

Opióides e Antagonistas

Judymara Lauzi Gozzani, TSA

Gozzani JL - Opioids and Antagonists

Key Words: PHARMACOLOGY: opioids, agonists, antagonists

O extrato de papoula, composto opióide mais antigo utilizado em medicina, foi descrito no século 3 ac. Inicialmente foi empregado para controlar diarréias, entretanto suas propriedades analgésicas logo foram observadas. Semanas antes da demonstração das propriedades anestésicas do éter por Morton, no Massachusetts General Hospital, Smilie publicou no Boston Medical and Surgical Journal suas observações sobre as propriedades analgésicas de uma solução de ópio aquecida, que agia por via inalatória¹.

A nomenclatura dos componentes deste grupo de fármacos tem se alterado no decorrer dos anos; foram inicialmente designados como narcóticos. Este termo porém incluía não só as substâncias derivadas da morfina, mas também outras que produziam sonolência. Passou-se então a designar os derivados naturais de opiáceos e os derivados sintéticos de opióides. Entretanto a tendência atual é designar todo o grupo, de forma genérica, como agentes opióides².

A racionalização no uso de opióides derivou do conhecimento dos receptores, e portanto esclarecimento de seu principal mecanismo de ação.

RECEPTORES E PEPTÍDEOS OPIÓIDES ENDÓGENOS

O receptor é um conceito fundamental em farmacologia moderna; trata-se de uma macromolécula específica no tecido alvo, tipicamente uma proteína que se liga à droga, resultando desta ligação sua atividade biológica. A macromolécula é um local de reconhecimento para a droga e um intermediário entre sua presença na biofase e o evento bioquímico

ou biofísico, que corresponde a sua ação 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 biológico³.

É importante observar que os receptores não somente são determinantes da regulação de funções fisiológicas e bioquímicas, como eles próprios 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, realocação 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)³.

A identificação de receptores opióides na década de 70 foi também acompanhada da identificação de substâncias endógenas que se ligavam a eles. Estas substâncias são peptídeos, divididos em 3 famílias, cada uma originada de um gene distinto. Estes genes orientam o código de síntese de uma grande proteína precursora a partir da qual os vários peptídeos ativos são separados. Uma destas proteínas precursoras é a pro-opiomelanocortina que dá origem ao hormônio melanocítico estimulante, ACTH e β -endorfina. O segundo grupo de peptídeos opióides deriva do precursor pro-encefalina, que dá origem a metionina encefalina (met-encefalina) e à leucina encefalina (leu-encefalina). O terceiro precursor é a pro-dinorfina que origina as dinorfinas (com cadeias de aminoácidos de diferentes comprimentos)⁴.

Correspondência para Judymara Lauzi Gozzani
R Abílio Soares 330/11
04005-001 São Paulo - SP

Os ligantes endógenos dos receptores opióides não são só diferentes em suas origens genéticas, mas aparecem em células e áreas diversas do sistema nervoso central.

A β -endorfina esta 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 e na periferia, como medula adrenal, no trato gastrointestinal (especialmente no plexo mientérico), medula espinhal (lâminas I e II de Rexed), diversas regiões supra-espinhais do sistema nervoso central, em particular corpos celulares do globo pálido, núcleos supra-ópticos e paraventriculares do hipotálamo, amígdala e neocórtex. Por sua ampla distribuição supõe-se um grande número de funções para as encefalinas, mas suas projeções estão ainda incompletamente mapeadas. As dinorfinas foram identificadas no intestino, hipotálamo, hipófise posterior, tronco encefálico e medula espinhal⁵.

Antes que estes agonistas endógenos fossem completamente identificados, sugeriu-se a existência de diferentes classes de receptores. Muitos receptores foram propostos. Entretanto, a maioria dos autores da área trabalha com 3 bem estabelecidos: μ dividido em 2 subclasses μ_1 e μ_2 , δ e κ ; os receptores epsilon e sigma não parecem ter papel relevante no mecanismo de analgesia.

As ligações com o receptor μ são feitas pela β -endorfina, met-encefalina e dinorfina A1-13; o receptor δ liga-se com β -endorfina, leu-encefalina e dinorfina A1-8; o receptor kappa é o alvo principal de ligação das dinorfinas⁴.

A analgesia dos opióides é mediada por uma interação complexa entre os receptores μ , delta e kappa. Em relação a ação supra-espinhal os receptores μ parecem ter a influência mais importante, enquanto que os receptores δ e κ estão envolvidos com a analgesia espinhal. Através do uso de antagonistas seletivos de μ_1 (naloxonazina e naloxona) foi possível concluir que os receptores μ_1 estão relacionados com a analgesia supra-espinhal; pelos estudos realizados os receptores μ_2 não parecem ter grande importância na ação analgésica⁶. A analgesia medular envolve outros receptores. Neste local os ligantes delta específicos são cerca de 5 vezes mais potentes que a morfina.

Classificação dos receptores opióides

| Receptor | Efeito | Agonista | Antagonista |
|------------------|------------------------------------|---------------------|-------------|
| μ (mu) | analgesia supra-espinhal | β endorfina | naloxona |
| | depressão ventilatória | dinorfina A1-13 | |
| | euforia dependência miose | morfina e derivados | |
| δ (delta) | modulação μ | leu-encefalina | naloxona |
| | analgesia | β endorfina | |
| | depressão ventilatória | dinorfina A1-8 | |
| κ (kapa) | analgesia espinhal | dinorfina | naloxona |
| | depressão ventilatória | morfina | |
| | sedação e miose | nalbufina | |
| sigma* | disforia | pentazocina? | |
| | alucinação | fenciclidina? | |
| | estimulação vasomotora midríase | | |

* - O receptor sigma não parece ser um receptor opióide verdadeiro. Suas ações não são revertidas pela naloxona. Há algumas evidências que seria um receptor de fenciclidina.

DISTRIBUIÇÃO DOS RECEPTORES NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Os receptores μ estão amplamente distribuídos em todo o encéfalo, e sua função relaciona-se com a integração motora-sensorial e percepção dolorosa. Os receptores δ são mais limitados em sua distribuição e encontram-se nas áreas relacionadas à olfação, neocórtex, caudado-putamen, núcleo acumbens e amígdala. Parecem ter papel na integração motora, olfação e função cognitiva.

Os receptores κ são observados nos núcleo caudado-putamen, acumbens, amígdala, hipotálamo, neurohipófise, eminência média e núcleo do trato solitário. Suas prováveis funções relacionam-se com balanço hídrico, ingestão alimentar, percepção dolorosa e atividade neuroendócrina⁷.

MECANISMO DE AÇÃO DOS OPIÓIDES

Os opióides ligam-se aos receptores, tanto no sistema nervoso central como em outros tecidos. Somente a forma levo-rotatória possui atividade agonista. A existência da forma ionizada é necessária para a interação com o ligante aniônico do receptor.

A ligação de um opióide endógeno ou exógeno com o receptor promove a inibição do segundo mensageiro, altera o transporte do cálcio na membrana celular e atua pré-sinápticamente impedindo a liberação de neurotransmissor.

CLASSIFICAÇÃO DOS OPIÓIDES

A capacidade que determinada substância tem em ativar o receptor ao qual está ligada é sua atividade intrínseca ou eficácia. Este conceito pode ser expresso pela fórmula:

$$E = k R_o/R_t E_{max}$$

onde E é o efeito; E_{max} é o efeito máximo; R_o são os receptores ocupados; R_t o número total de receptores e k a atividade intrínseca. Quando a atividade intrínseca é 1, isto significa que o agonista é puro, a ocupação de todos os receptores ($R_o=R_t$) produz a resposta máxima ($E=E_{max}$). O antagonista tem atividade intrínseca zero, portanto não produz efeito, independente da ocupação dos receptores. Os compostos agonistas parciais e agonistas/antagonistas têm atividade intrínseca entre zero e um⁵.

De acordo com a ação no receptor, os opióides classificam-se em:

Agonistas — morfina, meperidina, alfaprodina, fentanil, alfentanil, sufentanil, fenoperidina, codeína, hidromorfona, oximorfona, metadona e heroína.

Antagonista - naloxona e naltrexona.

Agonista parcial - buprenorfina.

Agonista/Antagonista (agonista κ /antagonista μ) - nalbufina, nalorfina, levalorfan, pentazocina, butorfanol e dezocina.

FARMACOLOGIA DOS OPIÓIDES

O índice terapêutico (DL_{50}/DE_{50}) é a relação entre a dose de uma droga que produz efeitos letais em 50% dos animais testados e a dose que produz os efeitos desejados em 50% dos animais. Os opióides possuem, em geral, uma ampla margem de segurança (índice terapêutico) quando testados em modelos animais.

Índice Terapêutico⁸

| | |
|------------|---------|
| Morfina | 69,5 |
| Meperidina | 4,8 |
| Fentanil | 277,0 |
| Alfentanil | 1080,0 |
| Sufentanil | 25211,0 |

Para que um fármaco produza seu efeito, necessita atravessar membranas e alcançar o receptor. A velocidade e extensão com as quais um fármaco penetra através de membranas são determinadas por seu peso molecular, solubilidade lipídica, ligação a proteínas plasmáticas e grau de ionização. Uma molécula pequena tende a passar mais rapidamente através das membranas celulares. A maior solubilidade lipídica permite ao fármaco passar pelo conteúdo lipídico das membranas biológicas, inclusive a barreira hemato-encefálica, com maior facilidade. A ligação às proteínas plasmáticas e membranas das hemácias deixa menos fármaco livre para penetrar e alcançar os receptores. Da mesma forma, a ionização de um fármaco diminui sua habilidade de atravessar membranas; moléculas carregadas serão repelidas por cargas iguais nas membranas ou atraídas por cargas opostas; em ambos os casos a efetividade de atravessá-las e ligar-se ao receptor diminui. Os opióides têm, de forma geral, um pequeno tamanho molecular.

A solubilidade lipídica (coeficiente octanol/água) é de 1,4 para a morfina, 813 para o fentanil, 145 para o alfentanil e 1778 para o sufentanil. A morfina possui a menor lipossolubilidade o que resulta numa lenta penetração através das membranas; isto faz com que chegue ao sistema nervoso central lentamente, exibindo um início de ação mais demorado. O sufentanil, fentanil e em menor grau o alfentanil possuem uma alta lipossolubilidade e portanto um rápido início de ação após injeção venosa.

A porcentagem de ligação protéica (incluindo albumina e α_1 -glicoproteína ácida), em pH 7,4, é de 30 para a morfina, 84 para o fentanil, 92 para o alfentanil e 93 para o sufentanil. O fentanil, alfentanil e sufentanil ligam-se principalmente a α_1 -glicoproteína ácida, enquanto que a morfina liga-se, principalmente, à albumina⁹. Os opióides mais recentes possuem um alto grau de ligação protéica, conseqüentemente uma menor quantidade do fármaco está disponível na forma livre, estado no qual há a penetração no sistema nervoso central e produção do efeito. A alta taxa de ligação protéica também contribui para um menor volume de distribuição e limita a quantidade de droga livre disponível para eliminação pelos sistemas hepático e renal, o que reduz a taxa de depuração.

A porcentagem de fármaco não ionizado (em pH 7,4) é de 23 para a morfina, 10 para o fentanil, 20 para o sufentanil e 90 para o alfentanil. O pequeno grau de ionização do alfentanil contribui para sua mobilização através das membranas e explica, parcialmente, seu rápido início de ação.

A solubilidade lipídica também desem-

penha um papel na eliminação de uma substância. Um fármaco com alto grau de lipossolubilidade será facilmente estocado em tecidos que contenham lipídeos, sendo liberado lentamente destes tecidos para o plasma, resultando numa baixa velocidade de eliminação. Fármacos com altos graus de lipossolubilidade terão meia-vida de eliminação (β) maiores do que aqueles com menor lipossolubilidade. A menor lipossolubilidade do alfentanil contribui para sua meia-vida β menor^{10,11}.

Perfil Físico-químico dos Opióides

| | Morfina | Fentanil | Alfentanil | Sufentanil |
|-----------------------|---------|----------|------------|------------|
| Tamanho da molécula | pequena | pequena | pequena | pequena |
| Solubilidade lipídica | 1,4 | 813 | 145 | 1778 |
| % ligada a proteínas | 30,0 | 84 | 92 | 93 |
| % não ionizada | 23,0 | 10 | 90 | 20 |

Farmacocinética Comparativa⁸

| | Morfina | Fentanil | Sufent | Alfent | Meperid | Naloxona |
|--|---------|----------|--------|--------|---------|----------|
| Meia-vida de distribuição (α) (min) | 10-20 | 5-10 | 5-15 | 5-10 | 10-20 | |
| Volume de distribuição (L/kg) | 3,4 | 4,0 | 1,7 | 0,7 | 4,4 | 1,8 |
| Depuração (ml/kg/min) | 10-20 | 10-20 | 10-12 | 3-8 | | 30,1 |
| Meia-vida de eliminação (β) horas | 1,7 | 3,6 | 2,7 | 1,6 | 6,7 | 1,1 |

Os opióides agonistas apresentam ações farmacodinâmicas semelhantes, que incluem analgesia, sedação, sonolência, inconsciência, supressão da resposta vegetativa e endócrina ao estresse. A sedação, sonolência e inconsciência dependem da dose, estado físico do paciente, associação com outros depressores do sistema nervoso central e intensidade dos estímulos nociceptivos.

Em relação ao aparelho cardiovascular, os agonistas opióides produzem depressão miocárdica mínima, não sensibilizam o coração à ação de catecolaminas, preservam a autorregulação da circulação cerebral, cardíaca, renal e diminuem a frequência cardíaca (com exceção da meperidina que produz taquicardia).

Não há referências em relação a toxicidade hepática ou renal com o uso dos opióides agonistas.

Quanto aos efeitos no sistema nervoso central diminuem o fluxo sanguíneo e o metabolismo

cerebral, provocam alteração mínima na latência e amplitude dos potenciais evocados somatossensoriais¹².

Em relação ao aparelho digestivo induzem ao aparecimento de náuseas e vômitos por estimulação direta dos quimiorreceptores da zona de gatilho no assoalho do quarto ventrículo (agindo como agonista parcial do receptor de dopamina). O retardo do esvaziamento e aumento de secreções no trato gastrointestinal são também mecanismos possíveis na gênese desses sintomas associados ao uso de opióides⁹. Os opióides podem aumentar a pressão nas vias biliares; doses equianalgésicas de fentanil, morfina, meperidina e pentazocina aumentam a pressão no ducto biliar em 99, 53, 61 e 15%, respectivamente, acima dos valores anteriores à administração do fármaco¹³. A incidência de espasmo do esfíncter de Oddi é cerca de 3% nos pacientes que recebem fentanil durante anestesia balanceada com anestésicos inalatórios¹⁴.

Os opióides agonistas interferem com a função do sistema respiratório levando a depressão respiratória (dose dependente) e possuem propriedades antitussígenas. A depressão da ventilação expressa-se por aumento da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial e deslocamento da curva de resposta ao CO₂ para a direita, caracterizando sensibilidade diminuída a frações inspiratórias aumentadas de CO₂. Os agonistas opióides agem nos centros que regulam o ritmo respiratório, na região do bulbo, podendo aumentar as pausas entre os movimentos respiratórios e aumentar o tempo expiratório. A diminuição da sensibilidade ao CO₂ pode ser decorrente da redução de liberação de acetilcolina dos neurônios da área ventilatória, em resposta à hipercarbia^{8,9}.

Os opióides podem induzir rigidez muscular, de provável mecanismo central¹⁵.

Na anestesia, os opióides são capazes de bloquear as respostas à laringoscopia e intubação, sendo este efeito dose dependente. Um dos mecanismos específicos propostos para esta ação é o bloqueio dos estímulos provenientes da laringe, uma área muito rica em extremidades nervosas, innervada pelo vago e glossofaríngeo. Os núcleos desses nervos possuem altíssima concentração de receptores opióides e é provável que esse seja um dos motivos pelos quais os opióides são tão eficazes no bloqueio das respostas decorrente da laringoscopia e intubação.

Algumas variáveis interferem com o comportamento farmacocinético e farmacodinâmico dos opióides: a idade do paciente, função hepática, obesidade, função renal, consumo de drogas com ativi-

dade no sistema nervoso central (por exemplo álcool e tranqüilizantes).

A meia-vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) dos opióides está aumentada nos pacientes idosos, provavelmente em decorrência do aumento no volume de distribuição e diminuição da depuração plasmática¹⁶⁻¹⁸. O fentanil não mostrou alteração em relação ao volume de distribuição, quando foram comparados pacientes idosos e adultos jovens; portanto prolongamento de sua meia-vida de eliminação nos idosos, deve ser decorrente da diminuição da depuração¹⁹.

Aumento da meia-vida de eliminação e diminuição da depuração também é observado com o uso de alguns opióides (fentanil, sufentanil) em recém-nascidos, quando comparados com crianças maiores. Esta modificação farmacocinéticas pode ser decorrente de redução enzimática ou de fluxo sanguíneo hepático no período neonatal²⁰.

USO CLÍNICO

Os agonistas opióides mais utilizados em anestesia são morfina, fentanil, alfentanil, sufentanil e meperidina.

A morfina, embora possa ser sintetizada em laboratório, é obtida da cápsula da semente da papoula, como um dos alcalóides do exsudato leitoso do ópio. Os alcalóides representam cerca de 25% do peso do ópio e são divididos em 2 classes químicas: fenantrenos e benzilisoquinolinas. O principal fenantreno é a morfina, com quantidades menores de codeína e tebaina. A principal benzilisoquinolina é a papaverina.

Em 1969 Löwenstein e col²¹ popularizaram o uso da morfina como anestésico em pacientes com doença valvar aórtica. Administrando morfina na dose de 5-10 mg/min associada a 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 a vasodilatação (responsiva a volume) e bradicardia (reversível com a 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.

A morfina é rapidamente absorvida pelas vias tradicionais de administração, entretanto um metabolismo intenso na primeira passagem pelo fígado precisa ser considerado quando a via oral é eleita. A dose eficaz pela via enteral é cerca de 5 vezes a dose equianalgésica por via venosa. A meia-vida de eliminação da morfina é de cerca de 2 horas. A principal

via metabólica é a conjugação com o ácido glucurônico no fígado. Após a metabolização os compostos são excretados pela urina, associados a uma pequena quantidade de morfina livre. Cerca de 7 a 10% da morfina administrada é excretada nas fezes como componente da bile.

A morfina é o opióide de referência, no que diz respeito à potência analgésica, sendo a ela atribuído o valor 1.

A meperidina foi o primeiro opióide sintético, apresentada em 1939 e inicialmente considerada um agente semelhante à atropina. Sua atividade analgésica foi, entretanto, notada rapidamente. A meperidina possui uma potência analgésica de 1/10 da morfina e é absorvida por todas as vias e cerca de 50% é eliminada pelo fenômeno da primeira passagem pelo fígado, quando administrada por via oral. Apresenta uma meia-vida no plasma de aproximadamente 3 horas, e possui uma taxa de ligação à proteínas plasmáticas de 60%. É principalmente metabolizada no fígado através de hidrólise ou N-desmetilação, resultando em ácido meperidínico e normeperidina. A normeperidina possui propriedades tóxicas para o sistema nervoso central, e em caso de acúmulo deste metabólito pode-se observar excitação, cuja principal manifestação clínica é a convulsão. Em relação a sua ação sobre o sistema cardiovascular a meperidina diminui a contratilidade do miocárdio e aumenta a frequência cardíaca¹.

O fentanil é um opióide sintético do grupo da fenilpiperidina. Sua potência analgésica é cerca de 80 a 100 vezes a da morfina. Apresenta como principal vantagem a ausência de liberação de histamina e conserva as características de pouca ação sobre os parâmetros hemodinâmicos. Após a administração de dose única, por via venosa, exibe um início de ação mais rápido e duração do efeito menor que a morfina. Sua maior potência e início de ação mais rápido refletem sua maior lipossolubilidade, comparado à morfina. Esta lipossolubilidade facilita sua passagem através da barreira hemato-encefálica. 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 administrados ocorre progressiva saturação destes tecidos e a concentração plasmática de fentanil deixa de declinar rapidamente, prolongando a duração da analgesia e depressão respiratória^{22,23}.

Os estudos publicados por Stanley e col²², no final da década de 70, documentaram seu valor como anestésico único, que mantinha a estabilidade cardiovascular. A dose para utilização na técnica fentanil-oxigênio entre 50 e 150 µg/kg. Em contraste

com a morfina, há melhor predição em relação ao estado de inconsciência e amnésia com o 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 a bradicardia²⁴ (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. Diversos estudos documentaram que estas associações com altas doses de fentanil revertem em parte a estabilidade hemodinâmica, induzindo hipotensão com diminuição da resistência vascular sistêmica e eventual depressão da contratilidade miocárdica.

O fentanil é um componente muito popular da "anestesia balanceada", em doses moderadas, devido a sua fácil administração, potência e ação de curta duração relativa. Nesta técnica tem sido utilizado em associação com diversos bloqueadores neuro-musculares, óxido nítrico, benzodiazepínicos e anestésicos inalatórios em baixas concentrações.

O alfentanil é um derivado do fentanil, com uma potência analgésica 5 a 10 vezes menor. Quando utilizado em dose única, possui uma duração de ação muito curta (cerca de 11 minutos) e uma meia-vida de eliminação de 72 a 94 minutos. Algumas características do alfentanil são peculiares em relação aos outros opióides. Os volumes de distribuição aparente e no estado de equilíbrio são menores que os do fentanil (cerca de 4 vezes), propiciando um início de ação mais rápido e meia-vida de eliminação mais curta. 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 e do fentanil 8,4 e o da morfina 7,93. Num pH fisiológico (7,35 a 7,45) 90% da fração livre de alfentanil não está ionizada (e portanto mais difusível) enquanto que 10% do fentanil e 23% da morfina estão neste estado. Os opióides com pKa mais alto têm sua fração livre mais

afetadas por alterações de pH do que o alfentanil. Em regiões onde o pH esteja mais baixo pode haver seqüestro dos opióides com pKa mais alto e posterior recirculação; com o alfentanil isto não ocorre, favorecendo o rápido retorno do fármaco para o plasma durante a fase de eliminação. Este fato, associado a sua alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas, porém baixa taxa de ligação às proteínas dos eritrócitos, favorece seu rápido trânsito através da barreira hemato-encefálica. O resultado clínico é um rápido início de ação apesar de sua lipossolubilidade menor.

As diferenças entre o alfentanil e fentanil, quanto ao início de ação, foram estudadas em humanos, Scott & Stanski²⁵ observaram a relação entre 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 que para o fentanil. Estas propriedades significam não só que o alfentanil penetra e deixa o cérebro muito mais rapidamente que os outros opióides, mas também que possui menor tendência a acumular-se na gordura e outros tecidos.

O alfentanil tem sido muito estudado em procedimentos cirúrgicos de curta duração e também na técnica de infusão contínua. Tem demonstrado ser um agente eficaz para induzir e manter a anestesia.

Ausems e col²⁶⁻²⁸ estudaram as concentrações plasmáticas terapêuticas do alfentanil em várias situações cirúrgicas. Quando associado ao óxido nítrico as concentrações plasmáticas analgésicas situam-se entre 200 e 500 ng/ml; uma concentração plasmática de 300 ng/ml é suficiente para bloquear a maioria dos estímulos noxícos 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/min a concentração de estado de equilíbrio de 185 ng/ml é alcançada após 6 horas (4 ou 5 meias-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, ou ainda em infusão rápida em 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 de alfentanil diminui rapidamente após cessar a infusão. São necessários cerca de 20 minutos para que a concentração caia para cerca de 200 ng/ml (CP₅₀ - concentração plasmática na qual 50% dos pacientes tem respiração espontânea). Pelos estudos de Ausems e col, a concentração plasmática na qual todos os pacientes respiram é de 120 ng/ml, que é atingida cerca de 25 minutos após interrupção da infusão. Com concentrações plasmáticas acima de 121 ng/ml a sensibilidade ao CO₂ diminui de 40 a 50%. Os tempos de recuperação são válidos para doses de infusão de no máximo 2 µg/kg/min; com doses de 3 µg/kg/min o tempo de recuperação prolongou-se entre 2 e 3 horas. As características farmacocinéticas do alfentanil favorecem sua utilização em infusão contínua, e a possibilidade de acúmulo com este fármaco é mínima, desde que doses elevadas não sejam utilizadas. A utilização como agente analgésico em terapia intensiva também tem sido estudada.

Sufentanil é cerca de 500 a 1000 vezes mais potente que a morfina e 5 a 10 que o fentanil. 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 e 30 µg/kg. Em relação aos parâmetros farmacocinéticos ele apresenta um volume de distribuição menor que o do fentanil e uma meia-vida de eliminação também menor. A bradicardia parece ser um pouco mais freqüente com o uso do sufentanil do que com fentanil.

A produção de amnésia e habilidade para contornar hipertensão e taquicardia intra-operatória com doses suplementares de sufentanil é maior do que com fentanil²⁹. A associação sufentanil-N₂O é capaz de manter a concentração plasmática de norepinefrina abaixo dos níveis pré-operatórios. 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)³⁰.

Em relação aos metabólitos, 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 metabólitos são excretados quase igualmente pela urina e fezes, 30% aparecem conjugados. Isto reforça a importância da função renal da depuração do sufentanil. Em um paciente com insuficiência renal crônica observou-se prolongamento da depressão ventilatória e elevadas concentrações plasmáticas de sufentanil³¹.

Um estudo observou o tempo necessário para diminuir em 50% a concentração de sufentanil

e alfentanil nos efeitores, 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 efeitores 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 distribuição 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. A implicação clínica destas características farmacocinéticas é o sufentanil ser, provavelmente, uma melhor escolha que o alfentanil para infusões até 8 horas. O alfentanil é melhor para infusões mais longas, se uma recuperação rápida é desejável ao final da infusão. Por esta razão o alfentanil tem sido escolhido para sedação em terapia intensiva em pacientes adultos e pediátricos³².

ANTAGONISTAS: NALOXONA E NALTREXONA

A naloxona é um antagonista puro, que pode reverter a ação dos agonistas (morfina, fentanil, alfentanil, sufentanil) bem como a de alguns agonistas/antagonistas e agonistas parciais (butorfanol, nalbufina, pentazocina, dezocina e buprenorfina). A naloxona não costuma produzir nenhum efeito quando administrada a um paciente que não recebeu nenhum opióide. A meia-vida de eliminação curta da naloxona (cerca de 1 hora), implica numa duração de ação mais curta que a da maioria dos agonistas com que ela vai competir. Este é o conhecimento que justifica doses adicionais de naloxona e observação cuidadosa do paciente, uma vez que o efeito do antagonista pode ser mais breve que a eliminação do agonista, e os fenômenos de ação agonista reinstalarem-se.

Durante administração de naloxona pode-se observar efeitos colaterais como náusea, vômito, excitação, instabilidade hemodinâmica. Para minimizar ou evitar estes inconvenientes, a naloxona deve ser administrada lentamente, em pequenas doses seqüenciais, até que o efeito desejado seja atingido. A instabilidade hemodinâmica, observada com o uso de naloxona, manifesta-se por aumentada atividade do sistema nervoso simpático, expressa através de taquicardia, hipertensão, edema pulmonar e arritmias cardíacas, tendo sido observada até fibrilação ventricular³⁰⁻³¹.

A naltrexona é um derivado da naloxona, mais potente e de longa duração, pode ser adminis-

trada por via oral. Sua aplicabilidade em anesthesiologia ainda não possui apoio na literatura.

AGONISTA PARCIAL: BUPRENORFINA

A buprenorfina é um analgésico sintético derivado da tebaína. Liga-se aos receptores μ e δ , e apresenta atividade intrínseca menor que a dos agonistas. Sua interação com o receptor é estável e a velocidade de dissociação lenta. Estima-se que a afinidade da buprenorfina com o receptor μ seja 50 vezes maior que a da morfina. A ligação do fármaco às proteínas plasmáticas é de 96%. A duração de seus efeitos não se correlaciona bem com sua concentração plasmática, em decorrência de sua grande afinidade pelo receptor. Após administração intramuscular ou sublingual os efeitos analgésicos iniciam-se em cerca de 30 minutos, permanecendo por 8 a 10 horas, entretanto alguns efeitos colaterais podem durar até 24 horas.

A buprenorfina não tem sido utilizada durante o ato anestésico, mas principalmente como agente de tratamento de dor no pós-operatório, em politraumatizados, pacientes com câncer, infarto do miocárdio e cólica renal.

AGONISTA/ANTAGONISTAS: NALBUFINA

A nalbufina é um agonista κ /antagonista μ , não possui potência analgésica igual aos agonistas. Sua capacidade analgésica é limitada, a correlação dose-resposta perde a característica linear acima de um determinado valor (efeito teto).

A nalbufina tem sido empregada em anestesia, como componente de técnicas balanceadas. Sua capacidade de diminuir o CAM do enflurano é de 25%, em oposição aos agonistas que diminuem em até 70% o CAM dos anestésicos inalatórios.

A principal indicação da nalbufina tem sido para analgesia pós-operatória, principalmente por sua capacidade de antagonizar parcialmente o efeito dos opióides agonistas¹.

Gozzani JL - Opióides e Antagonistas

Unitermos: FARMACOLOGIA: opióides, agonistas, antagonistas

REFERÊNCIAS

01. Samuelson PN - Current status of opioid used for anesthesia. *Anesth Analg*, 1991; 70: 131-6.
02. Jaffe JH, Marin WR - Opioid analgesics and an-

tagonists, em Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, Macmillan, 1985; 491-531.

03. Ross EM, Gilman AG - Pharmacodynamics: mechanisms of drug action and relationship between drug concentration and effect, em Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, Macmillan, 1985; 35-48.
04. Simon EJ - Opioid peptides and their receptors, em Estafanous FG. *Opioids in Anesthesia II*. Boston, Butterworth - Heinemann, 1991; 20-32.
05. Pasternak GW, Childers SR - Opiáceos, peptídeos opióides e seus receptores, em Shoemaker WC, Ayres S, Grenvik A, Holbrook PR, Thompson WL. *Tratado de Terapia Intensiva*. São Paulo, Panamericana, 1992; 1198-214.
06. Pasternak GW, Zhang A-Z, Tecott L - Developmental differences between high and low affinity opiate binding depression. *Life Sci*, 1980; 27: 1185-9.
07. Bloor BC, Maze M, Segal I - Interaction between adrenergic and opioid pathways, em Estafanous FG. *Opioids in Anesthesia II*. Butterworth-Heinemann, Boston, 1991; 34-46.
08. Sebel PS, Bovil JG - Opioid analgesics in cardiac anesthesia, em Kaplan JA. *Cardiac anesthesia*, JB Lippincott Co, Philadelphia, 1987; 67-123.
09. Stoelting RK - Opioid agonists and antagonists, em Stoelting RK - *Pharmacology and Physiology in anesthetic practice*. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1987; 69-101.
10. Corssen G, Reves JG, Stanley TH - *Intravenous anesthesia and analgesia*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1988.
11. Prys-Roberts C, Hug CC - *Pharmacokinetics of anesthesia*. Blackwell Scientific Publications, London, 1984; 207-23.
12. Sebel PS, Bruijin N, Jacobs J et al - Median nerve somatosensory evoked potentials during anesthesia with sufentanil or fentanyl. *Anesthesiology*, 1988; 69: A312.
13. Radnay PA, Brodman E, Mankikar D et al - The effect of equianalgesic doses of fentanyl, morphine, meperidine and pentazocine on common bile duct pressure. *Anesthetist*, 1980; 29: 26-9.
14. Jones RM, Detmer M, Hill AB et al - Incidence of choledochoduodenal sphincter spasm during fentanyl - supplemented anesthesia. *Anesth Analg*, 1981; 60: 638-40.
15. Freund FG, Martin WE, Wong KC et al - Abdominal muscle rigidity induced by morphine and nitrous oxide. *Anesthesiology*, 1973; 38: 358-62.

16. Bentley JB, Borel JD, Nenand RE - Age and fentanyl pharmacokinetics. *Anesth Analg*, 1982; 61: 968-71.
17. Hermers H, Van Peer A, Woestenborghs R - Alfentanil Kinetics in the elderly. *Clin Pharmacol Ther*, 1984; 36: 239-43.
18. Matteo RS, Ornstein E, Young WL - Pharmacokinetics of sufentanil in the elderly. *Anesth Analg*, 1986; 65: 594.
19. Bentley JB, Borel JD, Nenand RE et al - Age and fentanyl pharmacokinetics. *Anesth Analg*, 1982; 61: 968-71.
20. Greely WJ, Bruijin NP, Davis DP - Pharmacokinetics of sufentanil in pediatric patients. *Anesthesiology*, 1986; 65: A422.
21. Löwenstein E, Hallowell P, Levine FH - Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man. *N Engl J Med*, 1969; 281: 1389-93.
22. Stanley TH, Webster L - Anesthetic requirements and cardiovascular effects of fentanyl-oxygen and fentanyl-diazepan-oxygen anesthesia in man. *Anesth Analg*, 1978; 57: 411-416.
23. Hug CC, Murphy MR - Tissue redistribution of fentanyl and termination of its effects in rats. *Anesthesiology*, 1981; 55: 369-75.
24. Bennett GM, Stanley TH - Comparison of the cardiovascular effects of morphine-N₂O and fentanyl-N₂O balanced anesthesia in man. *Anesthesiology*, 1979; 51: S102.
25. Scott JC, Ponganis KV, Stanski DR - EEG quantitation of narcotic effects. The comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology*, 1985; 62: 234-41.
26. Ausems ME, Hug Jr CC, Lange S et al - Variable rate infusion of alfentanil as a supplement to nitrous oxide anesthesia for general surgery. *Anesth Analg*, 1983; 62: 982-6.
27. Ausems ME, Hug Jr CC - Plasma concentrations of alfentanil required to supplement nitrous oxide anesthesia for lower abdominal surgery. *Br J Anesth*, 1983; 55: 191-7.
28. Ausems ME, Hug Jr CC, Stanski DR - Plasma concentrations of alfentanil required to supplement nitrous oxide anesthesia for general surgery. *Anesthesiology*, 1986; 65: 31-47.
29. Flacke JW, Bloor BC, Kripke BJ - Comparison of morphine, meperidine, fentanyl and sufentanyl in balanced anesthesia: a double-blind study. *Anesth Analg*, 1985; 64: 897-910.
30. Bovill JG, Sebel PS, Fiolet JWT et al - The influence of sufentanil on endocrine and metabolic responses to cardiac surgery. *Anesth analg*, 1983; 62: 391-7.
31. Waggum DC, Cork RC, Weldon ST et al - Postoperative respiratory depression and elevated sufentanil levels in a patient in chronic renal failure. *Anesthesiology*, 1985; 63: 708-10.
32. Shafer SL - Intravenous anesthesia: new drugs and techniques. *ASA 1992 Annual Refresher Course Lectures*, 1992; 211: 1-7.
33. Flacke JW, Flacke WE, Williams GD - Acute pulmonary edema following naloxone reversal of high-dose morphine anesthesia. *Anesthesiology*, 1977; 47: 376-8.
34. Azar I, Tunrdorf H - Severe hypertension and multiple premature contractions following naloxone administration. *Anesth Analg*, 1979; 58: 524-5.
35. Andree RA - Sudden death following naloxone administration. *Anesth Analg*; 1980; 59: 782-4.