: excelente antitussígeno com doses subanalgésicas e sub-depressoras respiratórias!**

5) Náuseas e Vômitos

- Ocorrem em até 40% dos pacientes quando tomam pela primeira vez morfina – há tolerância;**
- Há ativação da zona de gatilho quimiorreceptora do tronco encefálico + componente vestibular (piora com deambulação).**

Mecanismo de Ação: Efeitos Específicos

6) Constrição pupilar - Miose

-Importante no diagnóstico diferencial de Intoxicações.

7) Sonolência / Sedação

-Há sedação mais pronunciada com a morfina e menos pronunciada com os sintéticos (meperidina e fentanil);

-Altera o padrão dos sonos REM e não-REM;

-Há pouca ou nenhuma amnésia.

ATENÇÃO: com os idosos e na associação com sedativos-hipnóticos.

Mecanismo de Ação: Efeitos Específicos

8) Rigidez muscular

Por mecanismo supraespinal, há aumento do tônus muscular do tronco – Atenção para a complacência torácica;

Efeito mais evidente com altas doses por via IV de opióides lipossolúveis (fentanil; remifentanil, sufentanil, alfentanil);

Atentar para uso de bloqueadores neuromusculares.

Mecanismo de Ação: Efeitos Específicos

*Ações por Sistemas

Sistema Cardiovascular

-Sem efeitos muitos significativos sobre o coração – Atentar para bradicardia (**Meperidina é uma exceção: Efeito antimuscarínico – Taquicardia**);

-Atentar para hipotensão em pacientes já hipotensos – mecanismo central e via liberação de histamina.

Sistema Urinário

-Aumento do tônus ureteral e vesical – risco de retenção urinária;

ATENÇÃO:

-Opióides não são a primeira escolha para cólica nefrética

Mecanismo de Ação: Efeitos Específicos

***Ações por Sistemas**

Útero

- Por mecanismo desconhecido: Prolongamento do trabalho de parto;**
- Cuidado: Com depressão respiratório do RN (Meperidina menos do que morfina).**

Trato Biliar

- Aumento do tônus da musculatura lisa biliar – contração do Esfíncter de Oddi;**
- Uso de **meperidina** é mais adequado.**

Mecanismo de Ação: Efeitos Específicos

***Ações por Sistemas**

Trato Gastrointestinal

- Há alta densidade de receptores opioides no TGI;**
- Aumento do tônus da musculatura lisa: Contração persistente gástrica; redução da secreção de HCl; redução das ondas peristálticas... **CONSTIPAÇÃO****

Sistema Imunológico

- Redução da atividade citolítica das células NK e redução da proliferação de linfócitos;**
- Há evidências de imunodepressão em humanos por abusos a longo prazo de opioides.**

Usos Clínicos

1) ANALGESIA – PRINCIPAL USO CLÍNICO

**Úteis para dores agudas e crônicas;*

**Menos eficazes em dor neuropática;*

**Eficazes em dores inflamatórias, crescimento tumoral e lesão tecidual.*

2) ADJUVANTES NA ANESTESIA

3) EDEMA AGUDO DE PULMÃO

**Reduz Pré e Pós Cargas; Reduz ansiedade*

Usos Clínicos

4) ANTIDIARREICO

LOPERAMIDA 2mg;

DIFENOXILATO 2,5mg;

Qual o mecanismo de ação?

Qual a sua contraindicação formal?



Apresentação de Lomotil

compr. - emb. c/ 10 unidades Cada compr. contém: Cloridrato de difenoxilato . 2,5 mg Sulfato de atropina 0,025 mg

Usos Clínicos

5) ANTITUSSÍGENO CODEÍNA

II Diretrizes Brasileiras no
Manejo da Tosse Crônica

- Medicamentos antitussígenos mais utilizados

Não narcóticos

Dexametorfano:

Adultos: 15 a 30 mg a cada 4 ou 6 horas

Crianças: 1 mg/kg/dia divididos em 4 doses

Clobutinol:

Crianças maiores de 3 anos: 40 a 80 mg/dia
divididos em 3 doses

Brometo de ipratrópio:

Na forma de inalações, 3 a 4 vezes/dia, pode ser
útil nas tosses de origem viral

Narcóticos

Codeína:

Crianças: 0,2 a 1 mg/kg/dia em 4 doses

Adultos: 15 a 30 mg de 6 em 6 horas

***Comece
com doses
baixas!***

Segurança e Efeitos Adversos

- 1. Sonolência/Sedação;***
- 2. Hiperatividade;***
- 3. Tremores;***
- 4. Depressão Respiratória –atenção para os fatores de risco;***
- 5. Constipação;***
- 6. Retenção Urinária;***
- 7. Náuseas e vômitos;***
- 8. Elevação da pressão intracraniana;***
- 9. Hipotensão;***
- 10. Imunodepressão em uso prolongado.***

Segurança e Efeitos Adversos

-ATENÇÃO!!!

Urticária + Prurido local ou generalizado + Hipotensão + Broncoconstrição... LIBERAÇÃO DE HISTAMINA

Associados ao uso de Meperidina e Morfina por via IV;

FENTANIL NÃO GERA LIBERAÇÃO DE HISTAMINA – USO SEGURO EM ASMÁTICOS!

OS OPIOIDES SÃO CAUSAS DE ATIVAÇÃO MASTOCITÁRIA NÃO IMUNOMEDIADA...

E O QUE FAZER?!

Segurança e Efeitos Adversos

Tratamento de Choque Anafilático

Crítérios Diagnósticos

Solicitar ajuda, retirada de agente causal

Atendimento inicial baseado nas diretrizes do Suporte Básico e Avançado de Vida

Posicionamento supino, elevação dos membros inferiores

TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA

Epinefrina (1/1000)

0,5 mg IM (terço médio da coxa)

0,01 mg/kg (máximo de 0,5 mg na criança)

Acesso venoso calibroso, oferta de O₂ > 10 L/min

Rápida oferta volêmica 1L no adulto, 20 mL/kg de cristaloides em crianças

Epinefrina por via venosa (1/10.000)

SE CHOQUE REFRACTÁRIO

Usar 50-200 µg IV e titular de acordo com resposta

Considerar outros fármacos vasopressores ou inotrópicos com resistência à epinefrina ou depressão miocárdica

Considerar glucagon (1 mg) por via subcutânea nos usuários de betabloqueador

FÁRMACOS DE SEGUNDA LINHA

CORTICOIDES

β₂ ADRENÉRGICOS (BRONCOESPASMO GRAVE)

OBSERVAR CRITÉRIOS DE INTERNAÇÃO EM UTI
OBSERVAÇÃO EM UNIDADE DE EMERGENCIA 6-24H
PRESTAR INFORMAÇÕES EDUCATIVAS NA ALTA HOSPITALAR (AUTOINJEÇÃO DE EPINEFRINA, ACOMPANHAMENTO COM ALERGOLOGISTA)

Segurança e Efeitos Adversos

TOLERÂNCIA

- Consiste na necessidade de doses cada vez maiores para alcançar o mesmo efeito terapêutico;*
- Começa com a primeira dose, mas tende a tornar-se clinicamente evidente **após 2-3 semanas de exposição** frequente a doses habituais;*
- A Tolerância desenvolve-se **mais rapidamente quando administradas grandes doses a intervalos curtos;** e minimizada quando administradas pequenas doses em intervalos longos.*
- Ocorre por Down Regulation e Desacoplamento da Ptna G.*

Segurança e Efeitos Adversos

Δ tolerância ocorre em vários efeitos dos Opioides...

Alto

Analgesia

Euforia, disforia

Obnubilação Mental

Sedação

Depressão Respiratória

Antidiurese

Náuseas e Vômitos

Supressão da tosse

Moderado

Bradycardia

Mínimo ou nenhum

Miose

Constipação

Convulsões

Adaptado - Katzung, B.G. Farmacologia Básica e Clínica. 10ª ed. Rio de Janeiro: Artmed/McGraw-Hill, 2010

Ex.: 60mg de Morfina provoca parada respiratória em um indivíduo não tolerante, ao passo que 2000mg em 2-3h pode não provocar depressão respiratória significativa em um indivíduo com tolerância máxima aos opióides...

Segurança e Efeitos Adversos

TOLERÂNCIA

-As taxas de aparecimento e desaparecimento de tolerância variam amplamente, bem como entre os indivíduos que usam um mesmo opióide.

Ex.:

*1) A Tolerância à **metadona** desenvolve-se mais lentamente e em menor grau do que a tolerância à morfina;*

*2) A Tolerância aos **efeitos sedativos e respiratórios dos opioides desaparece em poucos dias**, ao passo que a tolerância aos efeitos eméticos pode persistir por meses.*

Segurança e Efeitos Adversos

TOLERÂNCIA

-EXISTE TOLERÂNCIA CRUZADA ENTRE OS OPIOIDES?

SIM!

Entretanto, há tolerância cruzada parcial ou incompleta entre os agonistas de receptores Mi...

LOGO: *Revezamento de Opioides é eficaz para se alcançar máximo efeito analgésico com doses menores!*

Estratégias para reduzir Tolerância:

- 1) Doses menores em intervalos longos;**
- 2) Revezamento de opioides;**
- 3) Acoplar à terapêutica analgésicos não opioides.**

Segurança e Efeitos Adversos

DEPENDÊNCIA



Segurança e Efeitos Adversos

DEPENDÊNCIA

-Necessidade de administração contínua da droga para evitar Síndrome de Abstinência – ATENTAR PARA SINTOMATOLOGIA FÍSICA E PSICOLÓGICA!

-Reflete um rebote exagerado dos efeitos farmacológicos agudos do opioide: Hiperventilação, Hipertermia, Diarreia, Dores Musculares, Vômitos, Bocejos, Calafrios, Arrepios, Ansiedade e Hostilidade;

O momento de início, a intensidade e a duração da síndrome variam de acordo com a $\frac{1}{2}$ vida do fármaco...

Segurança e Efeitos Adversos

DEPENDÊNCIA

Prefeito leva socos e chutes dentro de bar

O acusado queria medicação com efeito alucinógeno, mas Joadir Lourenço negou

24/05/2012 - 22h07 - Atualizado em 24/05/2012 - 22h07
A Gazeta



NOTÍCIA

Enviar por e-mail

AAA



Viviane Carneiro

O prefeito de Laranja da Terra, Joadir Lourenço Marques (PSDB), 47 anos, foi agredido com chutes e socos enquanto estava em um bar no Centro da cidade, na região Centro-Serrana do Estado.

Segundo a Polícia Civil, o acusado é Anco Márcio Giestas Paiva, 38 anos, que vai responder a processo por ter desacatado autoridade pública. O fato aconteceu na última sexta-feira, às 14 horas.

A polícia informou que o acusado chegou ao bar onde estava o prefeito e pediu que ele obrigasse o hospital da cidade a aplicar uma injeção do medicamento Dolantina nele.

Na ocorrência consta que esta injeção é para dor muito forte, usada por exemplo em pacientes com câncer, em estado terminal. Além de ter substância alucinógena, parecida com o crack.

O prefeito respondeu que não teria como obrigar o hospital a fazer isso, e Anco em seguida o agrediu com palavrões, socos e chutes. Depois que a confusão foi apartada, a Polícia Militar foi acionada e Marques fez exame corporal, mas não quis ir à delegacia fazer ocorrência.

Segurança e Efeitos Adversos

DEPENDÊNCIA

ATENÇÃO: Risco de Desencadear Síndrome de Abstinência em usuários crônicos de Opioides com Naloxona...

Por que ocorre Síndrome de Abstinência?

- **Locus Coeruleus** (na ponte): Responsável pela maior parte da produção de **noradrenalina** do SNC. Estimulado na síndrome de abstinência a opiáceos (sintomas de estimulação simpática).

DEPENDÊNCIA – Como tratar a Síndrome de Abstinência?

O tratamento da síndrome de abstinência de opióides no Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (GREa-IPq-HCFMUSP)

O protocolo utilizado está baseado na definição da síndrome de abstinência, definida pelos seguintes critérios:

- Midríase;
- 10 mm Hg de aumento na pressão arterial sistólica;
- 10 batimentos por minuto de aumento na frequência cardíaca;
- todo o conjunto: sudorese, calafrios, suspiros, dor no corpo, diarreia, rinorréia, lacrimejamento.

METADONA

Se o paciente apresentar dois ou mais critérios, receberá metadona – 10 mg. O paciente é chechado a cada 4 horas durante o primeiro dia no hospital e uma dose de 10 mg de metadona é dada caso apresente dois dos critérios acima. A dose total de metadona nas primeiras 24 horas, que raramente é maior do que 50 mg, é definida como a dose de estabilização. No segundo dia, a mesma dose é dividida em duas. A dose total diária de metadona é então reduzida em variações de 5 mg/dia até que se complete a retirada. Após a última dose de metadona, é dada clonidina em uma dose de 0,3-1,2 mg, objetivando evitar ou aliviar os sintomas noradrenérgicos devidos à síndrome de abstinência.¹²

PREVENÇÃO DE DEPENDÊNCIA

- 1) Estabelecer metas terapêuticas com o uso de opioides;*
- 2) Proibir novas receitas antes da data estabelecida;*
- 3) Uso associado a outros analgésicos não opioides;*
- 4) Realização de desmame ou tratamento com **Metadona**.*

Artigo Original

Síndrome de abstinência associada à interrupção da infusão de fentanil e midazolam em pediatria

J.N. BICUDO, N. DE SOUZA, C.M.F. MÂNGIA, W.B. DE CARVALHO

Trabalho desenvolvido na UCI Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo- UNIFESP - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP.

CONCLUSÕES. A síndrome de abstinência apresenta uma incidência elevada em crianças internadas em UCI Pediátrica devido a interrupção da infusão de fentanil e midazolam e nestes pacientes estava relacionada com a dose e com o tempo de utilização.

Segurança e Efeitos Adversos

COMO FAZER O DESMAME DO OPIOIDE?

O momento de início, a intensidade e a duração da Síndrome de Abstinência variam individualmente e de acordo com o opioide e a dose...

Retirada progressiva do opioide em uso (5 a 14 dias)
ou Troca por opioide menos potente e retirada gradual
(estabelecer dose do 1º dia e retirar 10% a 25% ao dia)
ou Metadona* (20 a 40 mg, 2 a 4 vezes/dia por 24 a 72 horas
e após fazer redução progressiva de 10 a 20% ao dia,
conforme sintomatologia, até retirada total)
ou Clonidina 0,3 a 1,2 mg/dia
(pouco efetiva para insônia, agitação e fissura)
ou Naloxone (0,4 a 0,8 mg IM) + Clonidina (1 mg/dia)

INTOXICAÇÃO AGUDA

Tríade Clínica: Miose + Depressão Respiratória + Coma

Tratamento com Naloxona – Opióide Antagonista de todos os receptores opioides

Apresentação de Narcan

Solução injetável.

Caixa com 10 ampolas de 1 ml.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Cada ml da solução injetável contém:

cloridrato de naloxona 0,4 mg

Veículo q.s.p. 1 mL

(Veículo: cloreto de sódio, água para injeção, ácido clorídrico.)

USO EM ADULTO:

Superdosagem de opióide:

Suspeita ou Comprovada - Uma dose inicial de 0,4 mg a 2 mg de **Narcan®** deve ser aplicada por via intravenosa. Se não conseguir o nível desejado de reação ou melhora nas funções respiratórias, deve-se repetir a dose com 2 ou 3 minutos de intervalo. Se nenhuma resposta for observada após administração de 10 mg do **Narcan®**, o diagnóstico de toxicidade induzida por narcóticos deve ser questionado. A aplicação intramuscular ou subcutânea pode ser necessária, se a aplicação intravenosa não puder ser feita.

Farmacocinética

Grande atenção às vias de administração...

Opiáceos: aspectos da farmacocinética e vias de administração		
Droga	Via de administração	Aspectos Farmacocinéticos
Morfina	Oral (incluindo a forma de liberação lenta), intravenosa, intramuscular, intratecal	Meia-vida de 3-4 horas Convertida em metabolito ativo (morfina-6-glicuronídeo)
Metadona	Oral intravenosa, intramuscular	Meia-vida maior do que 24h Nenhum metabolito ativo
Petidina	Oral intramuscular	Meia-vida de 2-4 horas Metabolito ativo (norpetidina)
Fentanil	Intravenosa, epidural, emplastro transdérmico	Meia-vida de 1-2 horas
Codeína	Oral	Atua como pró-droga. Metabolizada à morfina e outros opiáceos ativos

Projeto Diretrizes, AMB; 2012

*Tramadol (Tramal® – Apresentação em solução injetável IM ou IV de 50mg/mL ou 100mg/2mL e em comprimidos de 50mg. Possui uso mais ampliado, sendo interessante para dores de caráter moderado-severo agudo/subagudo/crônico.

Farmacocinética

*Meperidina (Dolantina®) – Apresentação em solução de 100mg/2mL. Administração por vias IM ou IV. Em adultos 50-100mg a cada 3-4h. Em crianças, 1-1,5mg/kg – não exceder 100mg a cada 4-6h).

Boa distribuição pelos tecidos – As drogas mais lipossolúveis (fentanil) acumulam-se no tecido adiposo;

Metabolização hepática – efeito de primeira passagem da morfina – atentar para o uso VO;

Excreção Renal – ajustar dose em DRC;

Farmacocinética: alguns detalhes úteis

CODEÍNA (dimorf®)

Tem 1/10 da potência da morfina (é um opioide fraco);

Não usado por via parenteral – Uso Via Oral.

Uso até de 4 em 4h.

TRAMADOL

Para dor leve a moderada;

Disponível para VO e via parenteral;

1/10 da potência da morfina;

Efeitos colaterais comuns aos opioides, mas menos constipação.

Uso 4-4h a 6-6h

Farmacocinética: alguns detalhes úteis

MORFINA

Rápida absorção pelo TGI;

***Metabolizada no fígado em Morfina 6 glicuronídeo –
metabólito mais ativo do que a própria morfina;***

***Administração em até 4-4h para alcançar doses terapêuticas
satisfatórias.***

FENTANIL

1/2 vida curta;

***Mesmos efeitos adversos da morfina, porém menos náuseas,
constipação e sedação;***

***Interessante nos que não toleram os efeitos adversos da
morfina.***

Farmacocinética: alguns detalhes úteis

Disponível em adesivos – aplicação a cada 3 dias

Atentar para cuidados locais;

Início lento – 12 a 28h – não usar em dores agudas.



Farmacocinética: alguns detalhes úteis

METADONA

1/2 vida de 24h – Cuidado com idosos;

Fármaco de Segunda linha – Quando não tolerar morfina;

Interessante para desmame ou tto de Sínd. de Abstinência.

OXICODONA (oxycodona®)

Menos sedação, delírio, vômito e prurido do que morfina, porém mais constipação;

Disponível no Brasil em comprimidos de 10 e 20mg.

Tabela 6 - Analgésicos opióides

	Dose inicial	Dose usual (dose máxima)	Titulação	Comentários
Codeína	15 mg q 4 h-	30 mg q 6 h	Após 4-6 doses	Dose diária limitada por associações com taminofen ou AINEs
Tramadol	25 mg q 4 h- 6 h	50-100 mg (300 mg/24 h)	Após 4-6 doses	Mecanismo de ação misto opióide e neurotransmissor central; monitorar efeitos colaterais dos opióides, inclusive sonolência e náusea
Oxicodona de liberação imediata	5 mg q 4-6 h	5-10 mg q3-4 h (variável)	Após 3-4 doses	Útil para dor aguda recorrente, episódica ou lancinante; dose diária limitada por associações com acetaminofeno ou AINH
Morfina	2,5 -10 mg q 4 h	Variável (variável)	Após 1-2 doses	Concentração oral líquida recomendada para dor lancinante
Oxicodona de liberação prolongada (Oxicontin)	10-20 mg q 12 h	Variável (variável)	Após 3-5 dias	Geralmente utilizada após dose inicial efetiva ter sido titulada com opióide de liberação imediata
Morfina SR	15 - 30 mg q 12 h	Variável (variável)	Após 3-5 dias	Geralmente utilizada após dose inicial efetiva ter sido titulada com opióide de liberação imediata; metabólitos tóxicos da morfina podem limitar o uso em pacientes com insuficiência renal ou quando for necessária terapia com doses elevadas

Custo

CODEÍNA
Analgésico narcótico e supressor da tosse de ação central

Codein Cristália
Amp. (2ml): 30 mg/ml [25]
Solução oral: 15 mg/5ml [120]
Compr: 30 mg e 60 mg [30]

Preço aproximado:
Amp 30 mg: R\$ 6,40
Compr 30 mg: R\$ 1,00
Sol oral: R\$ 1,40 / 5 ml

FENTA-NILA
Analgésico opi-óide 100 vezes mais potente que a morfina, de ação curta e início rápido. É usado na dor crônica persistente (uso trans-dérmico)
Para uso por

Fentanest Cristália
Amp. (2 e 5 ml): 50 µg / ml
Frasco Amp. (10 ml): 50 µg / ml

Fentanil JanssenCilag
Fr. amp (10 ml): 78,5 µg/ ml
Amp. (5 ml): 78,5 µg/ml (c/conserv.)
Amp. (2 ml): 78,5 µg/ml (s/conserv.)

Fentabbott Abbott
Preço aproximado:
R\$ 15,00 por ampola de 10 ml
R\$ 3,00 por ampola de 2 ml
R\$ 50,00 por adesivo de 2,5 mg
R\$ 160,00 por adesivo de 10 mg

TRAMA-DOL
Analgésico opi-óide agonista parcial com efeitos cardiovasculares e respiratórios mínimos e baixo potencial de induzir dependência. Mesma potência que a codeína mas com menos efeitos colaterais.
É cerca de dez vezes mais caro que morfina em doses equivalentes e um pouco mais caro que codeína oral.

Tramal Pfizer
Cápsulas: 50 mg [10]
Compr. Retard: 100 mg [10]
Gota: 100mg/ml(2,5 mg/gt) [10]
Suposil. adulto: 100 mg [5]
Amp (1 e 2 ml): 50 mg/ml [6]

Sylador Sanofi-Aventis
Compr: 50 mg [10]
Gota: 100mg/ml(2,5 mg/gt) [10]
Suposil. adulto: 100 mg [5]
Amp (2ml): 100 mg [6]

Dorless União, **Trabilin** Leiba, **Sensitram** Cristália
Tramadon Teuto
Cáps.: 50 mg [10]
Gota: 100mg/ml(2,5 mg/gt) [10]
Amp (1 e 2 ml): 50 mg/ml [6]

Tramaliv Teuto
Cáps.: 50 mg [10]
Amp (1 e 2 ml): 50 mg/ml [6]

Timasen Aché
Compr: 50 mg [10]
Caps SR: 50 e 100 mg [10]
Gota: 100mg/ml(2,5 mg/gt) [10]
Amp (2ml): 100 mg [6]

Tramaden NeoQuímica
Cáps.: 50 mg [10]

Dor moderada a intensa: 50 a 100 mg
Cápsulas retard 100 mg/dose x 2-3
RETAL: 50-100 mg/dose x 2
Dose máxima: 400 mg/dia ou 100 mg
Essa dose equivale em efeito a cerca morfina oral de liberação lenta

Indicações:
5 mg/kg/dia - 2 a 3
1 a 1,5 mg/kg/dose até 8/8 horas
Analgésico em queimados:
VO: 0,6 a 1 gota/kg/dose x 3
(da preparação com 2,5 mg/gota)

Ajuste na insuficiência renal:
Cl₂ < 30: mesma dose, ↑ intervalo d

Pode ser tomado em jejum ou junto e

Preço aproximado:
Compr 50 mg: R\$ 1,85 a 5,80 cada
Compr 100 mg: R\$ 3,20 a 8,90 cada
Amp 50 mg: R\$ 2,40 a 5,00 cada
Amp 100 mg: R\$ 5,70 a 8,60 cada
Gotas: R\$ 2,40 a 6,90 por ml

Custo

<p>MORFINA</p> <p>Protótipo do analgésico narcótico e sedativo potente.</p> <p>Opióide de escolha para a maioria das situações de analgesia clínica para dor moderada e intensa.</p> <p>Alívio da dispnéia na insuficiência cardíaca esquerda e edema agudo de pulmão.</p> <p>Início de ação: 1 minuto Máximo: 30 minutos Duração: 4 a 7 horas para dor 1 a 3 horas para sedação</p>	<p>Dimorf <i>Cristália</i> Compr: 10 mg e 30 mg [50-200] Sol.oral: 10 mg/ml (1ml=25 gotas) [60]</p> <p>Dimorf LC <i>Cristália</i> (Liberação cronogramada) Cápsulas 30 - 60 e 100 mg [60]</p> <p>Dimorf S/ Conservante <i>Cristália</i> (Sulfato de morfina sem conservantes para uso peridural e intratecal) Ampola (1ml): 0,2 mg/ml [50]</p> <p>Dimorf SP <i>Cristália</i> (sulfato) Ampola de 2 ml com 1 mg/ml Ampola de 1 ml com 10 mg/ml</p> <p>Dolo moff <i>UniãoQuímica</i> Compr: 10 mg e 30 mg [50] Ampola de 1 ml com 10 mg/ml</p> <p>Morfenil <i>Biochimico</i> Ampola de 1 ml com 10 mg/ml</p> <p>MST Continus <i>Zodiac</i> Compr.retard:10-30-60-100 mg [60]</p> <p>Sol. inj. Cloridrato de Morfina <i>Granado</i> Ampola de 1 ml com 10 mg [50] Ampola de 1 ml com 20 mg [50]</p> <p>Sulfato de Morfina <i>FURP</i> Compr: 10 mg e 30 mg [500] Ampola de 1 ml com 10 mg/ml</p> <p><i>Preço aproximado</i> Compr 10 mg: R\$ 0,38 a 0,60 Amp 10 mg: R\$ 3,40 a Amp 20 mg: R\$ 4,20 Gotas: R\$ 0,42 / ml Caps 100 mg: R\$ 2,70 a 3,60 Caps 30 mg: R\$ 1,50 a 2,00</p>	<p>A dose adequada varia muito de um paciente para outro e as doses preconizadas devem ser consideradas referência para a dose inicial que deve ser titulada e ajustada de acordo com a resposta:</p> <p>Analgesia: EV: 2,5 a 5 mg/dose EV lento (4-5 minutos) a cada 4 horas e aumentar, conforme resposta, para 10 mg/dose e depois para 15 mg/dose de 4/4 horas. Na dor intensa pode-se chegar a 10 mg/hora e nos casos com tolerância por uso prolongado até 80 mg/hora. ORAL: 10-30 mg/dose x 6 (máximo: 75 mg/dose) Formulações de liberação lenta: de 12/12 hs IM ou SL: 10 mg/70 Kg RETAL: 10 a 20 mg cada 4 horas</p> <p>Adaptação à ventilação mecânica: EV: Bolus de 1 a 10 mg/dose a cada 1-2 horas ou infusão contínua de 5 a 35 mg/hora</p> <p>Infarto do miocárdio: 2 a 5 mg/dose, repetida uma vez após 15 minutos, se preciso.</p> <p>Epidural: (Só ampolas sem conservantes) Bolus de 1 a 6 mg e manutenção de 0,1 a 1 mg/hora com dose máxima de 10 mg/dia.</p> <p>Intratecal: 1/10 da dose epidural ou 0,2 a 1 mg.</p> <p><i>Crianças: analgesia:</i> Recém nascidos: BOLUS (EV-IM-SC): 0,05 a 0,1 mg/kg/dose em intervalos de 4 a 8 horas INFUSÃO CONTÍNUA: iniciar com 10 µg/ kg/hora (aumentar de 5/5 até 30 µg/kg/h).</p> <p>Lactentes e crianças: BOLUS (EV-IM-SC): 0,1 a 0,2 mg/kg/ dose em intervalos de 2 a 4 horas. (máximo: 15 mg/dose) INFUSÃO CONTÍNUA: iniciar com 20 µg/kg/hora e titular pela resposta. ORAL: 0,3 a 0,6 mg/kg/dose</p> <p><i>Analgesia para procedimento:</i> 5-10 µg/kg/hora <i>Dor da drepanocitose:</i> 20-30 µg/kg/hora <i>Câncer terminal:</i> 40-70 µg/kg/hora <i>Pós-operatório:</i> 10-40 µg/kg/hora</p> <p>Aumentar as doses em 5 ou 10 µg/ kg/hora de cada vez, seguindo uma escala de dor, até máximo de 100µg/kg/hora</p>
---	--	--

Caso Clínico 1

J.S.G.P., negro, sexo masculino, 59 anos, chega na emergência se queixando de extremo cansaço que se iniciou pela manhã, o que o motivou a procurar o serviço de emergência acompanhado de um dos filhos.

O filho refere que o pai é hipertenso, usando enalapril apenas quando a pressão está alta.

Ao Exame Físico sumário, pelo quadro clínico do paciente:

FC: 112 bpm FR: 32 irpm PA: 230x122mmHg SatO2: 90%

Paciente com esforço respiratório significativo em ar ambiente;

AR: MV audíveis com estertores bolhosos no 2/3 inferiores.

ACV: RCR, em 3T, presença de B4, SS (2+/6+) mais audível no FA.

QUAL A CONDUTA?

Caso Clínico 1

- 1. O₂. VNI (ventilação não invasiva);**
- 2. DINITRATO DE ISOSSORBIDA 5mg SL;**
- 3. CAPTOPRIL 25mg. Qual a via de adm.? Não se precisa ser SL !**
- 4. FUROSEMIDA 20-80mg IV;**
- 5. MORFINA 2-4mg IV;**

Qual a justificativa para o uso no EDEMA AGUDO DE PULMÃO?

Reduz Pré e Pós Cargas; Reduz ansiedade

NÃO SE ESQUEÇA:

fazer um ECG,

checar marcadores de necrose miocárdica!

Caso Clínico 2

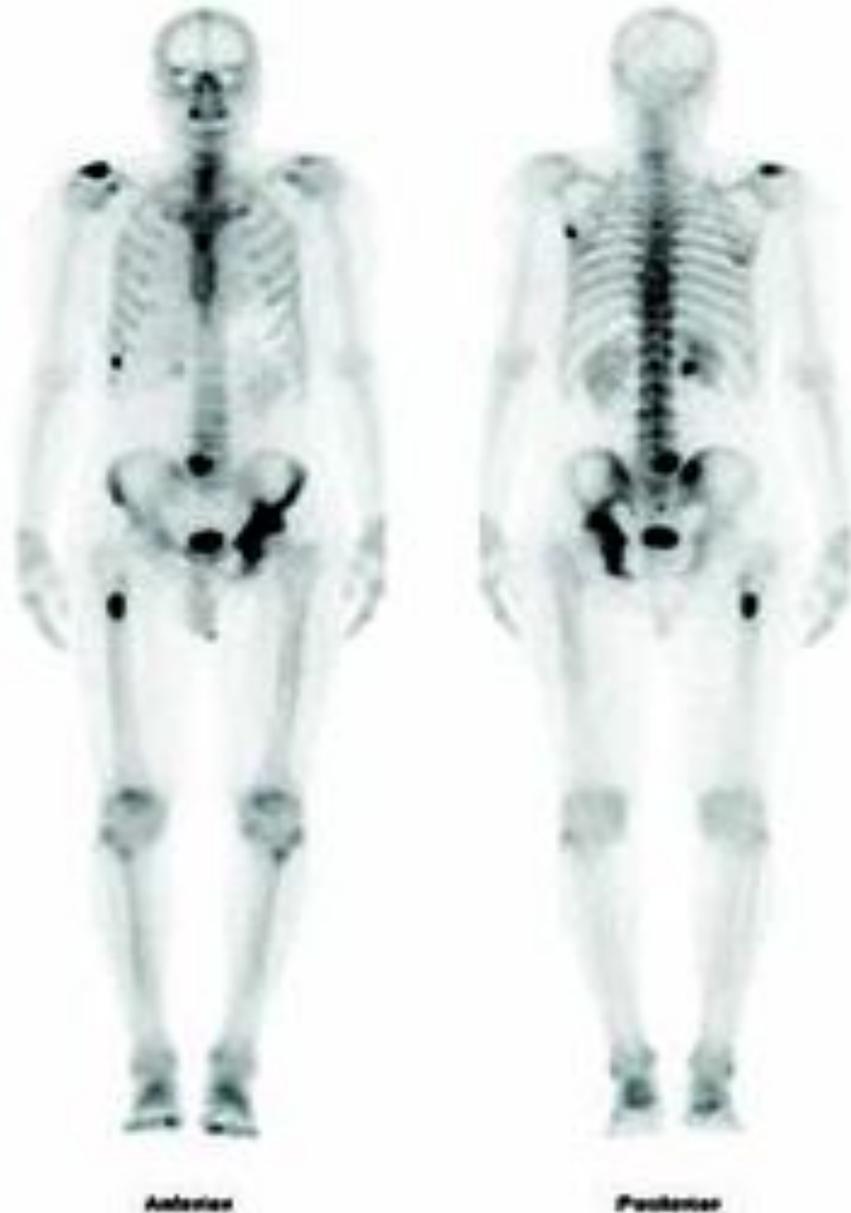
Após o episódio relatado, J.S.G.P decide se cuidar mais... Passa a tomar a medicação para HAS prescrita pelo médico do posto de saúde e decide procurar ajuda por um quadro de dor lombar persistente.

Durante uma anamnese minuciosa, o médico do posto de saúde verifica que J.S.G.P tem queixas urinárias: sensação de esvaziamento incompleto da bexiga e um jato urinário com força um pouco reduzida, mas que não o incomoda muito.

A avaliação urológica revelou uma próstata com um nódulo pétreo; PSA=112ng/mL; a biópsia revelou adenocarcinoma de células acinares; Gleason 4+4.

O estadiamento pela cintilografia óssea demonstrou...

Caso Clínico 2



Caso Clínico 2

-Foi decidido por um tratamento conservador.

Quais as opções terapêuticas para o tratamento da dor de J.S.G.P – incluindo as vias de administração?

Bibliografia

Brunton, L.L. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 10ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill;

Katzung, B.G. Farmacologia Básica e Clínica. 10ª ed. Rio de Janeiro: Artmed/McGraw-Hill, 2010;

Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J., Henderson, G. Farmacologia. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012;

Gomes e Teixeira. Dor no idoso. 2006 em www.moreirajr.com.br;

Projeto Diretrizes, Associação Médica Brasileira. 2012

***“Meu filho, conserva a prudência e o discernimento,
sem jamais perdê-los de vista.”***

Salomão.
Provérbios 3,21