

Drogas narcóticas opioides

- **Opióides** - são todas as drogas, naturais e sintéticas, com propriedades semelhantes à morfina, incluindo peptídeos endógenos.
- **Opiáceos** - são substâncias (alcalóides) derivadas do ópio, como a morfina e algumas semi-sintéticas como a codeína.

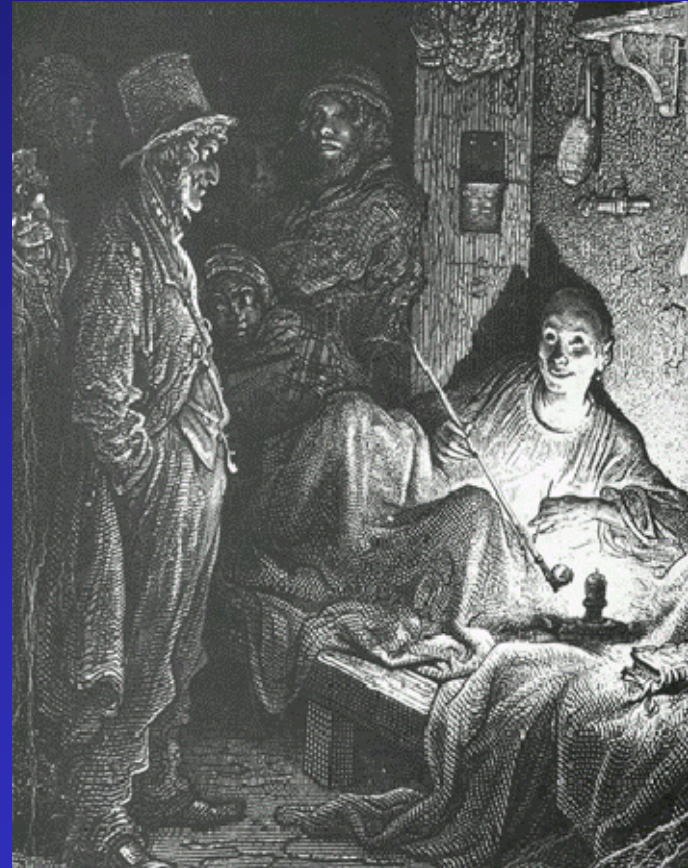
Histórico do Ópio

- Obtido da planta denominada *Papaver somniferum*, por incisão do bulbo após a queda das pétalas.





- Utilizado a mais de 6.000 anos, pelos egípcios, gregos e romanos.
- Contém cerca de 20 alcalóides, incluindo morfina, codeína, tebaína e papaverina.
- Em 1803, Sertürner, farmacêutico alemão isolou o principal alcalóide do ópio



Analgésicos opióides

- **Fenantrênicos**

- ✓ Agonistas fortes

- morfina, hidromorfona, oximorfona, diacetilmorfina

- ✓ Agonistas Leves a Moderados

- codeína, oxicodona e hidrocodona

- ✓ Agonistas-antagonistas mistos

- nalbufina, buprenorfina

- ✓ Antagonistas

- nalorfina, naloxona e naltrexona

- **Fenilepítílamidas**

- ✓ Agonistas fortes

- metadona

- ✓ Agonistas leves a moderados

- propoxifeno

- **Fenilpiperidinas**

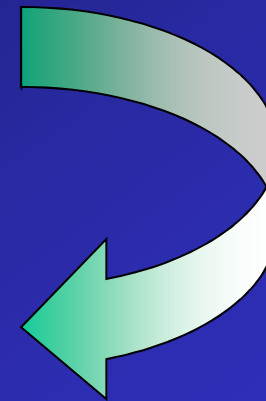
- ✓ Agonistas fortes

- meperidina, fentanil (principais análogos sintéticos)

- ✓ Agonistas leves a moderados

- difenoxilato

Derivados sintéticos de estrutura não relacionada com a MORFINA



Farmacocinética

- Principais locais de **absorção**:
 - via subcutânea,
 - transdérmica,
 - intramuscular,
 - mucosa do nariz,
 - boca e TGI.
- A biodisponibilidade dos opióides é reduzida pelo metabolismo de primeira passagem.
- Ajuste da dose administrada por via oral > via parenteral (4 a 5 vezes).

Distribuição

- Ligação a proteínas plasmáticas \Rightarrow albumina e alfa-1 glicoproteína ácida.
- Distribuição em tecidos altamente vascularizados \Rightarrow pulmões, fígado, baço e rim
- A concentração é menor no tecido muscular, mas este consiste no principal reservatório, devido sua área.

- Concentração no SNC é relativamente baixa (barreira hematoencefálica).
- Compostos como a heroína e codeína atravessam mais facilmente a barreira hematoencefálica
- Esta barreira não protege neonatos.

Metabolismo

- Conjugação com ácido glicurônico (morfina)
- Os ésteres (meperidina e heroína) são hidrolizados por esterases hepáticas.

Excreção

- Podem ser excretados na forma inalterada ou em compostos polares pela urina.
- Os glicuronídeos são excretados na bile.

Vias de administração



- Via retal (supositórios)
- Via epidural (anestesia)
- Via transdérmica (efeitos sistêmicos) → cataplasma de fentanil
- Via intranasal
- Analgesia controlada pelo paciente (CAME) - geralmente injeções endovenosas.

Farmacodinâmica



- Receptores opióides - μ (mu),
 κ (capa),
 δ (delta),
 σ (sigma)
- Receptores metabotrópicos

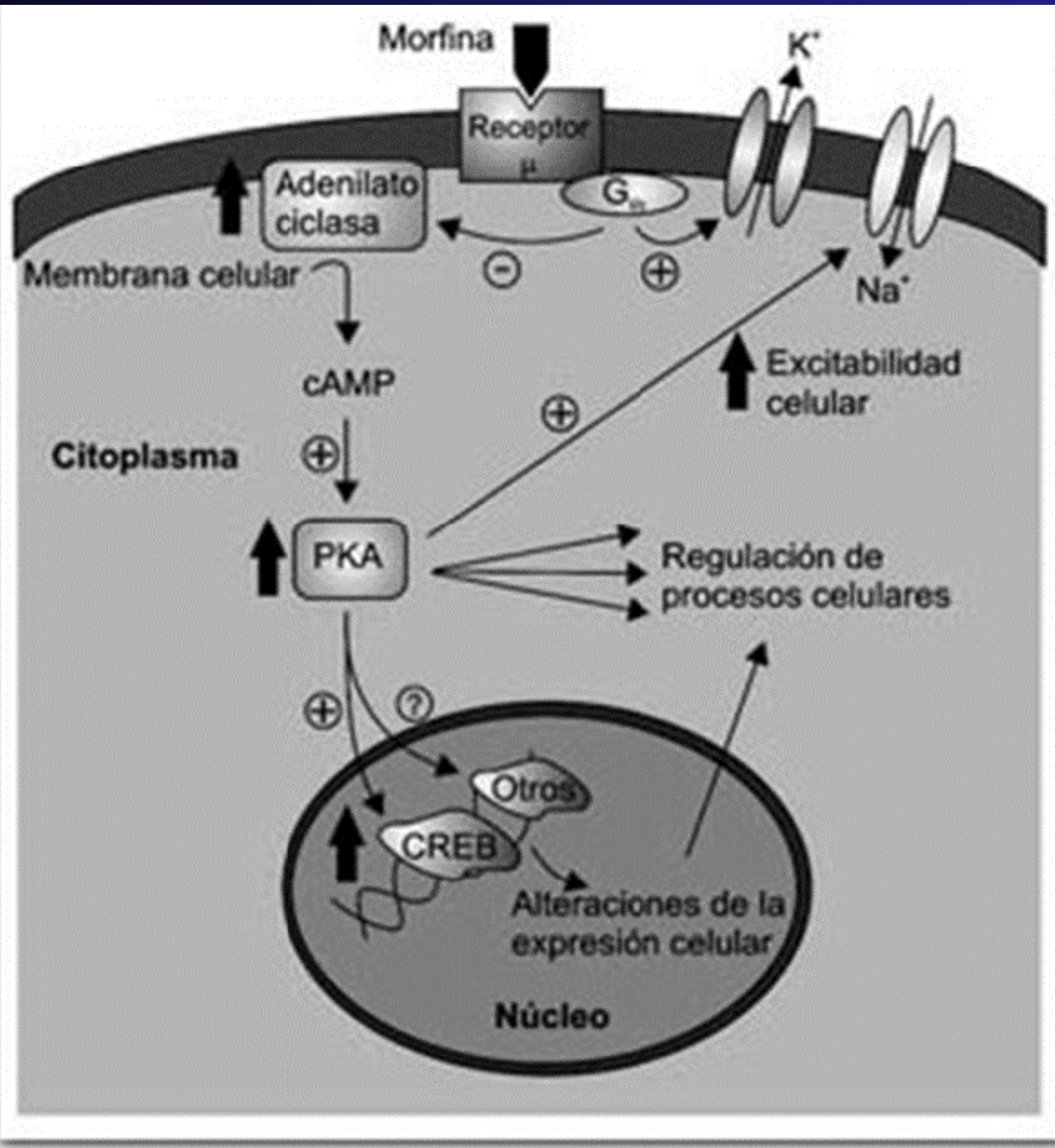
Receptores Opióides

μ (mu) → analgesia supra-espinal, depressão respiratória, euforia e dependência física

κ (capa) → analgesia espinal, miose, sedação e disforia

δ (delta) → alterações no comportamento afetivo

σ (sigma) → disforia, alucinações, estimulação vasomotora.



Distribuição dos receptores

- corno dorsal da medula espinhal
- certas regiões subcorticais do cérebro (tálamo, substância cinzenta periaquedutal, locais rostrais e ventrais na medula oblonga)

Efeitos dos Opióides

Sistema Nervoso Central

- Afinidade por receptores μ
- **Analgesia** - alteração da *percepção* da dor e da *reação* do paciente a esta dor.
- **Euforia** - sensação agradável de flutuar e estar livre da ansiedade e do desconforto.
- **Sedação** - sonolência e turvação da consciência
- **Depressão respiratória** - inibição dos mecanismos do tronco cerebral

Efeitos dos Opióides

Sistema Nervoso Central

- **Supressão da tosse** - mais especificamente a codeína.
- **Miose** -
- **Rigidez no tronco** - aumento do tônus nos grandes músculos do tronco, interferindo na ventilação
- **Náuseas e vômitos** - ativação da zona desencadeante quimiorreceptora do tronco cerebral.

Efeitos dos Opióides

Efeitos Periféricos

- **Trato Gastrointestinal**

- efeitos constipantes: ↓ da motilidade do estômago e aumento do tônus, ↓ produção de secreção gástrica.
- aumento do tônus do intestino delgado e espasmos periódicos.
- aumento do tônus do intestino grosso e ↓ das ondas propulsivas ↪ **constipação**

Efeitos dos Opióides

Efeitos Periféricos

- **Útero**
 - pode haver prolongamento do trabalho de parto
- **Neuroendócrino**
 - estimulação da liberação do hormônio antidiurético, prolactina e somatotropina.

Uso dos opióides

- O tratamento da dor é **essencial** para a prática médica
- Há inúmeras situações em que é necessário proporcionar analgesia antes do diagnóstico definitivo.

Uso dos opióides

- Alguns questionamentos

- É necessária a analgesia?
- O analgésico opióide vai obscurecer os sinais e sintomas?
- Os analgésicos opióides podem agravar a situação do paciente?
- Há possibilidade de interações medicamentosas significativas?

Uso dos opióides

- **Analgesia**

- a dor intensa e constante é aliviada com uso de opióides.
- a dor associada ao câncer e outras doenças terminais
- a administração do opióide a intervalos fixos é mais eficaz no alívio da dor do que a quando solicitada.
- utilização em obstetrícia - **atenção** - os opióides atravessam a BHE do feto, podendo provocar depressão respiratória.

Uso dos opióides

- **Tosse**

- atualmente seu uso está bastante ↓ pelo desenvolvimento de antitussígenos sintéticos que não causam dependência.

Codeína, dextrometorfano, levopropoxifeno

- **Diarréia**

- elixir paregórico

Uso dos opióides

- **Anestesia**

- medicação pré anestésica - propriedades sedativas, ansiolíticas e analgésicas
- podem ser usados com drogas anestésicas primárias (fentanil)
- analgésicos regionais (ação direta sobre a medula espinhal) quando administrados nos espaços epidural ou subaracnóide da medula espinhal → reversão com naloxona

Efeitos tóxicos dos analgésicos opióides

- Comportamento agitado, tremor, reações disfóricas
- Depressão respiratória
- Náuseas e vômitos
- Aumento da pressão intracraniana
- Constipação
- Retenção urinária
- Urticária (mais freqüente com adm parenteral)

Interações das drogas opióides

- **Sedativos-hipnóticos**: maior depressão do SNC, particularmente depressão respiratória.
- **Tranquilizantes antipsicóticos**: Sedação maior; efeitos variáveis sobre a depressão respiratória; acentuação dos efeitos cardiovasculares (ações muscarínicas e alfa-bloqueadoras).
- **Inibidores da MAO**: Contra-indicação relativa a todos os analgésicos opióides pela elevada incidência de coma hiperpirético e hipertensão.

Efeitos indesejados

- Tolerância - necessidade de doses cada vez maiores para produzir analgesia.
- Dependência -
- Síndrome de abstinência que pode ser precipitada pelo uso de um *antagonista* opióide

Preparações disponíveis

- Alfentanil (Alfenta) parenteral
- Buprenorfina (Buprenex) parenteral
- Butorfanol (Stadol) parenteral e nasal
- Codeína, sulfato ou fosfato (genérico) oral e parenteral
- Dezocina (Dalgan) parenteral
- Fentanil (Sublimaze) parenteral e sist. Transdérmico
- Hidromorfona (Dilaudid) oral, parenteral e retal
- Levorfanol (Levo-Dromoran) oral e parenteral
- Meperidina (genérico, Demerol) oral e parenteral
- Metadona (Dolofina) oral

Preparações disponíveis

- Morfina, sulfato (genérico, outros) oral, oral de liberação prolongada (MS-Contin), parenteral e retal
- Nalbufina (genérico, Nubain)
- Oxycodona (genérico) oral
- Oximorfona (Numorphan) parenteral e retal
- Pentazocina (Talwin) oral e parenteral
- Propoxifeno (genérico, Darvon Pulvules, outros) oral
- Sufentanil (Sufenta) parenteral

Combinações analgésicas

- Codeína/paracetamol
- Codeína/ aspirina
- Hidrocodona/paracetamol
- Oxycodona/paracetamol
- Oxycodona/aspirina
- Propoxifeno/aspirina