

Recommendations for the use of opioids in Brazil: Part III. Use in special situations (postoperative pain, musculoskeletal pain, neuropathic pain, gestation and lactation)*

Recomendações para uso de opioides no Brasil: Parte III. Uso em situações especiais (dor pós-operatória, dor musculoesquelética, dor neuropática, gestação e lactação)

Durval Campos Kraychete¹, José Tadeu Tesseroli de Siqueira², Telma Regina Mariotto Zakka³, João Batista Santos Garcia⁴ e Grupo de Especialistas

*Recebido da Sociedade Brasileira para Estudo da Dor, São Paulo, SP, Brasil.

DOI 10.5935/1806-0013.20140030

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The use of opioids as first and second line agents to adequately treat pain requires systematization in different clinical syndromes which course with acute pain. This study aimed at discussing recommendations for the use of opioids in acute postoperative pain, neuropathic pain, musculoskeletal pain and pain during gestation and lactation.

CONTENTS: This review has addressed the use of opioids in frequent chronic and acute painful syndromes, in gestation and lactation, discussing indications, drugs used, doses, risks, complications and recommendations.

CONCLUSION: Opioids for acute postoperative pain have been broadly studied and are established for minor medium and major surgeries. Recommendations for the use of opioids in neuropathic and musculoskeletal pain are restricted to second line treatment and require further discussions. Few studies have investigated the interaction of opioids with physiologic changes typical of gestation and the repercussions of the use of such agents to treat acute and chronic pain in the short and long term.

Keywords: Gestation, Lactation, Musculoskeletal pain, Neuropathic pain, Opioid, Postoperative pain.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O emprego de opioides como agentes de primeira e segunda linha no tratamento da dor ainda é motivo de discussão na literatura. O uso de opioides de maneira adequada exige sistematização em diversas síndromes clínicas que cursam com dor aguda e crônica. O objetivo deste estudo foi discutir recomendações para o emprego de opioides na dor aguda de pós-operatório, na dor neuropática, na dor musculoesquelética e na dor durante a gestação e lactação.

CONTEÚDO: Nesta revisão abordou-se o emprego de opioides em síndromes dolorosas agudas e crônicas frequentes, na gestação e lactação discutindo as indicações, os fármacos utilizados, as doses, os riscos, as complicações e as recomendações.

CONCLUSÃO: O uso de opioides na dor aguda pós-operatória tem sido bem estudado e está estabelecido em cirurgias de pequeno, médio e grande porte. As recomendações para o emprego de opioides na dor neuropática e musculoesquelética são restritas à segunda linha de tratamento e exigem futuras discussões. Poucos estudos investigaram a interação dos opioides com as alterações fisiológicas próprias da gestação e as repercussões do emprego desses agentes no tratamento da dor aguda e crônica em curto e em longo prazo.

Descritores: Dor musculoesquelética, Dor neuropática, Dor pós-operatória, Gestação, Lactação, Opióide.

INTRODUÇÃO

O emprego de opioide de maneira correta e monitorada ainda é um desafio ao profissional de saúde. Desse modo, por iniciativa de um grupo de especialistas, com a validação institucional da **Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor** (SBED), optou-se por publicação que tem como principal proposta apresentar recomendações que orientem os profissionais da saúde para o uso de opioides no controle da dor crônica e aguda. Continuando o trabalho, será discutido neste estudo o emprego de opioides em dor aguda pós-operatória, dor neuropática, dor musculoesquelética, dor na gestante e durante a lactação. As recomendações apresentadas nesta e em futuras publicações de maneira sequenciada têm como proposta iniciar a composição de um guia prático para o tratamento adequado dos pacientes, divulgar as recomendações disponíveis em relação ao uso de opioides em diversas situações clínicas, estimular a pesquisa relacionada à se-

1. Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

2. Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

3. Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital de Clínicas, Centro Interdisciplinar de Dor, São Paulo, SP, Brasil.

4. Universidade Federal do Maranhão, São Luis, MA, Brasil.

Endereço para correspondência:

Durval Campos Kraychete
Rua Rio de São Pedro, 327/401 – Bairro Graça
40150-350 Salvador, BA, Brasil.
E-mail: dkt@terra.com.br

gurança e à sua efetividade, bem como desmistificar a associação inadequada entre adição/dependência e o uso de opioides.

OPIOIDES NA DOR PÓS-OPERATÓRIA

Os opioides podem ser prescritos para o tratamento da dor aguda pós-operatória após cirurgias de pequeno, médio ou grande porte ou após procedimentos ambulatoriais. Desse modo, ao se utilizar opioides por qualquer via, a avaliação e a mensuração da dor deverão ser contínuas, monitorando, registrando e tratando os efeitos adversos, assim como ajustando as doses desses agentes de acordo com a intensidade da dor e o grau de sedação do paciente¹.

Os opioides podem ser administrados por via oral, venosa, intra-articular, peridural, subaracnoidea e subcutânea¹. Os efeitos adversos mais comuns observados no período pós-operatório são prurido, náusea, vômito, retenção urinária, sonolência, tontura e constipação². O efeito adverso mais temido é a depressão respiratória, cuja incidência é cerca de 0,25%³.

A infusão venosa de cloridrato de tramadol, morfina e fentanil de maneira contínua ou intermitente é indicada em casos de dor moderada a intensa ou quando a via oral não pode ser utilizada. Esses fármacos devem ser usados com cautela e a dose inicial deve ser reduzida em idosos, hepatopatas, nefropatas, presença de hipertrofia prostática e hipertensão intracraniana⁴. Analgesia controlada pelo paciente (ACP), também conhecida como PCA (Patient Controlled Analgesia) por via venosa é alternativa eficaz para o controle da dor no período pós-operatório permitindo que a dose analgésica mínima necessária do opioide seja progressivamente titulada e ajustada de acordo com a idade, a avaliação da dor e a situação clínica do paciente. Isso evita efeitos adversos indesejáveis, diminuições da concentração sanguínea do fármaco e a lacuna normalmente existente entre a solicitação do analgésico e o preparo e administração do fármaco pela enfermagem⁵. ACP por via peridural para procedimento cirúrgico abdominal produz melhor controle da dor comparada à ACP por via venosa, porém os pacientes referem mais prurido⁶. O paciente devidamente orientado pelo grupo de dor se sentirá seguro e independente, resultando em uma qualidade de analgesia melhor que os métodos convencionais.

Fármacos

Tramadol: pode ser administrado para alívio da dor leve a moderada e pode produzir efeitos adversos como irritabilidade, cefaleia, náuseas, vômitos, diaforese e tonturas⁷.

Oxicodona: de liberação controlada é segura e eficaz no controle da dor pós-operatória quando comparada à morfina venosa para cirurgia ortopédica⁸.

Alerta: os opioides de ação prolongada devem ser utilizados com cautela.

Fentanil: também é utilizado na analgesia por via peridural de maneira contínua ou em doses fracionadas. Apresenta rápido início de ação e curta duração de efeito. A via transdérmica não é indicada para os pacientes que necessitem de titulação rápida, a exemplo do tratamento da dor pós-operatória⁹.

Morfina: tem sido prescrita como fármaco padrão-ouro para analgesia no período pós-operatório para procedimentos cirúrgicos de médio e grande porte por via venosa, peridural e subaracnoidea⁴. A as-

sociação de morfina (4mg), ropivacaína (90mg) e cetorolaco (30mg) por via intra-articular para procedimento cirúrgico no ombro reduz o consumo de morfina por via sistêmica¹⁰. A administração de morfina por via intra-articular no joelho no período pós-operatório com dose superior a 5mg é também eficaz¹¹. É importante destacar que a via subcutânea, além de ser tão eficaz quanto a via venosa, apresenta biodisponibilidade equivalente à administração por via oral, é bem aceita pelos pacientes e o custo operacional é baixo¹². A morfina por infusão contínua para alcançar o equilíbrio plasmático para analgesia pode demorar 4 a 6 meias-vidas¹³, desse modo deve-se lembrar de que o conceito de ACP leva em conta que: 1) há uma variação interindividual na necessidade de opioides que pode ser de 4 vezes ou mais; 2) a concentração analgésica mínima eficaz não é constante; 3) qualquer dose pode ser excessiva para alguns e deficiente para outros; 4) a transição da dor intensa para analgesia efetiva envolve pequenas alterações na concentração sérica^{12,13}.

Codeína: está disponível como apresentação combinada com paracetamol, diclofenaco ou isolada. Em dose única de 60mg em cirurgias de pequeno a médio porte parece promover analgesia em poucos indivíduos com alívio em torno de 26%¹⁴.

Bloqueios anestésicos periféricos: não há evidências que suportem o emprego da associação de opioides em bloqueios anestésicos periféricos¹⁵.

Administração espinal

A infusão de soluções de anestésicos locais com opioides combina a analgesia mais rápida dos anestésicos locais com a analgesia mais prolongada dos opioides³. A via peridural e a subaracnoidea proporcionam analgesia mais prolongada com menores concentrações que as administradas por via sistêmica. Baixas doses reduzem a frequência de depressão respiratória⁴.

A associação de opioides com adjuvantes por via espinal pode resultar em adequado controle analgésico¹⁶. A administração de sufentanil por via subaracnoidea produz concentração analgésica com doses de 12,5 e 25µg, mas pode induzir depressão respiratória precoce dentro de 30 minutos¹⁷.

Alerta: a dose de sufentanil deve variar entre 2 a 10µg para produzir analgesia dentro de 1-20 minutos após analgesia para partos, mas apresenta frequência aumentada de prurido¹⁸.

A administração de opioides em dose única ou intermitente via cateteres apresenta frequência de depressão respiratória entre 0,01 e 3%. Quando comparada à administração parenteral (venosa ou ACP venosa), não há diferença na frequência de depressão respiratória e está associada a menor ocorrência de sonolência e sedação¹⁹.

OPIOIDES NA DOR MUSCULOESQUELÉTICA

Osteoartrite

A osteoartrite sintomática progride em um padrão que inclui dor articular, perda de força, incapacidade para marcha e redução da aptidão física. Os estudos com o emprego de opioides na dor crônica na osteoartrose de joelho e quadril ainda são controversos. Alguns autores analisando seis ensaios clínicos (tramadol, codeína, morfina e oxicodona) em osteoartrose de joelho, observaram que o efeito analgésico foi maior entre a segunda e a quarta semana com uma redução da dor clinicamente não significativa. Houve perda de se-

guimento de pacientes por conta de efeitos adversos²⁰. O tramadol de liberação lenta na dose de 200 a 300mg foi mais efetivo que o placebo ao se avaliar os aspectos dor, rigidez e função pelo instrumento WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities). Houve mais efeitos adversos (constipação, tontura, náusea, sonolência e dor de cabeça) na dose de 400 mg/dia²¹. Uma metanálise com 11 ensaios clínicos constatou que um em cada seis indivíduos que utilizou o tramadol ou a associação tramadol com paracetamol melhorou a dor, a rigidez articular e as atividades de vida diária. Os efeitos adversos foram bem tolerados²².

Os opioides (codeína, oxicodona, morfina) também foram eficazes na melhora da dor, da rigidez, da função pelo instrumento WOMAC e da qualidade do sono quando comparados ao placebo em ensaios clínicos e revisão sistemática com metanálise²³⁻²⁵. A dose de codeína variou de 100 a 300mg, a de oxicodona de 20 a 40mg/dia e a de morfina de 30 a 50mg/dia. As apresentações dos opioides foram de liberação lenta. A redução da dor foi em torno de 20 a 30% e se manteve por até 60 dias e os efeitos adversos foram toleráveis (náuseas, vômitos, prurido e dor de cabeça).

Dor lombar crônica

Os opioides podem ser considerados no tratamento da dor lombar crônica mais do que para a melhora da incapacidade funcional. São mais efetivos que o placebo e comparáveis aos anti-inflamatórios. Os efeitos adversos limitam o uso por tempo prolongado²⁶. Uma metanálise recente, entretanto, com 5540 pacientes constatou que os opioides (morfina, oxicodona, tapentadol) foram melhores que o placebo no alívio da dor e da capacidade funcional. O tramadol também promoveu maior alívio da dor e melhora das atividades de vida diária quando comparado ao placebo na lombalgia²⁷. Não houve relato de efeitos adversos sérios, riscos de adição ou overdose, e complicações graves (apneia, hiperalgesia ou hipogonadismo). Os ensaios clínicos foram de baixa a moderada qualidade, houve várias perdas de seguimento, tempo de observação curto e interpretação limitada da melhora funcional. Os autores concluíram que a efetividade e a segurança para o uso de opioides por tempo prolongado na dor lombar crônica continuam sem evidência.

Fibromialgia

O tramadol e tramadol/paracetamol aliviam a dor no curso da fibromialgia. O efeito foi maior que o placebo e melhorou vários aspectos do FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire)²⁸. A dose média de tramadol variou de 150 a 200mg e os efeitos adversos foram toleráveis. No entanto, os opioides não estão recomendados para o uso em pacientes com essa síndrome visto que os riscos não superam os benefícios²⁹.

OPIOIDES PARA DOR NEUROPÁTICA

No passado, os opioides foram considerados ineficazes para a dor neuropática e muitos pacientes foram tratados de forma inadequada por falta de uso desses agentes. Os opioides podem ser utilizados durante o período de titulação de fármacos de primeira linha e na dor neuropática aguda em pacientes já tratados ou que irão iniciar o tratamento. As diretrizes recentes, entretanto, incluem os opioides como fármacos de segunda linha no tratamento da dor neuropática

em pacientes que não responderam aos fármacos de primeira linha. Isso porque: 1) não existem estudos quanto à segurança para uso por tempo prolongado; 2) provocam mais efeitos adversos que os tricíclicos e os gabapentinóides; 3) podem induzir hiperalgesia. Devido às inúmeras etiologias da dor neuropática (DN) não é possível prever em qual paciente ou doença o opioide será mais eficaz e por quanto tempo, visto que na maioria dos estudos o tempo de observação não foi prolongado. O alívio da dor, todavia, foi considerado bom³⁰⁻³⁶. Esses dados podem ser evidenciados com o NNT (número necessário para tratar) que é o número de pacientes que devem ser tratados com determinado fármaco, para se obter redução de 50% da intensidade da dor. O NNT pode ser utilizado apenas em estudos placebo controlado. Quanto menor o NNT, melhor a eficácia do fármaco (Tabela 1)³¹⁻³⁶. As doses recomendadas estão também descritas (Tabela 2).

Tabela 1. Número necessário para tratar (NTT) de opioides (por estudo disponível)

Fármaco ou classe	NNT (estudo)
	3,4 ³⁰
Tramadol	3,9 ³⁶
	9,0 ³⁶
Opioides	2,6 ³⁰
Morfina	2,5 ³⁶
Oxicodona	2,6 ³⁶

Tabela 2. Doses de tramadol e opioides no tratamento da dor neuropática

Fármacos	Dose	Observações
Codeína	20-180mg/dia	
Tramadol	200-400/dia	O tratamento com o tramadol pode ser iniciado com 50mg uma ou duas vezes ao dia e depois gradualmente aumentado em 50-100mg/dia, conforme necessário até 400mg/dia
Morfina	10-15mg/4h	A dose varia entre os pacientes ou conforme necessário
Morfina LC	15-300mg/d	
Oxicodona	10-120mg/dia	
Metadona	10-20mg/dia	Não existem ensaios clínicos para esse fármaco

OPIOIDES E GESTAÇÃO

Os trabalhos sobre as estimativas do risco dos fármacos durante a gestação e lactação foram os relatos de casos, estudos epidemiológicos de coorte retrospectivos e estudos em animais de experimentação. Tais estudos apresentam variáveis, tais como estado clínico-nutricional da mãe, idade materna, uso de álcool e de drogas ilícitas, tabagismo, idade gestacional, dose dos fármacos, história genética e toxinas ambientais que interferem nos resultados e nas conclusões dos autores.

Para orientar a prescrição de fármacos na gestação e lactação, o *Food and Drug Administration* (FDA)³⁷, nos Estados Unidos da América, desenvolveu uma classificação de risco baseada no potencial da medicação para causar malformações fetais. Yankowitz e Nieby³⁸ re- viram e enunciaram, de forma mais prática, as cinco categorias da classificação proposta pelo FDA (Tabela 3).

Tabela 3. Classificação do risco dos fármacos na gestação

A	Estudos controlados não mostram risco
B	Não há evidência de risco no ser humano
C	O risco não pode ser afastado; incluem-se os fármacos recentemente lançados no mercado e/ou ainda não estudados
D	Há evidência positiva de risco
X	Não indicados na gravidez

Essa classificação constitui uma orientação para o momento da prescrição que deve considerar o período gestacional para a segurança terapêutica. O critério de escolha e prescrição dos fármacos deve se pautar no custo-benefício de cada situação clínica.

Muitos dos conhecimentos sobre os efeitos da exposição crônica aos opioides durante a gestação baseiam-se nos estudos de droga adição, sendo a heroína e a metadona as mais usadas pelas gestantes para alívio da dor ou abuso³⁹.

A maioria dos estudos sugere a associação entre o uso da metadona e neonatos com menor peso e menor perímetro cefálico, mas não se observou aumento de malformações congênitas. O FDA atribuiu à metadona a Categoria B, desde que não utilizada em altas doses e/ou próximo ao termo⁴⁰.

A síndrome de abstinência neonatal ocorre em 30 a 90% dos recém-nascidos (RN) expostos a heroína ou metadona durante a gestação e os sintomas são mais frequentes com doses diárias de metadona superiores a 20mg. As características da síndrome de abstinência neonatal incluem inquietação, irritabilidade, dificuldade em amamentar, perda de peso e, em casos graves, convulsões. Os RN que apresentam abstinência aos opioides, geralmente, são sintomáticos durante 48 horas do pós-parto, entretanto, os sintomas podem surgir ou persistir por 7 a 14 dias. Os níveis de metadona no leite materno parecem ser suficientes para evitar sintomas de abstinência no lactente^{41,42}. A *American Academy of Pediatrics* (AAP) considera que a síndrome de abstinência neonatal é menor com a metadona e é compatível com a amamentação, na dose de até 20mg/dia⁴³.

Os opioides chegam ao feto de forma direta, via transferência placentária ou indiretamente por alteração do tônus uterino. Os opioides de baixo peso molecular e lipossolúveis atravessam a placenta mais facilmente e a quantidade de fármaco livre depende do fluxo sanguíneo placentário e do grau de ligação às proteínas maternas^{44,45}. Na analgesia pós-operatória das gestantes submetidas a cirurgias não obstétricas, o fentanil, a morfina e a hidromorfona são alternativas seguras e eficazes para administração parenteral. Os fármacos administrados para analgesia pós-operatória nos compartimentos espinhais minimizam as concentrações plasmáticas maternas de opioides e reduzem a transferência placentária para o feto ou a exposição do lactente⁴⁶.

Até o momento, não existem dados que demonstrem a presença de sequelas após exposição intrauterina prolongada aos opioides, principalmente malformações maiores ou menores (Tabela 4). Estudo realizado no *Michigan Medical* demonstrou ausência de efeitos teratogênicos em 289 fetos expostos à oxycodona. O *Collaborative Perinatal Project* monitorou 50282 gestantes que utilizaram opioide na gestação e houve relato de malformações respiratórias associadas ao uso de codeína^{39,47}. Desse modo, a codeína é considerada Categoria C.

Tabela 4. Classificação do risco dos fármacos na gestação

Risco	Opioides
A	-
B	Morfina, metadona, fentanil, meperidina, hidromorfona, oxycodona
C	Codeína, tramadol
D	-
X	-

Hidromorfona: não disponível no Brasil

Fármacos⁴⁷⁻⁵²

Codeína: usada na gestação pode associar-se com malformações fetais no primeiro e no segundo trimestre, baixa eficácia analgésica e constipação. A constipação é especialmente indesejável em gestantes, que já apresentam esse sintoma e hemorroidas.

Tramadol: o seu uso durante a gravidez e lactação é limitado, uma vez que não há investigação clínica suficiente nessa população. O tramadol possui características lipofílicas e atravessa livremente a placenta, podendo determinar síndrome de abstinência no RN.

Fentanil: utilizado por via parenteral no período pré-operatório, pode causar depressão respiratória no RN quando administrado imediatamente antes do parto. A administração materna de fentanil ou de outro analgésico opioide pode determinar alteração na variabilidade da frequência cardíaca fetal e hipoxemia fetal. A troca materno-fetal de fentanil é rápida, com aumento de concentração no sangue venoso umbilical 5 minutos após administração por via venosa na gestante. Na gestação a termo, tanto o fentanil como o alfentanil por via peridural estabelecem um equilíbrio rápido entre mãe e feto e são encontrados nos espaços intervenciosos placentários após o parto.

Meperidina: doses repetidas podem levar ao acúmulo de seus metabólitos (normeperidina) e produzir excitação do sistema nervoso central, com tremores, mioclonias e convulsões generalizadas. O acúmulo significativo de normeperidina é improvável na parturiente que recebe dose única, contudo, a meperidina não oferece vantagens sobre os outros opioides parenterais e não deve ser utilizada.

Morfina: durante a gestação ocorre alteração na farmacocinética da morfina, aumenta a depuração plasmática, encurta a meia-vida, diminui o volume de distribuição e aumenta a formação do metabólito 3-glucoronido. A morfina e o seu metabólito atravessam rapidamente a placenta e estabelecem o equilíbrio materno-fetal em aproximadamente 5 minutos, de modo que as concentrações no sangue do cordão são semelhantes às observadas no sangue materno.

Metadona: a transferência e o índice de depuração são significativamente maiores na direção feto-mãe do que na direção mãe-feto, sem efeitos adversos na viabilidade placentária e nos parâmetros funcionais, a despeito da retenção de uma boa percentagem no tecido placentário. A metadona não tem metabólitos ativos e, diferente da morfina, pode ser utilizada por períodos prolongados. Durante a gestação há um aumento no metabolismo da metadona e algumas gestantes, que utilizavam a mesma dose em longo prazo, no terceiro trimestre apresentam síndrome de abstinência. O fracionamento da dose, sem o aumento da dose total, pode reduzir os sintomas de abstinência.

No pós-parto, presumivelmente devido à ausência do metabolismo placentário, a mesma dose de metadona resulta em níveis mais eleva-

dos do que no terceiro trimestre. Mulheres que utilizaram analgesia por opioides cronicamente geralmente reduzem a sua dose ao nível anterior à gestação. Muitas mulheres diminuíram a dose pela metade um dia depois do parto ou aumentaram o intervalo entre as doses. De acordo com o *Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain*⁵⁰, gestantes com dor crônica não oncológica ou que utilizam tratamento com opioides por tempo prolongado devem reduzir a dose gradualmente e, se possível, descontinuar o seu uso durante a gestação. A retirada do opioide deve ser lenta para não ocorrer a irritabilidade da musculatura lisa uterina e consequentemente abortamento ou trabalho de parto prematuro. Nas gestantes com dor crônica não oncológica dependentes da prescrição de opioides recomenda-se o tratamento com metadona.

OPIOIDES E LACTAÇÃO

Os fármacos para uso durante a amamentação são classificados como seguros, moderadamente seguros, indicados com cautela e não indicados.

Os fármacos seguros são os que não produzem efeitos adversos sobre o lactente e o suprimento lácteo. Os agentes utilizados com cautela durante a amamentação são os que apresentam evidências de risco à saúde do lactente ou à produção láctea. Recomenda-se o uso por menor tempo e na menor dose possível, observando o lactente rigorosamente. Os fármacos não indicados durante a amamentação são aqueles que as evidências demonstraram causar lesões significativas à saúde do lactente e exigem a interrupção da amamentação^{43,53,54}.

Os analgésicos opioides são excretados no leite materno e classificam-se como:

1. Seguros durante a amamentação: fentanil e propoxifeno;
2. Moderadamente seguros: codeína, tramadol, morfina, hidromorfona, metadona e oxycodona.

A *American Academy of Pediatrics* (AAP) considera compatível com a amamentação a utilização de analgésicos opioides como a codeína, fentanil, metadona, morfina e propoxifeno⁴³.

A análise farmacocinética demonstrou que as concentrações de codeína e morfina no leite materno são iguais ou um pouco maiores do que as concentrações no plasma materno. A morfina passa para o leite materno em pequenas quantidades e a exposição neonatal é limitada pela sua pobre biodisponibilidade^{53,54}.

Após a absorção pelo trato gastrointestinal do RN os opioides são metabolizados. A morfina é glicuronizada em metabólitos inativos. A meperidina sofre N-desmetilação em normeperidina, metabólito ativo, de meia-vida significativamente prolongada no RN. O aleitamento materno regular leva ao acúmulo de normeperidina resultando em depressão neurocomportamental e convulsões^{53,54}.

Não existem evidências de efeitos adversos comportamentais em crianças expostas ao tramadol, dessa forma, considera-se seu uso, no pós-parto, compatível com a amamentação. A oxycodona encontra-se presente no leite materno até 72 horas após sua administração, contudo, em concentração pequena e que não oferece risco ao lactente^{53,54}.

A passagem da metadona oral é mínima para o leite materno, ocorre independentemente da dose utilizada pela mãe e os efeitos adversos sobre a criança são distintos^{53,54}.

RN com exposição pré-natal aos opioides durante longos períodos

exigem que o desmame seja muito lento (redução de 10% a cada três dias) para prevenir os sintomas de abstinência. Níveis de metadona no leite materno parecem suficientes para evitar os sintomas de abstinência de opioides no lactente^{53,54}.

De acordo com a AAP, a exposição pré-natal ou neonatal aos opioides pode causar toxicidade aguda, achado que sugere o efeito do fármaco em longo prazo ou sua retirada lenta para evitar abstinência no neonato. Em neonatos de risco, a alta hospitalar deve ser adiada até a ausência de sinais e sintomas de abstinência pelo período de 24 a 48 horas e após os opioides serem completamente interrompidos^{43,53,54}. Os cuidados de suporte na síndrome de abstinência incluem minimizar os estímulos ambientais, promover o descanso e o sono adequados e proporcionar a ingestão calórica suficiente para estabelecer o ganho de peso. A amamentação ou alimentação com leite humano devem ser incentivadas.

CONCLUSÃO

O uso de opioides na dor aguda pós-operatória está bem estabelecido em cirurgias de pequeno, médio e grande porte. As recomendações para o emprego desses fármacos na dor neuropática e musculoesquelética são restritas à segunda linha de tratamento e requerem futuras discussões. A maioria dos ensaios clínicos não contemplou as múltiplas etiologias dessas síndromes e não é possível prever em qual paciente ou doença o opioide será mais eficaz e por quanto tempo, visto que na maioria dos estudos o tempo de observação não foi prolongado. Poucos estudos investigaram a interação dos opioides com as alterações fisiológicas próprias da gestação e as repercussões do emprego desses agentes no tratamento da dor aguda e crônica em curto e em longo prazo. É necessária a educação continuada em torno do tema, estimulando a pesquisa clínica e a construção de recomendações baseadas em evidências.

GRUPO DE ESPECIALISTAS:

Alexandre Annes Henriques
Anderson Arantes Silvestrini
Ângela Maria Sousa
Ariel de Freitas Q. Américo
Cláudio Fernandes Corrêa
Daniel Ciampi Andrade
Eduardo Grossmann
Erich Talamoni Fonoff
Gualter Lisboa Ramalho
Guilherme A. M. de Barros
Grace Haber
Inês T. V. e Melo
Irimar De Paula Posso
Janaina Vall
João Marcos Rizzo
João Valverde Filho
José Oswaldo de Oliveira Júnior
Judymara Lauzi Gozzani
Karine A. S. Leão Ferreira
Lia Rachel C. do Amaral Pelloso
Lin Tchia Yeng

Manoel Jacobsen Teixeira
Mario Luiz Giublin
Maria Teresa R. Jalbut Jacob
Miriam Seligman Menezes
Mirlane Guimarães Cardoso
Newton Monteiro de Barros
Onofre Alves Neto
Patrick Raymond Stump
Rioiko Kimiko Sakata
Roberto T. de Castro Bettega
Rogério Teixeira
Sandra Caires Serrano
Sílvia Maria de Macedo Barbosa
Telma M. Zakka
Theodora Karnakis
Toshio Chiba
Waleska Sampaio
William Gênio Teixeira
William Jacobsen Teixeira

AGRADECIMENTOS

Esta recomendação foi realizada pela Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor com o apoio da Janssen do Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Macintyre PE, Walker SM. The scientific evidence for acute pain treatment. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23(5):623-8.
2. Walder B, Schafer M, Henzi I, Tramèr MR. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45(7):795-804.
3. Duarte LT, Fernandes Mdo C, Costa VV, Saraiva RA. [The incidence of postoperative respiratory depression in patients undergoing intravenous or epidural analgesia with opioids]. *Rev Bras Anestesiol*. 2009;59(4):409-20. Portuguese.
4. Fredheim OM, Borchgrevink PC, Kvarstein G. [Post-operative pain management in hospitals. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2011;131(18):1772-6. Norwegian.
5. Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr DB. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;18(4):CD003348.
6. Werawatganon T, Charuluxanun S. Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;25(1):CD004088.
7. Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M, Jordan D, Xiang J, Rosenthal N. CAPSS-115 Study Group. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. *Am J Surg*. 2004;187(4):521-7.
8. Rothwell MP, Pearson D, Hunter JD, Mitchell PA, Graham-Woollard T, Goodwin L, et al. Oral oxycodone offers equivalent analgesia to intravenous patient-controlled analgesia after total hip replacement: a randomized, single-centre, non-blinded, non-inferiority study. *Br J Anaesth*. 2011;106(6):865-72.
9. Ginosar Y, Riley ET, Angst MS. The site of action of epidural fentanyl in humans: the difference between infusion and bolus administration. *Anesth Analg*. 2003;97(5):1428-38.
10. Gupta A, Bodin L, Holmström B, Berggren L. A systematic review of the peripheral analgesic effects of intraarticular morphine. *Anesth Analg*. 2001;93(3):761-70.
11. Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, Ryckwaert Y, Rubenovich J, d'Arthis F. Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology*. 1999;91(1):8-15.
12. Bruera E, Fainsinger R, Spachynski K, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC. Steady-state pharmacokinetic evaluation of a novel, controlled-release morphine suppository and subcutaneous morphine in cancer pain. *J Clin Pharmacol*. 1995;35(7):666-72.
13. Breda M, Bianchi M, Ripamonti C, Zecca E, Ventafridda V, Panerai AE. Plasma morphine and morphine-6-glucuronide patterns in cancer patients after oral, subcutaneous, sublabial and rectal short-term administration. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1991;11(2):93-7.
14. Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral codeine, as a single agent, for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;14(4):CD008099.
15. Picard PR, Tramèr MR, McQuay HJ, Moore RA. Analgesic efficacy of peripheral opioids (all except intra-articular): a qualitative systematic review of randomized controlled trials. *Pain*. 1997;72(3):309-18.
16. Khan MI, Walsh D, Brito-Dellan N. Opioid and adjuvant analgesics: compared and contrasted. *Am J Hosp Palliat Care*. 2011;28(5):378-83.
17. Lu JK, Schafer PG, Gardner TL, Pace NL, Zhang J, Niu S, et al. The dose-response pharmacology of intrathecal sufentanil in female volunteers. *Anesth Analg*. 1997;85(2):372-9.
18. Bucklin BA, Chesnut DH, Hawkins JL. Intrathecal opioids versus epidural local anesthetics for labor analgesia: a metaanalysis. *Reg Anesth Pain Med*. 2002;27(1):23-30.
19. American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuraxial Opioids, Horlocker TT, Burton AW, Connis RT, Hughes SC, Nickinovich DG, Palmer CM, et al. Practice guidelines for the prevention, detection, and management of respiratory depression associated with neuraxial opioid administration. *Anesthesiology*. 2009;110(2):218-30.
20. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Slørdal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain. A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain*. 2007;11(2):125-38.
21. Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, Schein JR, Janagap CC, Xiang J, et al. Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(7):1391-401.
22. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2007;34(3):543-55.
23. Peloso PM, Bellamy N, Bensen W, Thomson GT, Harsanyi Z, Babul N, et al. Double blind randomized placebo control trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. 2000;27(3):764-71.
24. Taylor R Jr, Raffa RB, Pergolizzi JV Jr. Controlled release formulation of oxycodone in patients with moderate to severe chronic osteoarthritis: a critical review of the literature. *J Pain Res*. 2012;5:77-87.
25. Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, Offenberg HL, Marker HW, Roth SH, et al. Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *J Pain Symptom Manage*. 2002;23(4):278-91.
26. White AP, Arnold PM, Norvell DC, Ecker E, Fehlings MG. Pharmacologic Management of Chronic Low Back Pain. *Synthesis of the Evidence*. *Spine*. 2011;36(21S):S131-43.
27. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC. Opioids compared with placebo or other treatments for chronic low back pain: an update of the Cochrane review. *Spine*. 2014;39(7):556-63.
28. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med*. 2003;114(7):537-45.
29. Painter JT, Crofford LJ. Chronic opioid use in fibromyalgia syndrome: a clinical review. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(2):72-7.
30. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005;293(1):22-9.
31. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: Systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Pain*. 2006;10(8):667-76.
32. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*. 2010;150(3):573-81.
33. Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain. Canada: National Opioid Use Guideline Group (NOUGG); 2010. Available from: <http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/opioid/>
34. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005;118(3):289-305.
35. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(3):S3-14.
36. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ*. 2006;174(11):1589-94.
37. EUA. Department of Health and Humans Service. U.S. Food and Drug Administration (FDA) – center for Drug Evaluation and Research. Disponível em URL:<http://www.fda.gov/cder/index.html>.
38. Yankowitz J, Niebyl JR. Drug therapy in pregnancy. 3th ed, Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins; 2001.
39. Hudak ML, Tan RC. Committee on drugs: Committee on fetus and newborn. American Academy of Pediatrics. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics*. 2012;129(2):e540-60.
40. EUA. Department of Health and Humans Service. U.S. Food and Drug Administration (FDA) – center for Drug Evaluation and Research. Disponível em URL:<http://www.fda.gov/cder/index.html>.
41. Ellwood DA, Sutherland P, Kent C, O'Connor M. Maternal narcotic addiction: pregnancy outcome in patients managed by a specialized drug-dependency antenatal clinic. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1987;27(2):92-8.
42. Dryden C, Young D, Hepburn M, Mactier H. Maternal methadone use in pregnancy: factors associated with the development of neonatal abstinence syndrome and implications for healthcare resources. *BJOG*. 2009;116(5):665-71.
43. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 1994;93(1):137-50.

44. Behravan J, Piquette-Miller M. Drug transport across the placenta, role of the ABC drug efflux transporters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2007;3(6):819-30.
45. de Barros Duarte L, Moisés EC, Carvalho Cavalli R, Lanchote VL, Duarte G, da Cunha SP. Distribution of fentanyl in the placental intervillous space and in the different maternal and fetal compartments in term pregnant women. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(8):803-8.
46. Eisenach JC, Grice SC, Dewan DM. Patient-controlled analgesia following cesarean section: a comparison with epidural and intramuscular narcotics. *Anesthesiology.* 1988;68(3):444-8.
47. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible affects on the fetus and newborn. *Pediatrics.* 2000;105(4):880-7.
48. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. Manual de Orientação. *Drogas na Gravidez.* São Paulo: Ponto Editora; 2003. 9-12p.
49. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA, Fortman K, et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(2):398-407.
50. Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain. In: National Opioid Use Guideline Group. 2010, part B, 53-4.
51. Malek A, Obrist C, Wenzinger S, von Mandach U. The impact of cocaine and heroin on the placental transfer of methadone. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009;7:61.
52. van Baar AL, Soepatmi S, Gunning WB, Akkerhuis GW. Development after prenatal exposure to cocaine, heroin and methadone. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;404:40-6.
53. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. Manual de Aleitamento Materno. São Paulo; 2010. 77-86p.
54. Fortinguerra F, Clavenna A, Bonati M. Psychotropic drug use during breastfeeding: a review of the evidence. *Pediatrics.* 2009;124(4):e547-56.