

---

## **Efeitos adversos dos medicamentos opióides: um desafio para a prática clínica**

**Marcos Antonio Rodrigues \***

Os opióides podem ser considerados uma das melhores opções para alívio de dores agudas, de intensidade moderada a severa, além de serem efetivos nas dores oriundas do câncer. A prática clínica também fornece respaldo para seu uso em dores crônicas de origem não-oncológica, embora existam controvérsias sobre a sua efetividade em longo prazo. As pesquisas que visam determinar a segurança e a eficácia dos opióides, além de compreender os mecanismos envolvidos em seus efeitos adversos, são muito mais abundantes em estudos agudos do que em crônicos. Apesar disso, essas drogas são freqüentemente usadas por longos períodos, algumas vezes durante anos.

O sucesso na terapia de dores crônicas com opióides, assim como com qualquer outro analgésico, requer a análise da relação risco/benefício, já que normalmente os efeitos adversos relacionados ao tratamento desses pacientes levam à diminuição da qualidade de vida e aumento da morbidade, culminando, muitas vezes, na descontinuidade da terapia. Alguns efeitos podem até desaparecer com o uso prolongado dos opióides, entretanto, outros se tornam mais aparentes com o passar do tempo.

Uma revisão dos efeitos adversos de terapias opióides mais citados na literatura científica recente mostra predominância de seis tipos nos casos de uso por longo prazo, comparando-os ao uso de placebo: constipação, náuseas, tonturas ou vertigens, sonolência, vômitos e pele seca, coceira ou prurido. Da mesma maneira, estes também foram relatados por pacientes com dores neuropáticas (de longa duração) tratados com opióides. Contudo, há uma escassez de dados na literatura comparando os efeitos adversos mais importantes em pacientes com câncer e pacientes com dores crônicas, o que pode ser importante em uma análise deste tipo. Devido a isto, um comitê da Sociedade Americana de Dor considerou, em consenso, os seguintes efeitos adversos causados por uso de opióides como sendo os mais relevantes em pacientes com câncer: constipação, náuseas e vômitos, retenção urinária, prurido, alucinações/confusão mental, depressão, depressão respiratória, sensação de sonolência, tonturas, mioclonia e disforia.

Pacientes que sofrem de outras patologias concomitantes, ou que fazem uso de outras medicações, podem apresentar efeitos adversos que contribuem para a incidência e a severidade dos efeitos colaterais opióides, tornando a descontinuidade dos tratamentos mais comum.

Segundo dados levantados da literatura, a incidência de náuseas e vômitos varia de 10 a 40% dependendo do tipo de opióide administrado e da doença tratada. Em conjunto com a sedação, estes efeitos contribuem sobremaneira para a diminuição ou interrupção do uso prolongado. Embora as náuseas possam ser diminuídas com o aumento gradual da dose, a sedação, quando não diminuída, pode ser decorrente de co-morbidades (demência, encefalopatia metabólica ou metástase cerebral), necessitando, portanto, de atenção adicional por parte do profissional.

Por outro lado, o prurido ou coceira ocorre em apenas 1% dos pacientes. Porém, esta incidência sobe para 8% e 46%, dependendo da via pela qual é administrado o opióide, se epidural ou intratecal, respectivamente. Os mecanismos responsáveis por esse fato não estão completamente esclarecidos, mas sugere-se a participação de receptores opióides espinais neste quadro. Todos os opióides causam coceira, de modo que o emprego de anti-histamínicos, apesar de controverso, é largamente difundido. Além disso, ótimos resultados têm sido obtidos com intervenções não-farmacológicas, como a aplicação de compressas e umidificadores.

A ocorrência de mioclonia (contração muscular brusca, involuntária e de brevíssima duração, que pode ser restrita apenas a um grupo de fibras musculares ou

envolver todo o músculo) é estimada entre 3 e 87%, sendo uma doença autolimitante cujos sinais vão desde a contração das extremidades até espasmos generalizados que podem exacerbar a dor. Normalmente é resolvida com a troca do tipo de opióide e, quando não resolvida, deve ser verificada a existência de outras causas, como desidratação e hipoglicemia.

O delírio é um estado confusional que comumente ocorre em pacientes terminais. O risco de delírios está aumentado em pacientes que recebem altas doses de opióides que têm disfunções renais, em pacientes desidratados ou que fazem uso de outras substâncias psicoativas, levando ao prejuízo cognitivo. Pode ser diminuído com a rotação de opióides e, quando esta falha ou é impraticável, medicamentos atenuantes podem ser associados.

Considerando a gravidade desses sintomas indesejáveis, a depressão respiratória é a mais preocupante, por ser potencialmente fatal. Entretanto, comumente a tolerância a este efeito opióide ocorre rapidamente, apesar de poder ser agravada por cardiomiopatias, embolias pulmonares e pneumonia, ou, ainda, com o uso de medicamentos sedativos. Mesmo assim, raramente ocorre, devido à administração ser por via oral e o aumento da dose ser gradual.

Estima-se que a constipação ocorra em cerca de 25-50% dos pacientes com câncer, sendo o principal efeito adverso em pacientes com casos avançados submetidos ao tratamento crônico com opióides. Já em pacientes com dores crônicas de origem não-cancerosa, os valores caem para 15-40%, provavelmente devido à menor prevalência de comorbidades. A definição de constipação varia de paciente para paciente, sendo necessária a presença de pelo menos dois dos seguintes sintomas por mais de três meses: (1) distensão abdominal; (2) fezes endurecidas; (3) evacuação incompleta em pelo menos 25% das vezes; e (4) três ou menos evacuações durante a semana. Deve-se, nestes casos, excluir comorbidades como inatividade, desidratação ou compressão da medula. Os opióides podem retardar o esvaziamento gástrico, reduzir o peristaltismo e a motilidade intestinal, o que também pode ser observado com o uso de outros medicamentos como antidepressivos, antiácidos, anticolinérgicos e diuréticos.

Além da dependência física, tolerância e vício, o uso prolongado de opióides pode causar outros efeitos adversos, como a sensibilidade anormal à dor, alterações hormonais e modulação imune. Os fatores de risco relacionados e os mecanismos que perpetuam estes efeitos não estão completamente esclarecidos. Conseqüentemente, a profilaxia e o tratamento também não estão disponíveis ou não foram completamente validados.

Em resumo, as drogas opióides permanecem sendo os principais analgésicos de escolha nos casos de dores oncológicas agudas moderadas a severas e seu emprego em casos de dores crônicas não relacionadas ao câncer têm aumentado. Até o aparecimento de terapias não-opióides igualmente eficazes, o monitoramento e o tratamento dos efeitos adversos serão elementos essenciais a serem considerados para o sucesso da terapia de cada paciente. A ausência de ensaios controlados relatando outros efeitos adversos e a prática da rotação de opióides pode resultar em efeitos adversos imprevisíveis ou dificuldade na reprodução destes efeitos em estudos controlados. Até a determinação da incidência real, a compreensão dos mecanismos envolvidos e a descrição das implicações clínicas das respostas apresentadas em longo prazo pelas terapias com opióides, o estabelecimento do tratamento ótimo para cada caso/paciente ainda será um desafio para a prática farmacológica clínica.



**Dor On Line**

[www.dol.inf.br](http://www.dol.inf.br)

---

---

\* Farmacêutico-Bioquímico, Mestre pelo Depto. de Farmacologia da FMRP-USP