

Uma Breve História do Ópio e dos Opióides *

Opium and Opioids: A Brief History

Daniilo Freire Duarte, TSA¹

RESUMO

Duarte DF - Uma Breve História do Ópio e dos Opióides

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Desde tempos imemoriais, o ópio e os seus derivados, além de exercerem ponderável influência sobre o comportamento dos seres humanos, têm sido empregados como sedativo e como analgésico. A partir do século XIX, com o isolamento dos alcalóides do ópio e as facilidades para o emprego dessas substâncias por via parenteral, houve aumento do interesse pelo uso criterioso dos opióides na área médica e da análise das conseqüências sociais de seu uso abusivo. Justifica-se, pelo exposto, uma revisão histórica do ópio e dos seus derivados.

CONTEÚDO: A evolução dos conhecimentos sobre o ópio, produto natural extraído do *Papaver somniferum*, e sobre os opióides, substâncias naturais, semi-sintéticas e sintéticas extraídas do ópio, bem como as principais referências a essas substâncias desde a Antigüidade foram avaliadas. Foi enfatizado o progresso obtido a partir dos trabalhos de Setürner que resultaram no isolamento da morfina. As investigações conduzidas por outros autores na busca de substâncias sintéticas que apresentassem vantagens sobre os produtos naturais foram mencionadas. A importância da descoberta dos receptores opióides e de seus ligantes endógenos foi sublinhada.

CONCLUSÕES: No alvorecer do terceiro milênio, a despeito das pesquisas realizadas com drogas analgésicas de outros grupos farmacológicos, os opióides continuam sendo os analgésicos mais potentes, embora sua eficácia seja contestada em certos tipos de dor. Os atuais conhecimentos de Farmacologia Clínica permitem selecionar o opióide a ser administrado, considerando a doença e as condições do paciente, na busca da melhor relação custo-benefício.

Unitermos: ANALGÉSICOS: opióides; ANESTESIOLOGIA, História

SUMMARY

Duarte DF - Opium and Opioids: A Brief History

BACKGROUND AND OBJECTIVES: In addition to their major influence on human behavior, opium and opioids have been used for a long time as sedative and analgesic drugs. As from the 19th century, with the isolation of opium alkaloids and easy parenteral administration of these substances, there has been increased interest in the judicious medical use of opioids and in the analysis of social consequences of their abuse, which has justified a historical review of opium and opioids.

CONTENTS: Further understanding of opium, natural product extracted from *Papaver somniferum*, and of opioids, natural opium-extracted semi-synthetic and synthetic substances, as well as major references to these substances since ancient times are evaluated. Breakthroughs after Setürner's studies, which have resulted in morphine isolation, are emphasized. Reference is made to other authors' investigations in the search for synthetic substances with advantages over natural products. The importance the discovery of opioid receptors and their endogenous binders is highlighted.

CONCLUSIONS: In the dawning of the third millennium, regardless of studies with analgesic drugs of different pharmacological groups, opioids are still the most potent analgesics, although their efficacy has been questioned for some types of pain. Current Clinical Pharmacology knowledge allows for the selection of the opioid based on patient's disease and conditions, in the search for the best cost-benefit ratio.

Key Words: ANALGESICS: opioids; ANESTHESIOLOGY, History

INTRODUÇÃO

A nomenclatura dos derivados do ópio tem sido alterada com o decorrer dos anos. Já foram denominados narcóticos, hipnoanalgésicos, e narcoanalgésicos, termos considerados impróprios por incluírem outras substâncias que provocam sono^{1,2}. Também já foram denominados opiáceos, de início uma designação genérica, e depois restrita aos derivados naturais do ópio¹. O termo opióide foi proposto por

Acheson para designar as drogas com ação semelhante à da morfina, porém com estrutura química diferente³. Contudo, o conceito de opióide evoluiu e passou a incluir todas as substâncias naturais, semi-sintéticas ou sintéticas que reagem com os receptores opióides, quer como agonista quer como antagonista³.

O ópio, substância original desse grupo farmacológico, é extraído da papoula, nome popular do *Papaver somniferum*, uma das muitas espécies da família das Papaveráceas, que se caracteriza por apresentar folhas solitárias e frutos capsulados. O *Papaver somniferum* provavelmente evoluiu de uma espécie silvestre nativa da Ásia Menor, ou de uma espécie denominada *Papaver setegirum*, que crescia nas terras em torno do Mediterrâneo⁴. Das várias espécies de papoula conhecidas, somente o *Papaver somniferum* e o *Papaver bracteatum* produzem ópio em quantidade significativa. Contudo, esta última é destituída de expressão comercial⁴. O conhecimento do ópio remonta talvez à pré-história ou, pelo menos, aos períodos históricos muito distantes. Semelhanças e cápsulas de papoula foram encontradas em uma vila da era Neolítica, situada na Suíça⁴. De qualquer forma, a

* Recebido da (**Received from**) Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC

1. Livre Docente de Farmacologia - UFSC; Professor Titular de Anestesiologia - UFSC (inativo)

Apresentado (**Submitted**) em 04 de maio de 2004

Aceito (**Accepted**) para publicação em 13 de outubro de 2004

Endereço para correspondência (**Correspondence to**)

Dr. Daniilo Freire Duarte
Rua Arminio Tavares, 67/802
88015-250 Florianópolis, SC
E-mail: dfduarte@uol.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2005

evidência mais antiga do cultivo da papoula data de 5.000 anos e foi deixada pelos Sumérios. A papoula é descrita em um ideograma desse povo como “planta da alegria”⁵.

Numa tumba egípcia do Séc XV a.C., foram descobertos resquícios de ópio. Aproximadamente na mesma época havia plantações de ópio ao redor de Tebas, justificando que o produto de origem egípcia fosse conhecido como “ópio tebaico”, e que um alcalóide descoberto séculos mais tarde recebesse o nome de Tebaína⁴. O Papiro de Ebers (1552 a.C.) descreve uma mistura de substâncias, entre as quais o ópio, que era empregada com eficiência para a sedação de crianças⁵. Era assim que a Deusa Ísis sedava seu filho Hórus⁶.

O ópio e, provavelmente, suas propriedades hipnóticas eram conhecidos na Grécia antiga. Em escavações arqueológicas na ilha de Samos foram encontrados *bottons* de barro e de marfim, datados do século VII a.C., que representavam a cápsula da papoula. Também no túmulo real da cidade de Miceenas foi encontrado um broche com a mesma representação⁷.

Consta que Deméter, divindade grega, conhecia as propriedades sedativas e hipnóticas do ópio, tanto assim que, desesperada com o estupro de sua filha Perséfone, ingeriu essa substância para dormir e, assim, esquecer o seu sofrimento⁸. Diz-se, também, que essa Deusa fez Triptólemo, Rei de Elêusis, e seu discípulo na arte do cultivo da terra, ingerir papoula para poder conciliar o sono⁸. É muito provável que o ópio tenha sido incluído nas celebrações do culto a essa divindade grega⁴. O Nepente, mencionado na *Odisséia* como a droga do esquecimento, é reconhecido por muitos como ópio⁴. Embora Teofrasto, filósofo grego que substituiu Aristóteles na direção do Liceu, duvidasse da existência do Nepente, atribuindo a sua descrição a Homero como um arroubo de imaginação poética, Dioscórides admitiu tratar-se de uma mistura de suco de papoula com meimendro. Críticos e Papadaki discutiram as diversas hipóteses sobre a natureza do Nepente e concluíram que é ou contém ópio na sua composição⁸.

Hipócrates não atribuía ao ópio propriedades mágicas como parece ter ocorrido aos sacerdotes das Asclepiades⁴. Considerado o pai da Medicina, ele prescrevia o “mecônio” (provavelmente um suco de papoula) como purgativo, como narcótico e para a cura da leucorréia^{4,9}. Pioreschi e col. utilizaram um método estatístico desenvolvido na Universidade de Omaha, para determinar se os médicos da Antiguidade usavam algumas drogas em função da sua eficácia ou por outras razões e concluíram que no tempo de Hipócrates as propriedades analgésicas do ópio eram desconhecidas¹⁰.

O ópio é uma denominação de origem grega que significa suco. Daí deriva a denominação hebraica *ophion* que aparece no Talmude⁹. Na Bíblia, segundo alguns estudiosos do assunto, há referências ao ópio com a denominação de *rôsh*⁹. Contudo, pelo menos em uma das traduções portuguesas da Bíblia, há menção à “água de fel” (Jer VIII-14 e Jer IX-15)¹¹. No dicionário bíblico de Buckland e col.¹², “água de fel” é descrita como produto de uma planta conhecida como dormideira, nome popular dado à papoula. É curioso assinalar que essa substância foi utilizada sem nenhuma conotação prazerosa. Ao contrário, foi dada pelo Senhor como um castigo pela apostasia do povo de Israel. Lê-se em Jeremias (Jer IX-15)

Isto diz o Senhor dos Exércitos, o Deus de Israel: “alimentarei este povo com absinto e dar-lhe-ei a beber água de fel”¹¹.

No século III a.C., Teofrasto referiu-se ao látex obtido da cápsula da papoula como ópio e denominou mecônio o suco obtido com o esmagamento dessa planta⁴. O método de incisar a cápsula da papoula para obter o exsudato, que havia sido utilizado pelos Assírios, perdeu-se no tempo até ser redescoberto por Scribonio, médico do Imperador Cláudio, no ano 40 da nossa era, tendo sido descrito na sua “Compositiones Medicamentorum”^{4,9}. Cerca de 40 anos mais tarde, Dioscórides descreveu um xarope obtido da papoula, que denominou *Dia-kodium*, e concluiu que o extrato da planta é menos ativo do que o suco extraído da cápsula⁹.

O processo de obtenção do ópio não sofreu grandes variações no decorrer dos séculos. De um modo geral, a descrição feita por Cohen⁵, Wright¹³, e Tallmadge¹⁴ ainda é obedecida. Em resumo, o processo é iniciado duas semanas após a queda das folhas, quando as cápsulas que contêm as sementes endurecem. Ao anoitecer, a cápsula é escarificada com incisões rasas permitindo fluir o látex. Deixa-se então que ele se adense, graças à evaporação, na própria superfície da cápsula, do que resulta uma goma marrom que é removida, na manhã seguinte, com um instrumento de ferro com a forma de uma pá de pedreiro pequena. Essa goma é então transformada em pó.

O ópio teve grande importância na civilização romana, simbolizando o sono e a morte⁴. Agripina, a última esposa do Imperador Cláudio, adicionou essa droga ao vinho que ofereceu a Britânico, seu enteado, para permitir que Nero, seu próprio filho, herdasse o trono⁴. Plínio, o velho, descreveu a semente da papoula como um hipnótico, e Virgílio, poeta romano, tanto na *Eneida* quanto nas *Geórgicas*, confere ao ópio as mesmas propriedades^{4,13}. Celso, médico romano que viveu no primeiro século da era Cristã, recomendava o uso do ópio para o alívio da dor, e foi autor de várias formulações que continham essa substância como o principal ingrediente¹⁴. Na época, o ópio era também conhecido como *lacrima papaveris*¹⁴. Galeno, no século II d.C., foi um entusiasta das virtudes do ópio, cujo uso se tornou muito popular em Roma. Nos últimos anos do império, a exemplo do que já havia acontecido na Grécia, a papoula foi cunhada em uma das faces das moedas em uso⁸. Galeno, que foi a expressão máxima da Medicina romana, percebeu os riscos do uso exagerado do ópio através do caso do Imperador Antonino, de quem era médico e que, ao que tudo indica, foi vítima de dependência da droga¹³. Parece certo que, a partir dos romanos, a propriedade analgésica do ópio passou a ser reconhecida.

Após a queda de Roma, no século V d.C., a Europa Ocidental mergulhou em indubitável estagnação intelectual que se estendeu pelo menos até o século XII. Todavia, durante esse período, mais precisamente entre os séculos IX e XVI, floresceu a Civilização Islâmica na qual foi reativado o estudo de várias artes e ciências, entre as quais a Medicina¹⁵. O conhecimento sobre as drogas utilizadas pelos gregos e romanos foi recuperado através dos trabalhos de Dioscórides⁶. O ópio, que era denominado pelos árabes *af-yun*⁹, era para Avicena, um expoente da Medicina Islâmica, o mais poderoso dos analgésicos e indicado para o tratamento de diarreias

e de doenças oculares^{5,15}. Essa substância foi administrada tanto por via oral quanto por via retal no tratamento de otalgias e de artralguas, principalmente gota¹⁵. A toxicidade do ópio foi bem conhecida por Avicena¹⁶ que, segundo alguns autores, abusava dessa substância, tendo provavelmente morrido em consequência de sobredose⁴. No século IX, surgiram, entre os médicos árabes, referências à *spongia somnifera*, uma mistura de ópio, mandrágora, cicuta e hiosciano, destinada a promover anestesia para procedimentos cirúrgicos, por inalação. Posteriormente, a *spongia somnifera* foi usada em Palermo, com a mesma finalidade⁶. No período de ouro da Civilização Islâmica, os árabes dominaram o comércio no Oceano Índico e introduziram o ópio na Índia e posteriormente na China, onde recebeu o nome de *o-fu-yung*. Durante cerca de 1.000 anos os chineses empregaram o ópio, basicamente para o controle da diarreia.

Coube a Paracelso, médico suíço que viveu entre 1493 e 1541, portanto no alvorecer da Renascença, o mérito de reintroduzir o uso médico do ópio na Europa Ocidental⁶. Paracelso foi tão entusiasta dessa droga que a carregava sempre consigo e a denominou “pedra da imortalidade”⁹. O termo láudano é usado na literatura médica do século XVII como designativo de um medicamento de eficácia comprovada, e muitos médicos famosos tinham um láudano com o seu nome. Há dúvidas se o láudano de Paracelso continha ópio¹⁷. Já o láudano de Sydenham foi a principal preparação líquida contendo ópio, usada na Inglaterra no século XVII e teve grande aceitação na Europa e nas Américas até o início do século XX¹⁸. Sydenham, não menos entusiasta do ópio do que Paracelso, declarou: “Entre os remédios oferecidos por Deus Todo Poderoso para aliviar o sofrimento do homem nenhum é tão universal e tão eficaz quanto o ópio”⁶. O láudano de Sydenham continha ópio, vinho de cereja, açafraão, cravo e canela¹⁷. Ainda no século XVII surgiram outras preparações das quais pode-se destacar o Pó de Dover que consistia em uma mistura de ópio, sal, tártaro, alcaçuz e ipecacuanha, e o Paregórico da autoria de Le Mort, professor da Universidade de Leyden entre 1702 e 1718. Uma fórmula modificada, com a denominação de Elixir Paregórico contendo ópio, mel, cânfora, anis e vinho, foi publicada na Farmacopéia de Londres de 1721⁹. Na mesma época, uma outra preparação conhecida como Láudano de Rousseau esteve em voga na Europa Continental⁹. Contudo, os efeitos adversos do ópio ficaram cada vez mais conhecidos, preocupando o próprio Sydenham cujo entusiasmo pela droga era notório.

Em 1700, John Jones, um médico londrino, publicou um livro denominado *Mysteries of Opium Revealed* provavelmente a primeira publicação especificamente sobre o ópio. No livro, o autor alertava para os riscos do emprego excessivo dessa droga, admitindo que os efeitos adversos observados pudessem ser conseqüentes a resíduos não eliminados durante o processo de preparação⁴. Dois outros livros foram escritos nesse século a propósito do ópio. George Young publicou o *Treatise on Opium* em 1750 e Samuel Crumpe publicou o *Inquiry into the Nature and Properties of Opium* em 1793⁴. Ambos mencionavam o problema da dependência e, mais superficialmente, os sintomas da abstinência. Nenhum dos

dois, contudo, sugeriu qualquer restrição para o uso do ópio, quer como medicamento, quer como fonte de prazer.

O século XIX foi rico em acontecimentos no que concerne à história dos opióides. Logo no seu início, ocorreram acirradas discussões sobre o *modus operandi* do ópio. O assunto foi revisto por Haller Jr.¹⁹ e, segundo ele, William Collen, em 1808, no *Treatise on the Materia Medica* admite que o ópio suspende o fluxo de mensagens dos nervos para o encéfalo e vice-versa, causando, em consequência, “a abolição de toda a sensibilidade dolorosa e de qualquer outra irritação oriunda de qualquer parte do sistema”. Também observou que, embora o ópio fosse um sedativo, em alguns indivíduos ele poderia exibir um efeito excitante inicial. Outros autores, ao contrário, proclamavam que o ópio atuava como uma droga excitante em todos os casos, aumentando o vigor físico e clareando a mente. Apesar do desconhecimento do mecanismo de ação do ópio, essa droga tornou-se um grande suporte terapêutico da era Vitoriana¹⁹.

Pode-se dizer que o fato mais importante do início do século XIX foi a descoberta da morfina, obtida por Friedrich Sertürner, um alemão, assistente de farmacêutico, que trabalhou no isolamento de princípios ativos do ópio. Sertürner iniciou os seus trabalhos em 1803 e publicou os primeiros resultados em 1806 no *Journal of Pharmacies* quando relatou a descoberta de um ácido que denominou de ácido mecônico^{4,9}. Experimentos em cães, no entanto, revelaram que esse ácido era farmacologicamente inativo¹⁸. Posteriormente, ele identificou uma substância cristalina, insolúvel em água, que denominou *principium somniferum* por se mostrar farmacologicamente ativa, quando administrada em animais. Tratava-se de uma substância orgânica com propriedades alcalinas, identificada como um alcalóide. O próprio Sertürner substituiu essa denominação por *morphium* em homenagem ao Deus grego do sono e, em 1816, apresentou detalhes da investigação química e farmacológica dessa droga⁹. Em um editorial, publicado numa revista francesa que traduziu os trabalhos de Sertürner, Gay Lussac propôs a substituição de *morphium* por morfina, denominação que ficou consagrada¹⁸. Alguns anos depois de ter iniciado as investigações sobre os princípios ativos do ópio, Sertürner resolveu realizar uma auto-experiência com morfina. Baseado nos sintomas que se sucederam, quando sob o efeito dessa droga, escreveu: “Considero meu dever chamar a atenção para os efeitos terríveis dessa nova substância a fim de que uma calamidade possa ser evitada”⁴. Dessa forma, a morfina, primeiro alcalóide extraído do ópio, teve os seus riscos proclamados pelo seu próprio descobridor.

Sabe-se hoje que um quarto do peso do pó de ópio é constituído por pelo menos 25 alcalóides⁵ que foram classificados em dois grupos distintos, por razões de ordem química e farmacológica. O grupo mais importante é representado pelos derivados do fenantreno, que exercem suas ações, primariamente, sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). A morfina, protótipo desse grupo, representa 10% dos alcalóides do ópio. A codeína (metil-morfina) foi isolada por Robiquet, em 1832, e a tebaína (dimetil-morfina) foi isolada por Pelletier e Thibouméry, em 1835. A codeína e a tebaína representam, respectivamente, 0,5% e 0,2% dos alcalóides do ópio^{2,9,20,21}.

Os derivados da benzil-isoquinolina, segundo grupo dos alcalóides do ópio, exercem, basicamente, ação espasmolítica, e têm como principal representante a papaverina que representa 1% dos alcalóides do ópio²⁰. Por volta de 1820, a morfina se tornou comercialmente disponível na Europa e na América do Norte, e a sua popularidade como analgésico cresceu rapidamente⁴.

Depois que foi estabelecida a estrutura química dos derivados naturais do ópio, vários derivados semi-sintéticos foram obtidos por modificações relativamente simples na molécula da morfina e da tebaína. Destacam-se a diidromorfinona (Dilaudid[®]), a acetil-morfina (dionina), a 6-metil-diidromorfinona (Metopon[®]), a l-14-hidroximorfina (oximorfam ou numorfam) e a diacetilmorfina (heroína)². O preparado designado Pantopom[®] contém os alcalóides puros do ópio na proporção relativa em que se encontram no produto natural²¹.

No século XIX foi consolidada a administração de drogas por via subcutânea. No dia 4 de outubro de 1836 foi submetida à Academia de Medicina de Paris uma comunicação de G. V. Lafargue, médico de St. Emilion, na qual ele descreve a inoculação de uma pasta de morfina, sob a epiderme, utilizando uma lanceta de vacinação. Observou uma auréola avermelhada no ponto da inoculação, que aumentou de tamanho, alcançando o diâmetro máximo em torno de uma hora²². Dessa forma, Lafargue descreveu, então sem conhecimento da causa, uma reação histaminóide à morfina. No dia 3 de junho de 1845, o médico irlandês Fancis Rynd foi o primeiro a introduzir morfina por via subcutânea, em estado líquido. Rynd injetou uma solução de acetato de morfina diluída em creozoto, através de um instrumento que ele idealizou. Esse fato ocorreu no Meath Hospital, em Dublin, em uma paciente de 50 anos, portadora de neuralgia do trigêmeo. A injeção foi realizada no trajeto dos nervos temporal, malar e bucal, e, segundo Rynd, o alívio da dor foi praticamente instantâneo²². A primeira administração subcutânea de morfina, utilizando uma agulha oca e uma seringa, foi realizada por Wood, em 1853. Sua intenção foi injetar a substância no trajeto de um nervo para obter efeito local. Contudo, segundo suas próprias palavras, "O efeito do narcótico aplicado dessa maneira não fica confinado ao local da aplicação, mas, através da circulação venosa, a substância chega ao cérebro e produz efeitos remotos"²². Apesar do uso freqüente da morfina subcutânea em Edimburgo, o método era pouco conhecido em Londres, até que Charles Hunter, um jovem cirurgião londrino do St George Hospital, publicou em 1858 "o tratamento por injeção local de narcótico na região afetada". Coube a Hunter concluir que a administração de morfina em ponto distante da área dolorosa promovia um efeito similar ao da injeção em torno dessa área e que o fato se devia à absorção sistêmica da droga²². Graças à comunicação de Béhier à Academia de Medicina de Paris, em 1859, o método de administração subcutânea de morfina se difundiu no continente europeu²².

A crença de que o ópio não acarretava prejuízo individual ou coletivo começou a ruir em 1830, e, em 1860, essa droga se tornou problema médico e social, em função dos dados estatísticos de mortalidade. Segundo esses dados um terço de todos os envenenamentos fatais foram devidos a casos de

sobredose de ópio, quer tomado como fonte de prazer, quer com intenções suicidas⁴. Três poetas famosos, Shelley, Baudelaire e Edgar Allan Poe, eram dependentes de ópio e tentaram suicídio com essa droga. No século XIX, outros personagens ilustres puderam ser incluídos na lista de dependentes, entre os quais os poetas George Grabbe e Francis Thompson, o escritor De Quincey, e o novelista Wilkie Collins¹³. De Quincey, nascido em 1785, segundo seu próprio depoimento, tomou ópio pela primeira vez em 1804, quando estudante do Worcester College, em Oxford, por recomendação de um colega, para a cura de uma dor de dente. Assim ele descreveu suas primeiras sensações:

"Dentro de uma hora, oh céus! Que extraordinária mudança! Que ressurgimento das mais inatingíveis profundezas do espírito! Que revelação do meu mundo interior. O fato de as minhas dores terem desaparecido pareceu-me então uma insignificância. Esse efeito negativo foi consumido no abismo de um prazer divino subitamente revelado. Aqui estava a panacéia para todo e qualquer sofrimento humano; aqui estava o segredo da felicidade."

Em 1821, ele escreveu uma autobiografia intitulada *Confessions of an English Opium Eater* que causou um grande impacto na opinião pública⁴.

A chamada guerra do ópio, ocorrida na primeira metade do século XIX, motivou a conscientização, pelo menos nas classes mais esclarecidas, dos problemas gerados pelo abuso dessa droga⁴. O hábito de fumar ópio foi introduzido na China no século XVII⁵. Contudo, somente na segunda metade do século XVIII a importação do ópio pela China foi expandida, inicialmente pelos portugueses, depois pelos franceses e finalmente pelos ingleses, quando a quantidade importada por esse país foi estimada em 10.000 toneladas, movimentando 20.000.000 de libras esterlinas^{9,13}. Obviamente, o hábito de fumar ópio foi estimulado, de forma inescrupulosa, pelos interessados num comércio tão compensador. Era natural, no entanto, que o Governo Chinês se preocupasse com os efeitos resultantes dessa importação exagerada, fato que culminou com o edito publicado em 1800, que proibia a importação de ópio. Como parte do controle proposto, foi destruído um depósito de ópio pertencente à Companhia das Índias Ocidentais. Esse ato precipitou a "guerra do ópio" entre a Inglaterra e a China, sendo esta última derrotada. Com a celebração do Tratado de Nanquin, Hong-Kong foi cedido à Inglaterra e alguns portos foram abertos ao comércio europeu e norte-americano. Em 1858, ainda como consequência do Tratado de Nanquin, o comércio do ópio foi legalmente admitido⁹.

O incentivo ao uso do ópio na China por parte do Governo Inglês provocou reações na própria Inglaterra, onde foi criada a *Society for the Suppression of Opium Trade*, sob a Presidência do Conde Shaftesbury. Essa sociedade promoveu várias reuniões com o objetivo de protestar contra o incentivo ao perigoso hábito de fumar ópio¹³.

Na segunda metade do século XIX, a disponibilidade da morfina e a possibilidade de administrá-la por via subcutânea condicionou o aumento de sua utilização, até porque admitia-se, na época, que quando administrado por essa via, o alcalóide causava menos inconveniente do que quando ingerido⁴.

Aguerra civil americana criou uma grande oportunidade para o emprego maciço tanto do ópio por via oral quanto da morfina por via subcutânea nos soldados feridos em combate e, como consequência, houve registro de diversos casos de dependência física, gerando um problema social para os Estados Unidos⁶. Os soldados britânicos que lutaram na guerra da Criméia também utilizaram morfina injetável para ajudá-los a suportar as terríveis condições dos campos de batalha. O mesmo sucedeu com os soldados prussianos na guerra de 1870 entre a França e a Alemanha⁴.

Todavia, os conceitos de tolerância, dependência psíquica e física, bem como os de vício, somente no século XX passaram a ser amplamente discutidos. Em tese foram aceitas as seguintes definições²³: tolerância é um estado de responsividade diminuído ao efeito de uma droga, tornando-se necessário, como um corolário, o emprego de doses crescentes para a manutenção do mesmo efeito. Dependência psíquica é o estado no qual uma droga promove uma satisfação capaz de propiciar o uso periódico ou continuado dessa droga, em busca da mesma sensação de prazer. Dependência física é um estado de adaptação que se manifesta pelo aparecimento de transtornos físicos, qualificados como “síndrome de abstinência” quando se interrompe o uso da droga²³. O vício foi definido por um Comitê da Organização Mundial de Saúde como “um estado de intoxicação periódico ou crônico, prejudicial ao indivíduo e à sociedade, produzido pelo uso repetido de uma droga. Tem como características: necessidade absoluta de continuar a utilizar a droga (compulsão) e de obtê-la por qualquer meio e, ainda, tolerância, dependência psíquica e, às vezes, dependência física. Esse Comitê não configurava a obrigatoriedade do último atributo, enquanto o Comitê de Adição a Drogas do Ministério da Saúde do Reino Unido enfatiza a presença obrigatória da dependência física, com o aparecimento da síndrome de abstinência, quando da supressão da droga²⁴. É interessante assinalar que algumas dessas características já haviam sido apontadas por Charles Towns, médico de Nova York, provavelmente o primeiro a descrever o fenômeno de vício⁵.

Na passagem do século XIX para o século XX, deve ser mencionado o “paradoxo da heroína”. Foi proclamado que essa substância podia substituir a morfina, com vantagens, já que aliviava os sintomas da síndrome de abstinência causada pela morfina e, portanto, não devia promover os inconvenientes a ela atribuídos. Essa cegueira persistiu por 12 anos, até ser constatado que a heroína é um dos alcalóides que mais rapidamente promove dependência⁵.

Apesar da decepção causada pela heroína, a procura de opióides que se mostrassem vantajosos em relação à morfina continuou, e, em 1939, surgiu a meperidina, o primeiro opióide inteiramente sintético, iniciando a série de derivados da fenilpiperidina²⁵. Vários outros representantes dessa série foram sintetizados, devendo ser esclarecido que um deles, o difenoxilato, foi desenvolvido como agente para reduzir a hipermotilidade intestinal²⁵. A estrutura da meperidina, droga padrão da série, difere da estrutura da morfina, sendo possível, no entanto, identificar algumas características comuns. O mesmo pode ser dito em relação à metadona, sinte-

tizada na Alemanha durante a segunda Guerra Mundial, e protótipo da série do difenil-heptano²⁵. A série dos morfina-nos e dos benzomorfanos, representados, respectivamente, pelo levorfanol e pela pentazocina, tem estrutura química mais próxima à da morfina²⁵.

Em 1956 foi lançada a dextromoramide, e em 1957 a fenoperidina, analgésicos potentes que estimularam as investigações de Janssen e col. sobre novos derivados da fenilpiperidina²⁶. O fentanil, primeiro desses novos opióides, tornou-se disponível a partir de 1960. Entre 1974 e 1976, foram desenvolvidos os seguintes análogos do fentanil: carfentanil (1974), sufentanil (1974), lofentanil (1975), alfentanil (1976)²⁶. Nos primeiros anos da década de 90, foi disponibilizado para uso clínico o remifentanil, que difere dos demais por ser um éster, o que possibilita a biotransformação por clivagem enzimática, gerando metabólitos inativos²⁷. Todos esses novos derivados da fenilpiperidina são agonistas de receptores μ e destinados, preferentemente, à prática anestesiológica e à analgesia e sedação de pacientes internados em UTI. Todos os efeitos dos opióides, inclusive os adversos, são consequentes a complexas interações entre essas drogas e receptores específicos, identificados ao longo do sistema ascendente de transmissão da dor e do sistema descendente inibitório²⁸.

O conceito de receptores de opióides vinha sendo discutido por pesquisadores há muitos anos, com base na estereoespecificidade, comum às drogas desse grupo farmacológico, e na possibilidade de serem conseguidos antagonistas específicos, mediante pequenas alterações químicas na estrutura do agonista²⁹. Contudo, somente em 1971, Goldstein e col., na Universidade de Stanford, foram pioneiros na tentativa de identificá-los³⁰. Esses autores constataram que a ligação estereoespecífica do levorfanol, em encéfalos de camundongos, representava apenas 2% do total da droga utilizada e limitava-se a certas frações do substrato contendo membranas. Admitiram, em decorrência, que a ligação estereoespecífica deveria corresponder à realizada com receptores opióides³⁰. Em 1973, Snyder e col., Simon e col. e Terenius e col., os dois primeiros, nos Estados Unidos e o terceiro, na Suécia, confirmaram a existência de receptores de opióides, em pesquisas independentes³¹.

Vários tipos e subtipos de receptores foram sugeridos, sendo aceitos por todos os estudiosos do assunto os receptores μ (μ), delta (δ) e kapa (κ)

Os antagonistas de opióides surgiram em 1915, quando foi demonstrado o efeito da N-alilcodeína sobre a depressão respiratória, causada pelo seu congênere. Ganham importância clínica na metade do século XX, ao se buscar um antídoto para a superdose de drogas agonistas e, mais especificamente, para reverter a depressão respiratória gerada por essas drogas. Idealmente, os antagonistas não deveriam exercer qualquer atividade agonista. Contudo, as primeiras substâncias desse grupo utilizadas em clínica, a N-alilmorfina (nalorfina) e o levalorfanol são antagonistas competitivos do receptor μ e agonistas do receptor κ ²⁰. Os primeiros trabalhos clínicos com a nalorfina foram conduzidos por Eckenhoff e col. entre 1951 e 1953^{32,33}. A naloxona e a naltrexona, alil derivados da oximorfona, são considerados antagonistas

puros e interagem com os três tipos de receptores opióides²⁰. Os primeiros trabalhos com a naloxona foram realizados no início da década de 60, inicialmente em animais e logo depois em seres humanos³⁴. O nalmefene é um antagonista puro dos receptores μ surgido mais recentemente, e outras substâncias que antagonizam de forma seletiva os outros receptores de opióides estão sendo desenvolvidas²⁰. Também devem ser mencionados os anti-opioides, substâncias que se fixam aos receptores e exercem efeitos celulares e comportamentais opostos aos dos opióides. Elas são representadas pelo neuropeptídeo FF, a nociceptina e os peptídeos derivados do MIF (fator inibidor de melanócitos)³⁵.

É indubitável que os conhecimentos adquiridos sobre os receptores opióides representaram um grande progresso e induziram à descoberta dos ligantes endógenos, já que era extremamente improvável a presença de receptores sem a existência paralela de substâncias endógenas que a eles se vinculassem. Essas substâncias foram descobertas a partir das pesquisas de Hughes, publicadas em 1975³⁶, nas quais ele isolou, no encéfalo de diversas espécies animais, uma substância com propriedades similares às da morfina. Posteriormente, foi confirmado que os morfínomiméticos endógenos são representados por três famílias de peptídeos, cada uma originada de um gene diferente: as encefalinas, as endorfinas e as dinorfinas^{1,29}. O papel fisiológico dos ligantes endógenos ainda não está inteiramente esclarecido. Eles parecem exercer funções de neuromoduladores, de neurotransmissores e, em alguns casos, de neuro-hormônios²⁸. Um outro progresso a ser contabilizado no século XX foi a possibilidade de administrar opióides por outras vias além da oral, da subcutânea e da muscular. Destacam-se a via espinhal, a transdérmica, as submucosas (nasal e sublingual) e a intra-articular.

A administração de opióides por via espinhal, quer no espaço subaracnóideo quer no espaço peridural, teve suporte nos trabalhos experimentais em ratos, nos quais ficou demonstrado intensa analgesia pela injeção de opióides no espaço subaracnóideo, através de um cateter permanentemente inserido³⁷, e também na identificação de receptores de opióides na substância gelatinosa da medula espinhal, principalmente nas lâminas 1, 2 e 5 de Rexed³⁸. Os primeiros trabalhos relatando resultados favoráveis em pacientes humanos, portadores de dores crônicas, foram publicados em 1979 por Wang e col.³⁹ e por Behar e col.⁴⁰, utilizando, respectivamente, a via subaracnóidea e a via peridural. Rapidamente o emprego dessas vias ganhou aceitação não só para o controle da dor crônica como também para o da dor aguda pós-operatória³⁸.

A via transdérmica é obtida graças a um dispositivo especial no qual o analgésico entra em contato com a pele através de um adesivo com microporos. O principal inconveniente é que quando ocorre depressão respiratória, essa se prolonga por várias horas após a remoção do sistema⁴¹.

A via submucosa, seja por administração nasal seja por administração oral, tem sido utilizada, principalmente, em Pediatria¹⁸. Mais recentemente, a administração intra-articular de opióide como droga única ou associada a um anestésico

local, também vem sendo utilizada com sucesso^{18,42}, tendo como suporte a existência de receptores de opióides, provavelmente do tipo μ e δ , em tecidos inflamados, e que podem ser ativados por ligantes endógenos, em situações experimentais⁴³.

Não pode deixar de ser mencionado o método denominado "analgesia controlada pelo paciente", que foi empregado pela primeira vez, com a administração de opióides, em 1967. Desde então esse método vem sendo utilizado com opióides e misturas de opióides e anestésicos locais por diversas vias¹⁸.

Nestes primeiros anos do terceiro milênio os opióides têm mantido a sua posição como o grupo farmacológico que confere analgesia mais potente. Há, no entanto, algumas indagações:

Essas drogas são igualmente potentes, como analgésicos, para qualquer tipo de doença? Numa revisão recente, Mc Quay constata que esse tópico é controvertido⁴⁴. Há consenso que as dores nociceptivas são sensíveis a opióides. Contudo, em relação às dores de origem neuropáticas, as opiniões são discordantes. De qualquer forma, nesse tipo de dor, fármacos de outros grupos farmacológicos já estão sendo empregados com algum sucesso, e drogas específicas para doenças neuropáticas estão sendo desenvolvidas a partir de bloqueadores dos canais de cálcio⁴⁵.

É possível dissociar o efeito analgésico dos opióides dos efeitos indesejáveis? Deve ser considerado que os opióides com maior potência analgésica são agonistas de receptores μ , cuja ativação é também responsável pela depressão respiratória¹. Os agonistas de receptores κ respondem, também, por depressão respiratória e, em um percentual elevado, por disforias⁴⁴. Seria possível identificar subtipos de um desses receptores que, quando ativados, respondessem unicamente pela analgesia? É uma perspectiva. No momento, a estratégia para limitar os efeitos indesejáveis é a "rotatividade dos opióides", ou seja, o uso alternativo de duas ou mais drogas desse grupo de fármacos^{28,45}.

O vício representa um risco elevado para os pacientes com dores crônicas que recebem opióides por tempo prolongado? Há indícios, levantados pela literatura médica, de que só muito raramente a administração de opióides, em doses adequadas, é responsável pelo fenômeno do vício em pacientes vitimados por dores crônicas^{28,45}. Todavia, se isso ocorrer num paciente canceroso, com expectativa de sobrevida limitada, esse não seria um bom preço a pagar?

No terceiro milênio, os conhecimentos já adquiridos de farmacologia clínica permitem selecionar o opióide a ser administrado, nos casos em que essa droga é indicada, buscando obter o máximo de analgesia com o mínimo de efeitos colaterais. Essa relação custo-benefício se tornará ainda mais efetiva quando as pesquisas que, certamente, devem estar sendo realizadas conduzirem a uma maior identificação de subtipos de receptores, a um maior esclarecimento da interação opióide-receptor e à síntese de novos opióides com ação mais seletiva ou mesmo específica.

Opium and Opioids: A Brief History

Danilo Freire Duarte, TSA, M.D.

INTRODUCTION

Opioid names have been changed along the years. They have been called narcotics, hypnoanalgesics and narcoanalgesics, which are inadequate terms for including other sleep-inducing drugs^{1,2}. They have also been called opiates, initially a generic name and then restricted to natural opium products¹. The term opioid was proposed by Acheson to name drugs with actions similar to morphine, however with different chemical structure³. Nevertheless, the concept of opioid has evolved to include all natural semi-synthetic or synthetic substances reacting with opioid receptors both as agonist or antagonist³.

Opium, first substance of this pharmacological group, is extracted from poppies, popular name of *Papaver somniferum*, one of several species of the Papaveraceae family, characterized by solitary leaves and capsulated fruits. *Papaver somniferum* has probably evolved from a wild Asian species, or from a species called *Papaver setegirum*, which grew around the Mediterranean sea⁴. From all known poppy species, only *Papaver somniferum*, and *Papaver bracteatum* produce opium in significant amounts. The latter however has no commercial significance⁴.

Opium is known since pre-history or at least since very ancient historical eras. Poppy seeds and capsules were found in a Swiss Neolithic village⁴. In any case, the oldest evidence of poppy cultures dates from 5 thousand years and was left by Sumerians. Poppy is described in an ideogram of this people as the "joy plant"⁵.

Opium remnants were found in an Egyptian tomb from the 15th century b.C. Approximately in the same time, there were opium cultures around Thebes, therefore the fact that the Egyptian product was known as "Theban opium", and that one alkaloid discovered centuries later was called Thebain⁴. The Ebers Papyrus (1552 b.C.) describes a blend of substances, among which opium, effectively used to sedate children⁵. This was how the Goddess Isis would sedate her son Horus⁶.

Opium, and possibly its hypnotic properties, was known in old Greece. In archeological excavations in Samos island, mud and ivory broches from the 7th century b.C. representing poppy capsules were found. A broche with the same representation was also found in the real tomb of the city of Mycenae⁷.

It is reported that Demeter, a Greek divinity, knew the sedative and hypnotic properties of opium, so much so that, desperate with the rape of her daughter Persephone, she has taken this substance to sleep and forget her suffering⁸. It is also said that this Goddess has given poppy to Triptolemus, King of Eleusis and her disciple in the art of tilling the ground, to make him sleep⁸. It is very likely that opium was included in the worships of this Greek divinity⁴. Nephenthe, mentioned in the Odyssey as the forgetfulness drug, is interpreted by many

as being opium⁴. However, Theophrastus, Greek philosopher who replaced Aristotle as Lyceum director, has questioned the existence of Nephenthe, attributing its description to Homer's poetic imagination trance. Dioscorides has admitted that it was a blend of poppy juice and Hog's bean. Kriticus and Papadaki have discussed different hypothesis on the nature of Nephenthe and have concluded that it is or contains opium in its composition⁸.

Hippocrates did not attribute magic properties to opium, as it seems to have been true for Asclepiads priests⁴. Considered the father of Medicine, he prescribed "meconium" (probably poppy juice) as purgative, narcotic and to cure leucorrhoea^{4,9}. Pioreschi et al. have used a statistical method developed by the University of Omaha to determine whether ancient physicians would use some drugs as a function of their efficacy of for other reasons, and have concluded that in the days of Hippocrates opium analgesic properties were unknown¹⁰.

Opium is a Greek name and means juice, therefore the Hebrew name *ophion* mentioned in the Talmud⁹. According to some investigators, there is reference to opium in the Bible with the name of *rôsh*⁹. At least in one Portuguese translation of the Bible there is mention to "water of gall" (Jer VIII - 14 and Jer IX - 15)¹¹. Buckland et al.'s Biblical dictionary¹² describes "water of gall" as the product of a plant known as "*somniferum*" which is poppy's Latin name. It is curious that this substance was not used for pleasant purposes. Conversely, it was given by the Lord as punishment for Israel's people apostasy. It is written in Jeremiah (Jer IX-15) "Therefore thus saith the LORD of hosts, the God of Israel; Behold, I will feed them, even this people, with wormwood, and give them water of gall to drink"¹¹.

Theophrastus in the 3rd century b.C., has referred to the latex obtained from poppy capsules as opium and has called meconium the juice obtained by crushing this plant⁴. The Assyrian method of incising poppy capsules to obtain exudates was lost in time until it was rediscovered by Scribonius, physician of the Emperor Claudius, in the year 40 a.C., which has been described in his "Compositiones Medicamentorum"^{4,9}. Approximately 40 years later, Dioscorides has described a poppy syrup which he has called *Dia-kodium*, as has concluded that the plant extract was less active than the juice extracted from the capsule⁹.

The process to obtain opium has not greatly changed along centuries. In general, the description by Cohen⁵, Wryth¹³ and Talmadge¹⁴ is still followed. In summary, the process is started two weeks after leaves have fallen, when seed-containing capsules harden. At sunset, capsules are scarified with shallow incisions to allow latex to flow. It is then thickened due to evaporation in the capsule surface itself resulting in a brown gum which is removed next morning with an iron tool with the shape of a small mason's shovel. This gum is then made into powder.

Opium has been very important for the Roman civilization and represented sleep and death⁴. Agripine, last Emperor Claudius' wife, has added this drug to the wine she offered to Britannicus, her stepson, to allow Nero, her own son, to inherit the throne⁴. Plini, the Elder, has described poppy seed as hypnotic, and Virgil, the Roman poet, has attributed the

same properties to opium both in the Ennead and the Georgics^{4,13}. Celsius, Roman physician born in the first century of the Christian era, would recommend opium for pain relief and has developed several opium-containing formulations¹⁴. By that time, opium was also known as *lacrima papaveris*¹⁴. Galen, in the 2nd century a.C., was an enthusiast of opium virtues, the use of which has become very popular in Rome. During the last years of the Empire, as it had already happened in Greece, poppy was mint in one head of a coin⁸. Galen, who has been the greatest expression of Roman Medicine, realized the risks of the exaggerated use of opium after the case of Emperor Antoninus, his patient, who seems to have been victim of drug abuse¹³. It is almost certain that opium analgesic properties started to be recognized from the Romans on. After the fall of Rome in the 5th century a.C., Western Europe has dived in unquestionable intellectual stagnation, which has remained at least until the 12th Century. However, during this period, more precisely between the 9th and 16th centuries, the Muslim Civilization has flourished and has reactivated the study of several arts and sciences, among them Medicine¹⁵. The knowledge of drugs used by Greeks and Romans was recovered through Dioscorides works⁶. Opium, called *al-yun* by the Arabs⁹, was for Avicenna, a Muslim Medicine exponent, the most powerful of all analgesics, and was indicated to treat diarrhea and eye diseases^{5,15}. This substance was given both orally and rectally to treat ear and articular diseases, especially gout¹⁵.

Opium toxicity was well known by Avicenna¹⁶ who, according to some authors, abused of this substance and may have probably died from opium overdose⁴. *Spongia somnifera*, a blend of opium, mandragora, cicuta and hyoscine to promote inhalational anesthesia for surgical procedures, is referred to by Arab physicians in the 9th century. Afterwards, *spongia somnifera*, has been used in Palermo with the same purpose⁶. During the Golden Period of the Muslim Civilization, Arabs have mastered Indic Ocean trade and have introduced opium in India and then in China, where it was called *o-fu-yung*. For approximately 1000 years, Chinese people have used opium basically to control diarrhea.

It was Paracelsus, a Swiss physician who lived between 1493 and 1541, thus in the dawn of Renaissance, who reintroduced opium for medical use in Western Europe⁶. Paracelsus was such an enthusiast of this drug that would always carry it with him calling it the "immortality stone"⁹. The term laudanum is used in the medical literature of the 17th century to define a drug of proven efficacy and many laudanum were named after famous physicians. There are questions whether Paracelsus' laudanum would contain opium¹⁷.

Sydenham's laudanum, on the other hand, was the major opium-containing formulation, used in England in the 17th century and in the Americas until early 20th century¹⁸. Paracelsus has stated that "Among medicines offered by Almighty God to relieve human suffering none is so universal and effective as opium"⁶. Sydenham's laudanum contained opium, wine, beer, saffron, clove and cinnamon¹⁷. Still in the 17th century, other preparations have appeared between 1702 and 1718, including Dover's Powder, consisting of a

blend of opium, salt, tartar, licorice and feverroot, and Paregoric, from Le Mort, professor of the University of Leyden.

A modified formulation called Paregoric Elixir with opium, honey, camphor, anis and wine was published in the London Pharmacopoeia in 1721⁹. By the same time, another preparation known as Rousseau's laudanum was fashionable in Continental Europe⁹. However, opium adverse effects were becoming increasingly known, worrying Sydenham himself, who was a notorious enthusiast of the drug.

In 1700, Londoner physician John Jones has published a book called *Mysteries of Opium Revealed*, possibly the first opium-specific book. The book called the attention to the risks of excessive use of this drug, admitting that adverse effects could be a consequence of residues not eliminated during preparation⁴. Two other books were written in this Century about opium. George Young has published the *Treatise on Opium*, in 1750, and Samuel Crumpe has published the *Inquiry into the Nature and Properties of Opium*, in 1793⁴. Both mentioned addiction and, more superficially, withdrawal symptoms. None of them, however, has suggested any restriction for opium, both as drug and as source of pleasure.

The 19th century was rich in events concerning the history of opioids. Already in its beginning there have been fierce discussions on opium *modus operandi*. The subject was reviewed by Haller Jr.¹⁹ and, according to him, William Collen in 1808 in the *Treatise on the Materia Medica* admits that opium interrupts message flow from nerves to brain and vice-versa causing the "abolishment of all painful sensitivity and any of other irritation from any part of the system". He has also observed that although opium was sedative, it could have an initial exciting effect in some people. Conversely, other authors have proclaimed that opium would act as exciting drug in all cases, increasing physical vigor and clearing the mind. Although not knowing opium action mechanism, this drug has become major therapeutic support during the Victorian era¹⁹. One may say that the most important fact of early 19th century was the discovery of morphine, obtained by Friedrich Sertürner, a German pharmacist assistant, who has worked in isolating opium active principles. Sertürner has started his work in 1803 and published his first results in 1806 in the *Journal of Pharmacie* where he reported the discovery of an acid called meconic acid^{4,9}. Experiments with dogs, however, have revealed that this acid was pharmacologically inactive¹⁸. Next, he has identified a crystalline water-insoluble substance called *principium somniferum* for being pharmacologically active when administered to animals.

It was an organic substance with alkaline properties, identified as an alkaloid. Sertürner himself has replaced this name by *morphium* after the Greek God of Dreams and, in 1816, he presented details of the chemical and pharmacological investigation of this drug⁹. In an Editorial of a French journal which has translated Sertürner's studies, Gay Lussac has proposed the replacement of the name *morphium* by morphine, which became its permanent name¹⁸. Some years after starting investigating the active principles of opium, Sertürner decided to self-test morphine. Based in his own symptoms he wrote: "I consider my duty to call the attention to the terrible effects of this new substance, so that a calamity

may be prevented”⁴. So morphine, first opium-extracted alkaloid, had its risks proclaimed by its own discoverer.

It is known today that one fourth of opium powder weight contains at least 25 alkaloids⁵ which were classified in two separate groups for chemical and pharmacological reasons. Most important group is represented by phenanthrene-derived substances, which act primarily on the central nervous system (CNS). Morphine, prototype of this group, represents 10% of opium alkaloids. Codeine (methyl-morphine) was isolated by Robiquet in 1832, and tebaine (dimethyl-morphine) was isolated by Pelletier and Thibouméry, in 1835. Codeine and tebaine represent, respectively, 0.5% and 0.2% of opium alkaloids^{2,9,20,21}. Benzyl-isoquinoline derived substances, second opium alkaloid group, have primarily spasmolytic action and its major representative is papaverine, with 1% of opium alkaloids²⁰. Morphine has become commercially available in Europe and North America around 1820, and its popularity as analgesic agent has rapidly grown⁴.

After natural opium-derived substances had their chemical structure determined, several semi-synthetic products were obtained with relatively simple changes in morphine and tebaine molecules, among them dihydromorphinone (Dilaudid®), acetyl-morphine (dionine), 6-methyl-dihydromorphinone (Metopon®), l-14-hydroxymorphinone (oximorfam or numorfam) and diacetylmorphine (heroin)². Pantopom® has pure opium alkaloids in the relative ratio they are found in the natural product²¹.

Subcutaneous drug administration was consolidated in the 19th century. In October 4, 1836, a communication by G. V. Lafargue, a St. Emilion physician, was submitted to the Academy of Medicine of Paris, in which he describes the inoculation of morphine paste under the skin using a vaccination lancet. He has observed a reddish aureole at inoculation site, which has increased in size, reaching its largest diameter in approximately one hour²². This way, Lafargue has described a histaminoid reaction to morphine without knowing the cause.

In June 3, 1845, Irish physician Francis Rynd was the first to administer subcutaneous liquid morphine. Rynd has injected morphine acetate solution diluted in creosote through a tool developed by him. This was performed in the Meath Hospital, Dublin, in a 50-year old female patient with trigeminal neuralgia. Drug was injected in temporal, malar and buccal nerves pathway and, according to Rynd, pain relief was virtually instantaneous²².

First subcutaneous morphine administration with hollow needle and a syringe was performed by Wood in 1853. His intention was to inject the substance in a nervous pathway to obtain local effect. However, according to his own words, “the effect of the narcotic applied this way is not confined to application site; the substance reaches the brain through venous circulation and produces distant effects”²². Although the frequent use of subcutaneous morphine in Edinburgh, the method was poorly understood in London until Charles Hunter, young Londoner surgeon of the St. George Hospital, published in 1858 the “treatment by local narcotic injection in the affected region”.

It was up to Hunter to conclude that morphine administration away from the painful region would promote a similar effect to injection around this area, and that the fact was due to systemic drug absorption²². Thanks to Béhier’s communication to the Academy of Medicine of Paris, in 1859, subcutaneous morphine administration was spread throughout Europe²².

The belief that opium would not cause individual or collective damage started to tumble in 1830, and in 1860 this drug has become a medical and social problem as a function of mortality data. According to these data, one third of all lethal poisonings were due to opium overdose, taken both as a source of pleasure and with suicide intentions⁴.

Three famous poets, Shelley, Baudelaire and Edgar Allan Poe were opium addicted and have attempted suicide with this drug. In the 19th century, more notorious people were included in this list of dependents, among poets George Crabbe and Francis Thompson, writer De Quincey and novelist Wilkie Collins¹³. According to his own statement, Quincey, born in 1785, has taken opium for the first time in 1804 when studying in the Worcester College, Oxford, by recommendation of a colleague for tooth pain relief. This is how he described his first sensations:

“... within one hour, oh, Lord! What an extraordinary change! What a resurrection from the most unreachable depths of spirit! What a revelation of my inner world. The disappearance of my pains seemed insignificant. This negative effect was consumed in the abyss of a divine and suddenly revealed pleasure. Here was the panacea for each and any human suffering; here was the secret to happiness”.

In 1821 he wrote his autobiography called *Confessions of an English Opium Eater*, which had great impact on public opinion⁴.

The so-called opium war, in the early 19th century, has motivated the awareness, at least of more educated classes, of the problems generated by opium abuse⁴. The habit of smoking opium was introduced in China in the 17th century⁵. However, opium imports from China were expanded only in the second half of the 18th century, first by the Portuguese, then by the French and finally by the British, when the volume imported by this country was estimated in 10 thousand tons and 20 million pounds^{9,13}. Of course, those interested in such a profitable business have unscrupulously encouraged the habit of smoking opium.

It was natural, however, that the Chinese government would be concerned with the effects of this exaggerated import, and in 1800, an edit was published banning opium imports. As part of the proposed control, an opium warehouse belonging to the Western Indias Company was destroyed. This act has triggered the “opium war” between England and China being the latter defeated. With the signature of the Treaty of Nanking, Hong-Kong was assigned to England and some ports were opened to European and North American trade. In 1858, still as a consequence of the Treaty of Nanking, opium trade was legally admitted⁹.

The incentive to opium use in China on part of the British government has brought about reactions in England itself, where the *Society for the Suppression of Opium Trade* was founded and chaired by Count Shaftesbury. This society has held sev-

eral meetings aiming and protesting against the incentive to the hazardous habit of smoking opium¹³.

In the second half of the 19th century, morphine availability and the possibility of subcutaneous administration have led to its increased use even because by that time it was admitted that when subcutaneously administered, the alkaloid would cause less inconvenient than when it was ingested⁴.

The American Civil War has created major opportunity for the massive use both of oral opium and subcutaneous morphine in soldiers wounded in combat and, as a consequence, there were records of several cases of physical dependence generating a social problem for the US⁶. British soldiers fighting the Crimea war have also used morphine injections to help them stand the terrible battlefield conditions. The same was true with Prussian soldiers during the 1870 war between France and Germany⁴.

However, concepts of tolerance, psychic and physical dependence, as well as of addiction, were only widely discussed in the 20th century. In theory the following definitions were accepted²³: tolerance is decreased responsiveness to the effect of a drug, requiring as a corollary the use of increased doses to maintain the same effect. Psychic dependence is a state in which the drug promotes satisfaction enough to promote the periodic or continuing use of this drug in search for the same pleasant feeling. Physical dependence is an adaptation state manifested by the presence of physical disorders, qualified as "withdrawal syndrome" when the drug is discontinued²³. Addiction was defined by a World Health Organization Committee as "a state of periodic or chronic intoxication, noxious to individuals and society, produced by the repeated use of a drug.

Its characteristics are: absolute need to continue to use the drug (compulsion) and to obtain it at any means, and also tolerance, psychic dependence and sometimes physical dependence. This Committee does not consider the latter attribute mandatory, but the Committee of Drug Addiction, Ministry of Health, United Kingdom, emphasizes the mandatory presence of physical dependence, with the development of withdrawal syndrome when the drug is discontinued²⁴. It is interesting to note that Charles Towns, a New York physician, and probably the first to describe the addiction phenomenon had already pointed some of these characteristics⁵.

The "heroin paradox" in the turn of the 20th century should be mentioned. It was claimed that this drug could replace morphine with advantages since it relieved morphine withdrawal symptoms, and so should not promote the inconveniences attributed to it. This blindness has remained for 12 years, when it was proven that heroin is one of the alkaloids most rapidly leading to dependence⁵.

Notwithstanding the deception caused by heroin, the search for opioids better than morphine has continued and in 1939 meperidine, the first totally synthetic opioid, was introduced, starting a series of phenylpiperidine-derived drugs²⁵. Several other representatives of this series were synthesized and one of them, diphenoxilate, was developed to decrease intestinal hypermobility²⁵.

The structure of meperidine, standard drug of the series, is different from morphine's, being however possible to identify

some common features. The same is true for methadone, synthesized in Germany during World War II, and prototype of the diphenyl-heptane series²⁵. The series of morphinanes and benzomorphanes, represented by levorfanol and petazocine, respectively, have chemical structures closer to morphine²⁵.

Dextromoramide was introduced in 1956 and phenoperidine in 1957, which were potent analgesics encouraging Janssen et al. investigations on new phenylpiperidine products²⁶. Fentanyl, the first of these new opioids, was available as from 1960. Between 1974 and 1976, the following fentanyl analogs were developed: carfentanil (1974), sufentanil (1974), lofentanil (1975), and alfentanil (1976)²⁶. In the early 90s, remifentanil was made available for clinical use. It is different from the others because it is an ester allowing biotransformation by enzymatic cleavage and generating inactive metabolites²⁷. All these new phenylpiperidine products are μ receptor agonists preferably aimed at anesthesia, analgesia and sedation of ICU patients.

All opioid effects, including adverse effects, are consequence of complex interactions of these drugs with specific receptors identified along ascending pain transmission system and descending inhibitory system²⁸.

The concept of opioid receptors was for a long time being discussed by investigators based on the stereospecificity, common to drugs of this pharmacological group, and on the possibility of obtaining specific antagonists by means of minor chemical changes in the agonist structure²⁹. However, only in 1971 Goldstein et al. from the Stanford University were the pioneers in the attempt to identify them³⁰. These authors have observed that levorfanol stereospecific binding in the brain of rats would represent only 2% of total drug used and was limited to certain fractions of membrane-containing substrate. As a consequence, they have admitted that stereospecific binding should correspond to that obtained with opioid receptors³⁰. In 1973, Snyder et al., Simon et al. and Terenius et al., the two formers from the USA and the latter from Sweden, have confirmed the existence of opioid receptors through independent studies³¹.

Several receptor types and subtypes were suggested being μ (μ), δ (δ) and κ (κ) receptors accepted by all investigators of the subject.

Opioid antagonists appeared in 1915 when the effect of N-allylcodeine on respiratory depression caused by its congener drugs was shown, and have gained clinical importance in mid 20th century, when an antidote was being searched for agonist drugs overdose and more specifically to revert respiratory depression caused by these drugs. Ideally, antagonists should not present any agonist activity.

However, the first clinically used substances of this group, N-allylmorphine (nalorphine) and levalorfam, are competitive μ receptor antagonists and κ receptor agonists²⁰. Early clinical studies with nalorphine were conducted by Eckenhoff et al. between 1951 and 1953^{32,33}. Naloxone and naltrexone, oximorphine-derived allyl, are considered pure antagonists and interact with three types of opioid receptors²⁰. First naloxone studies were conducted in the early 60s, initially in animals and soon after in humans³⁴. Nalmephe is a more

recent pure μ receptors antagonist, and other substances selectively antagonizing other opioid receptors are being developed²⁰. One should also mention anti-opioids, substances that bind to receptors and have cellular and behavioral effects opposed to opioids. They are represented by neuropeptide FF, nociceptine and peptides derived from MIF (melanocytes inhibitor factor)³⁵.

There is no question that opioid receptors understanding represented a major step forward and induced the discovery of endogenous binders, since it was already extremely unlikely the presence of receptors without the parallel existence of endogenous substances bound to them. These substances were developed as from Hughes' investigations published in 1975³⁶, where he has isolated a substance with properties similar to morphine from the brain of different animal species.

Afterward, it was confirmed that endogenous morphinemimetics are represented by three families of peptides, each one originated from a different gene: enkephalins, endorphins and dinorphines^{1,29}. The physiologic role of endogenous binders is still not fully explained. They seem to have neuromediators, neurotransmitters and, in some cases, neuro-hormone functions²⁸.

Another 20th century breakthrough was the possibility of administering opioids by other approaches in addition to oral, subcutaneous and muscular, such as spinal, transdermal, submucosal (nasal and sublingual) and intra-articular approaches.

Spinal opioid administration, both in the subarachnoid and the epidural space was supported by experimental studies with rats, which have presented massive analgesia after subarachnoid injection through a resident catheter³⁷, and also by the identification of opioid receptors in the spinal cord dorsal horn, especially in Rexed laminae 1, 2 and 5³⁸. First studies reporting positive results in humans with chronic pain were published in 1979 by Wang et al.³⁹ and Behar et al.⁴⁰ using subarachnoid and epidural approaches, respectively, which were rapidly accepted not only to control chronic pain but also to relieve postoperative acute pain³⁸.

Transdermal administration is obtained with a special device by which the analgesic gets in contact with the skin through an adhesive with micropores. Major inconvenient is that when there is respiratory depression, it lasts for several hours after the removal of the device⁴¹.

Submucosal administration, both nasally and orally, has been primarily used in Pediatrics¹⁸. More recently, intra-articular opioid administration as single drug or associated to local anesthetics has also been successfully used^{18,42}, supported by the existence of opioid receptors, probably μ and δ , in inflamed tissues, which may be activated by endogenous binders in experimental situations⁴³.

Patient-controlled analgesia, which was used for the first time with opioids in 1967, should also be mentioned. Since then, this method has been used with opioids and associations of opioids and local anesthetics by different approaches¹⁸.

During these early years of the third millennium, opioids have maintained their position as the pharmacological group in-

ducing most potent analgesia. There are, however, some questions: Are these drugs equally potent for any disease? In a recent review, Mc Quay observes that this is a controversial subject⁴⁴. There is consensus that nociceptive pain is sensitive to opioids. However, there is disagreement for neuropathic pain. Anyway, other drugs from other pharmacological groups are being successfully used for this type of pain, and others are being developed as from calcium channel blockers⁴⁵. Is it feasible to dissociate opioid analgesic effect from undesirable effects? It should be considered that most potent opioids are μ receptor agonists, the activation of which is also responsible for respiratory depression¹. κ receptor agonists also respond for respiratory depression and a high percentage of dysphorias⁴⁴. Would it be possible to identify subtypes of one of these receptors which, when activated, could solely respond for analgesia? This is a perspective. Currently, the strategy to limit undesirable effects is "opioids rotation", that is the alternative use of two or more opioids^{28,45}. Is addiction a high risk for chronic pain patients receiving opioids for long periods? There are clues in the medical literature that adequate opioid doses are only very seldom responsible for addiction in chronic pain patients^{28,45}. However, if this happens to a cancer patient with limited survival, wouldn't it be a good price to pay?

Clinical pharmacology knowledge already acquired in the third millennium allows for opioid selection when this drug is indicated, to obtain maximum analgesia with minimum side effects. Cost/benefit ratio will become even more effective when investigations, which are certainly in progress, lead to better identification of receptor subtypes and to better understanding of opioid-receptor interaction, in addition to the synthesis of new opioids with more selective or even specific action.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

1. Gozzani JL - Opióides e antagonistas. *Rev Bras Anesthesiol*, 1994;44:65-73.
2. Corbett CE - Hipnoanalgésicos, em: Charles E Corbett, Elementos de Farmacodinâmica, 2ª Ed, São Paulo, Livraria Editora Artes Médicas, 1966;217-234.
3. Martin WR - Pharmacology of opioids. *Pharmacol Ver*, 1983;35:283-303.
4. Booth M - Opium - a History, New York, St Martin's Griffin, 1998.
5. Cohen MM - The history of opium and opiates. *Tex Med*, 1969;65:76-85.
6. Baraka A - Historical aspects of opium. *Middle East J Anesthesiol*, 2000;15:423-436.
7. Kritikos PG - The history of opium in antiquity. *J Am Pharm Assoc*, 1968;8:446-447.
8. Kritikos PG, Papadaki SP - The history of poppy and opium and their expansion in antiquity in the Eastern Mediterranean Area. *Bull. Narcotics*, 1967;19:5-10.
9. Macht DI - The history of opium and some of its preparation and alkaloids. *JAMA*, 1915;64:477-461.
10. Pioreschi P, Heaney RP, Brehm F - A quantitative assessment of ancient therapeutics: poppy and pain in Hippocratic Corpus. *Med Hypotheses*, 1998;51:325-331.
11. Bíblia Sagrada, São Paulo, Edições Paulinas, 1953.

12. Buckland AR, Williams L - Dicionário Bíblico Universal, 1ª Ed, Lisboa, Livraria Evangélica, 1929;261.
13. Wright DA - The history of opium. *Med Biol Illus*, 1968;18:62-70.
14. Tallmadge CK - Some anesthetics of antiquity. *J Hist Med Allied Sci*, 1946;1:515-520.
15. Al-Mazroa AA, Abdel Halim RE - Anesthesia 1000 years ago, Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series, 1989;134:46-47.
16. Amaral JLG - Anestesiologia: a evolução de uma especialidade. Compacta, 1995;1:3-15.
17. Sigerist HE - Laudanum in the Works of Paracelsus. *Bull Hist Med*, 1941;9:530-544.
18. Hamilton GR, Baskett TF - In the arms of Morpheus the development of morphine for postoperative pain relief. *Can J Anaesth*, 2000;47:367-374.
19. Haller Jr JS - Opium usage in nineteenth century therapeutics. *Bull N Y Acad Med*, 1989;65:591-607.
20. Gutstein HB, Akil H - Opioid Analgesics, em: Hardman JG, Limbird LL - Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed, New York, Mc Graw-Hill. 2001;569-619.
21. Rocha e Silva M - Fundamentos da Farmacologia e suas Aplicações em Terapêutica 2ª Ed, São Paulo, Edart, 1969;2:95-115.
22. Howard-Jones N - A critical study and the origins and early development of hypodermic medication. *J Hist Med Allied Sci*, 1947;2:201-249.
23. Basile AC, Sertie JAA, DeLucia R - Farmacodependência, em: DLucia R, Valle LBS, Oliveira Filho RM et al - Farmacologia Integrada, SP, Livraria Ateneu Editora, 1991;2:157-170.
24. Seevers MH - Medical perspectives on habituation and addiction. *JAMA*, 1962;181:92-98.
25. Murphree HB - Analgésicos Narcóticos: Analgésicos Sintéticos, em: DiPalma JR, Drill-Farmacologia Médica, México, La Prensa Médica Mexicana, 1969;291-299.
26. Janssen PA - Potent new analgesics tailor-made for different purposes. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1982;26:262-268.
27. Nora FS, Fortis EAF - Remifentanil: porque precisamos de outros opióides? *Rev Bras Anesthesiol*, 2001;51:146-159.
28. Inturrisi CE - Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain*, 2002;18:(Suppl4):S3-S13.
29. Simon EJ, Hiller JM, Edelman I - Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (3H)Etorphine to rat-brain homogenate. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1973;70:1947-1949.
30. Goldstein A, Lowney LI, Pal BK - Steriospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1971;68:1742-1747.
31. Finck AD - Opioid receptor and endorphins: significance for Anesthesiology, *Refresher Courses in Anesthesiology*, 1979;7:103-114.
32. Eckenhoff JE, Elder JD, King BD - The effect of N-allyl normorphine in treatment of opiate overdose, *Am J Med Sci*, 1951;222:115.
33. Eckenhoff JE, Hoffman GL, Dripps RD - N-allylmorphine: an antagonist to the opiates. *Anesthesiology*, 1952;13:242-251.
34. Foldes FF, Lunn JN, Moore J et al - N-Allylnoroxymorphone: a new potent narcotic antagonist, *Am J Med Sci*, 1963;245:23-30.
35. Muller A, Koch B, René F et al - Mécanismes de la tolérance et de la dépendance aux opiodes. *Ann Fr Anesth Réanim*, 1999;18:866-895.
36. Hughes J - Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine. *Brain Res*, 1975;88:395-308.
37. Yaksh TL, Rudy TA - Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science*, 1976;192:1357-1358.
38. Bromage PR - Intraspinal narcotics: state of the art. *Refresher Courses in Anesthesiology*, 1982;10:27-36.
39. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE - Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology*, 1979;50:149-151.
40. Behar M, Magora F, Olshwang D et al - Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet*, 1979;1:527-529.
41. Nociti JR - Opiáceos: benefícios e riscos na Anestesiologia, na dor e nos cuidados intensivos. *Rev Bras Anesthesiol*, 1993;43:277-282.
42. Lopes MB, Sousa LR, Porsani DF et al - Associação bupivacaína e morfina intra-articular para analgesia pós-operatória em cirurgia artroscópica de joelho. *Rev Bras Anesthesiol*, 1999;49:165-168.
43. Stein C, Gramsch C, Herz A - Intrinsic mechanism of antinociception in inflammation: local opioid receptors and beta-endorphin. *J Neurosci*, 1990;10:1292-1298.
44. Mc Quay HJ - Opioid use in chronic pain, *Acta Anaesthesiol Scand*, 1977;17:(Suppl):175-183.
45. Holdcroft A, Power I - Recent developments: management of pain. *BMJ*, 2003;326:635-637.

RESUMEN

Duarte DF - Una Historia Breve del Opio y de los Opioides

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: Desde tiempos inmemoriales, el opio y sus derivados, junto con ejerceren ponderable influencia sobre el comportamiento de los seres humanos, han sido empleados como sedante y como analgésico. Desde el siglo XIX, con el aislamiento de los alcaloides del opio y las facilidades para el empleo de esas substancias por vía parenteral, hubo aumento del interés por el uso criterioso de los opioides en la área médica y del análisis de las consecuencias sociales de su uso abusivo. Se justifica, por lo expuesto, una revisión histórica del opio y de sus derivados.

CONTEXTO: La evolución de los conocimientos sobre el opio, producto natural extraído del *Papaver somniferum*, y sobre los opioides, substancias naturales, semi-sintéticas y sintéticas extraídas del opio, bien como las principales referencias a esas substancias desde la Antigüedad fueron evaluadas. Fue enfatizado el progreso logrado desde los trabajos de Setürner que resultaron en el aislamiento de la morfina. Las averiguaciones acarreadas por otros autores en la busca de substancias sintéticas que presentasen ventajas sobre los productos naturales fueron mencionadas. La importancia del hallazgo de los receptores opioides y de sus ligantes endógenos fue subrayada.

CONCLUSIONES: En el amanecer del tercer milenio, a despecho de las pesquisas realizadas con drogas analgésicas de otros grupos farmacológicos, los opioides continúan siendo los analgésicos más potentes, aunque su eficacia sea contestada en ciertos tipos de dolor. Los actuales conocimientos de Farmacología Clínica permiten seleccionar el opioide a ser administrado, considerando la enfermedad y las condiciones del paciente, en la busca de la mejor relación costo-beneficio.