

O Papel dos Antagonistas Periféricos dos Opióides no Tratamento da Dor e nos Cuidados Perioperatórios*

*The Role of Peripheral Opiate Antagonists in Pain Medicine and Perioperative Care**

Pedro Paulo Tanaka, TSA¹, Jonathan Moss²

RESUMO

Tanaka PP, Moss J — O Papel dos Antagonistas Periféricos dos Opióides no Tratamento da Dor e nos Cuidados Perioperatórios.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Estudos clínicos e pré-clínicos sobre os antagonistas periféricos dos opióides aumentaram nosso conhecimento sobre os efeitos dos opióides exógenos e endógenos.

CONTEÚDO: Este artigo faz uma revisão dos estudos clínicos e pré-clínicos sobre a disfunção intestinal secundária ao uso de opióides.

CONCLUSÕES: Se forem aprovados, esses fármacos podem representar soluções importantes para os problemas encontrados na prática médica com relação ao tratamento da dor.

Unitermos: ANALGÉSICOS, Opióides: antagonistas; COMPLICAÇÕES: constipação

SUMMARY

Tanaka PP, Moss J — The Role of Peripheral Opiate Antagonists in Pain Medicine and Perioperative Care.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Pre-clinical and clinical trials of peripheral opiate antagonists have shed new light on the effects of exogenous and endogenous opioids.

CONTENTS: This article review preclinical studies and clinical opioid bowel dysfunction trials.

CONCLUSIONS: If approved these drugs may offer potential solutions to important clinical problems in pain management.

Key Words: ANALGESICS, Opioids: antagonists; COMPLICATIONS: constipation.

INTRODUÇÃO

Os opióides são utilizados há mais de 4.000 anos e têm sido foco de inúmeros estudos desde a cristalização da morfina por Sertuner em 1805. Aprendeu-se muito com relação ao mecanismo de ação dos opióides, receptores opióides (μ , κ , δ e nociceptina) foram identificados e clonados e sua distribuição no sistema nervoso central e trato gastrintestinal (GI) foi descrita^{1,2}. A despeito do conhecimento sobre biologia dos opióides e da dor surgiram poucas abordagens novas sobre os cuidados dos pacientes. Apesar de os opióides agonistas μ serem eficazes no perioperatório e no tratamento da dor, seus efeitos colaterais continuam sendo fonte de preocupação e limitam, com frequência, seu uso (Tabela I). Os opióides permanecem sendo a base fundamental no tratamento da dor e nos cuidados no período perioperatório, apesar das tentativas de desenvolvimento de alternativas para os tratamentos analgésicos.

Tabela I – Alguns Efeitos Colaterais dos Opióides

Depressão respiratória
Prurido
Náuseas e vômitos
Constipação
Retenção urinária
Rigidez da parede torácica
Supressão da tosse
Constricção pupilar
Constricção dos esfíncteres GI/GU
Disforia
Depressão da resposta de estresse
Efeitos cardiovasculares
Supressão imunológica

*Recebido do (Received from) CET/SBA do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR

1. Visiting Associate Professor (Anestesia) Stanford School of Medicine; Professor Adjunto da Disciplina de Anestesiologia da UFPR; Co-Responsável do CET/SBA do Hospital de Clínicas da UFPR

2. Professor e Vice Chairman for Research Dept of Anesthesia and Critical Care Professor of the College; Chair, Institutional Review Board, University of Chicago

Apresentado (Submitted) em 20 de setembro de 2007
Aceito (Accepted) para publicação em 2 de junho de 2008

Endereço para correspondência (Correspondence to):
Dr. Pedro Paulo Tanaka
435 Sheridan Avenue Apt 306
Palo Alto – CA 94306
Estados Unidos

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2008

O prurido é ocorrência comum, sobretudo quando opióides são usados por via parenteral e no neuroeixo. Seu efeito antitussígeno pode ser terapêutico, mas também pode ser problemático no período perioperatório. O desenvolvimento de retenção urinária, náuseas e vômitos, redução do esvaziamento gástrico e constipação costumam limitar o uso desses fármacos ³⁻⁶.

Entre os efeitos colaterais dos opióides, os mais importantes clinicamente afetam o trato gastrointestinal (GI). A constipação ocorre em mais da metade dos pacientes que recebem opióides para tratamento paliativo ⁷, sendo quase sempre refratária ao uso de laxativos, o que pode limitar o controle eficaz da dor ^{6,8}. Além do mais, os pacientes não desenvolvem tolerância à constipação causada pelos opióides ⁹.

Esses agentes também são extensamente utilizados no perioperatório. Além dos opióides administrados no intra-operatório e pós-operatório para o alívio da dor, grande quantidade de evidências sugere que os opióides endógenos, cuja liberação é desencadeada pela dor e manipulação intestinal, podem desempenhar papel significativo na patogenia da disfunção intestinal perioperatória. Os opióides podem exacerbar essa disfunção.

O desenvolvimento de dois antagonistas periféricos dos opióides — metilnaltrexona (MNTX) e alvimopan — permitiu que cientistas e médicos fizessem a diferenciação entre os efeitos colaterais periféricos e centrais dos opióides e explorassem seus potenciais usos clínicos. O objetivo deste trabalho foi fazer revisão sobre como os antagonistas periféricos dos opióides têm sido utilizados, focalizando seu papel no tratamento da dor e cuidados perioperatórios, com ênfase especial aos seus efeitos no intestino.

Farmacoterapia para os Efeitos Colaterais dos Opióides

Foi proposto que os receptores opióides μ modulam os efeitos analgésicos e GI ¹⁰ e que os opióides endógenos ^{2,11} podem influenciar diretamente na motilidade GI. Foram feitas diversas tentativas para se utilizar antagonistas terciários dos opióides para reverter seus efeitos GI. As tentativas iniciais de separar os efeitos analgésicos dos efeitos colate-

rais centraram-se no uso de doses baixas de compostos terciários, como a naloxona. A naloxona parecia ser ótima candidata para reverter a constipação induzida pelos opióides porque apenas 2% desse composto são absorvidos para a circulação em decorrência do metabolismo de primeira passagem. Em diversos estudos de pequeno porte, a naloxona e antagonistas terciários semelhantes dos opióides revertem a constipação causada por eles. Entretanto, como os antagonistas terciários dos opióides atravessam a barreira hematoencefálica, o seu uso é acompanhado do surgimento de dor atribuída à incapacidade de se escolher a dose exata. Porém, estudo recente em crianças demonstrou que doses baixas de naloxona foram capazes de reduzir alguns dos efeitos colaterais dos opióides ¹⁶.

CONSTIPAÇÃO INDUZIDA PELOS OPIÓIDES

O professor Leon Goldberg argumentou que uma molécula carregada com as propriedades dos antagonistas dos opióides não passaria pela barreira hematoencefálica, preservando, assim, a analgesia central produzida por esses fármacos (Figura 1). Ele desenvolveu a metilnaltrexona para reverter a constipação produzida pelos opióides.

Sabe-se há muito tempo que a morfina e outros opióides diminuem a função GI normal ². Entretanto, sem os antagonistas periféricos dos opióides não era possível saber se os efeitos GI dos opióides eram centrais ou periféricos. No íleo isolado de porquinho-da-índia e em preparações de faixas musculares, a metilnaltrexona reverteu a inibição da contração induzida pelos opióides, indicando sua ação GI direta (Figura 2) ¹⁷. A metilnaltrexona apresentou efeitos semelhantes à naloxona na inibição induzida pela morfina, apesar de ser muito menos potente. É interessante o fato de que, em preparações de intestino humano, a metilnaltrexona aumentou a força da contração muscular em cerca de 30% ¹⁷, sugerindo papel importante dos opióides endógenos na atividade do tecido GI.

Estudo prévio em voluntários normais demonstrou que a MNTX, por via venosa, preveniu a redução da motilidade GI

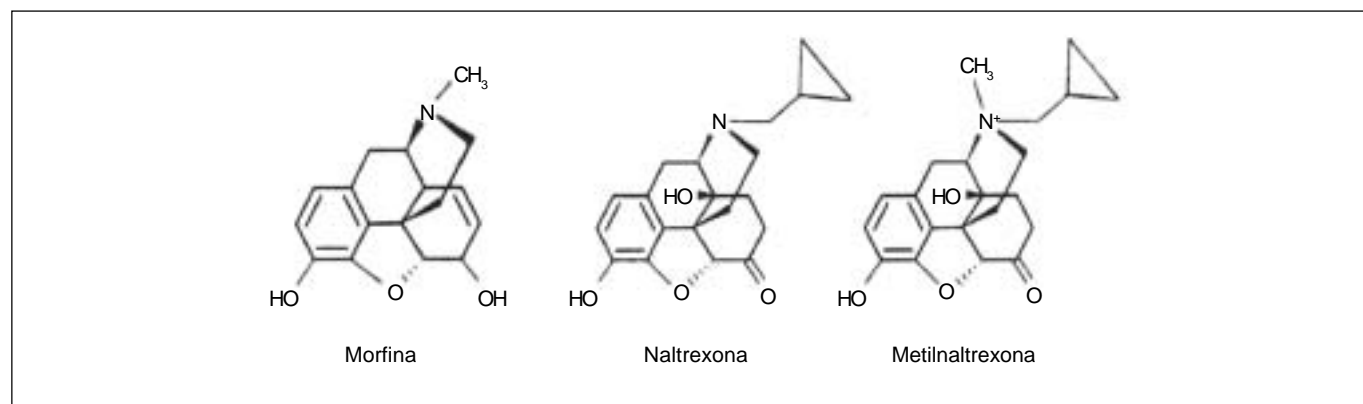


Figura 1 – Molécula de Metilnaltrexona (MNTX).

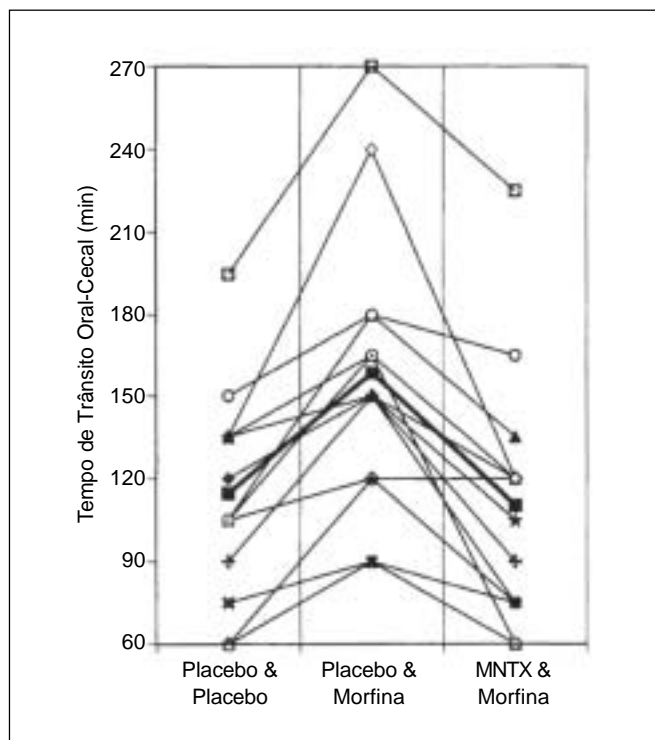


Figura 2 – Reversão do Retardo do Trânsito Oral-Cecal Induzido pela Morfina após a Administração por Via Venosa de Dose Única de Metilnaltrexona ($0,4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) em Voluntários Saudáveis. As linhas representam respostas individuais; a linha mais grossa representa a média. MNTX = metilnaltrexona (reproduzido com permissão de Clin Pharmacol Ther).

induzida pelos opióides sem afetar seus efeitos analgésicos (Figuras 2 e 3)¹⁸. O tempo do trânsito oral-cecal e os escores de intensidade de dor (com teste de pressão ao frio) foram avaliados em um estudo duplamente encoberto e aleatório, no qual 12 voluntários receberam placebo, placebo mais $0,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de morfina ou $0,45 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de MNTX mais $0,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de morfina. Durante o período placebo-morfina, o tempo de trânsito oral-cecal aumentou muito em comparação com os valores basais, de $140,6 \pm 31,1$ minutos a $163,3 \pm 39,8$ minutos. Durante o período placebo-morfina-MNTX, o tempo do trânsito oral-cecal não demonstrou alteração significativa nos 12 voluntários ($106,3 \pm 39,8$ minutos). A administração de morfina reduziu de forma acentuada a intensidade da dor, com ou sem a administração concomitante de MNTX, indicando que esse fármaco não causa antagonismo da atividade central da morfina que induz analgesia (Figura 3). Esse estudo representou o primeiro estudo em humanos que separou os efeitos centrais dos opióides de seus efeitos entéricos periféricos.

Em estudo subsequente com 14 voluntários¹⁹, três doses únicas crescentes de MNTX ($0,64$, $6,4$ e $19,2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) foram administradas para avaliar se a administração oral da MNTX seria eficaz. Os indivíduos receberam morfina por via venosa ($0,05 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) associada ao placebo ou MNTX por via

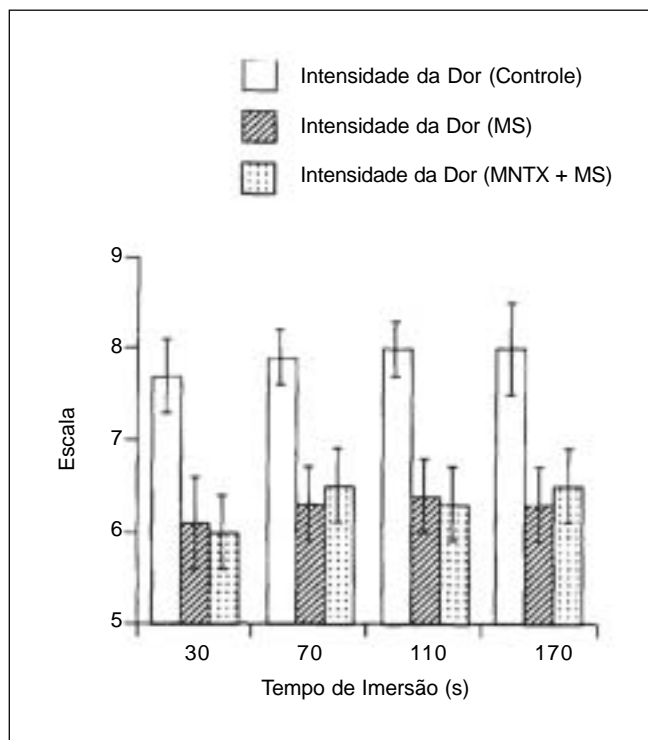


Figura 3 – Preservação da Analgesia Induzida pela Morfina após a Administração por Via Venosa de Dose Única de Metilnaltrexona (MNTX). MS = morfina (reproduzido com permissão de Clin Pharmacol Ther).

oral ($19,2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$). A MNTX por via oral preveniu o retardo do trânsito oral-cecal observado quando a morfina era administrada isoladamente (Figura 4). A morfina aumentou o tempo de trânsito oral-cecal do valor basal de $114,6 \pm 37,0$ minutos para $158,6 \pm 50,2$ minutos ($p < 0,001$). A MNTX preveniu o retardo do trânsito intestinal em 13 dos 14 voluntários (tempo do trânsito intestinal de $110,4 \pm 45,0$ minutos; não-significativo com relação aos valores basais; $p < 0,005$ vs. apenas a morfina). A inibição do efeito GI induzido pela morfina obtida pela administração oral de MNTX era dependente da dose. Não houve correlação entre as alterações no trânsito intestinal e as concentrações plasmáticas de MNTX durante um período de três horas. Isso sugere que os efeitos foram, predominantemente, decorrentes da ação local do composto.

Também se realizaram estudos preliminares com formulação da MNTX com revestimento entérico que previne sua absorção gástrica, liberando o fármaco apenas nos intestinos delgado e grosso²⁰. A MNTX com revestimento entérico preveniu por completo os efeitos da morfina no retardo do trânsito oral-cecal em voluntários saudáveis em concentrações relativamente mais baixas do que a formulação sem revestimento, fornecendo indicação adicional da ação direta e local da MNTX nos receptores intestinais.

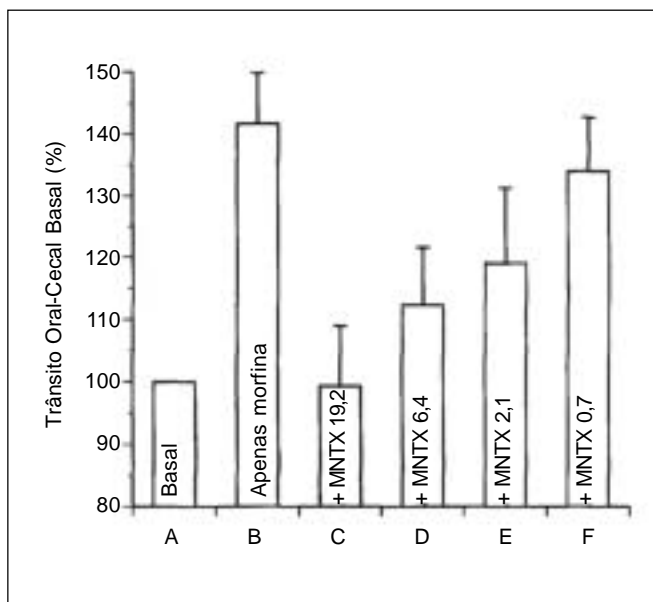


Figura 4 – Reversão da Diminuição do Trânsito Cecal-Oral Dependente da Dose Induzida pela Morfina após a Administração Oral de Metilnaltrexona (MNTX) em Voluntários Saudáveis (reproduzido com permissão de Clin Pharmacol Ther).

Uso Crônico dos Opióides

Apesar de esses estudos sugerirem que a MNTX tem o potencial terapêutico para reduzir os efeitos dos opióides na motilidade GI preservando seu efeito analgésico, eles foram feitos em voluntários saudáveis que receberam uma única dose de morfina. Porém, a fisiologia do receptor está alterada em indivíduos que apresentam tolerância aos opióides,

como pacientes em tratamento de manutenção com metadona e pacientes com câncer em tratamento prolongado com opióides para controle da dor. A disfunção GI secundária ao uso de opióides é efeito colateral comum em pacientes em programas de manutenção com metadona, sendo causa importante de abandono do tratamento. A redução do trânsito GI e o conseqüente aumento das queixas de constipação são clinicamente importantes e foram estudados nesses pacientes²¹. A utilidade clínica da MNTX no tratamento da disfunção GI resultante do uso prolongado de opióides foi, portanto, estudada em indivíduos em programas de manutenção com metadona em boas condições de saúde, mas que estavam em tratamento prolongado com opióides.

Realizou-se estudo duplamente encoberto e aleatório, com 22 indivíduos em tratamento prolongado com metadona para avaliar o uso da MNTX por via venosa para tratar a disfunção GI secundária ao uso de opióides. Fora administradas doses seqüenciais de metilnaltrexona de 0,015, 0,05, 0,1 e 0,2 mg.kg⁻¹ nos primeiro e segundo dias até que ocorresse efeito laxante²². Os 11 indivíduos do grupo tratado com placebo não apresentaram resposta laxativa, enquanto 10 dos 11 pacientes no grupo tratado com MNTX apresentaram efeito laxativo no primeiro dia e todos os 11 pacientes apresentaram movimento intestinal imediato no segundo dia (Tabela II). O trânsito oral-cecal permaneceu inalterado no grupo tratado com placebo, enquanto no grupo que recebeu MNTX o trânsito médio foi reduzido de 132,3 ± 35,0 minutos para 54,5 ± 19,3 minutos (Figura 5). O mais importante é que não houve sintomas de abstinência após o tratamento com MNTX e 8 dos 11 pacientes nesse grupo demonstraram-se satisfeitos com o tratamento, em contras-

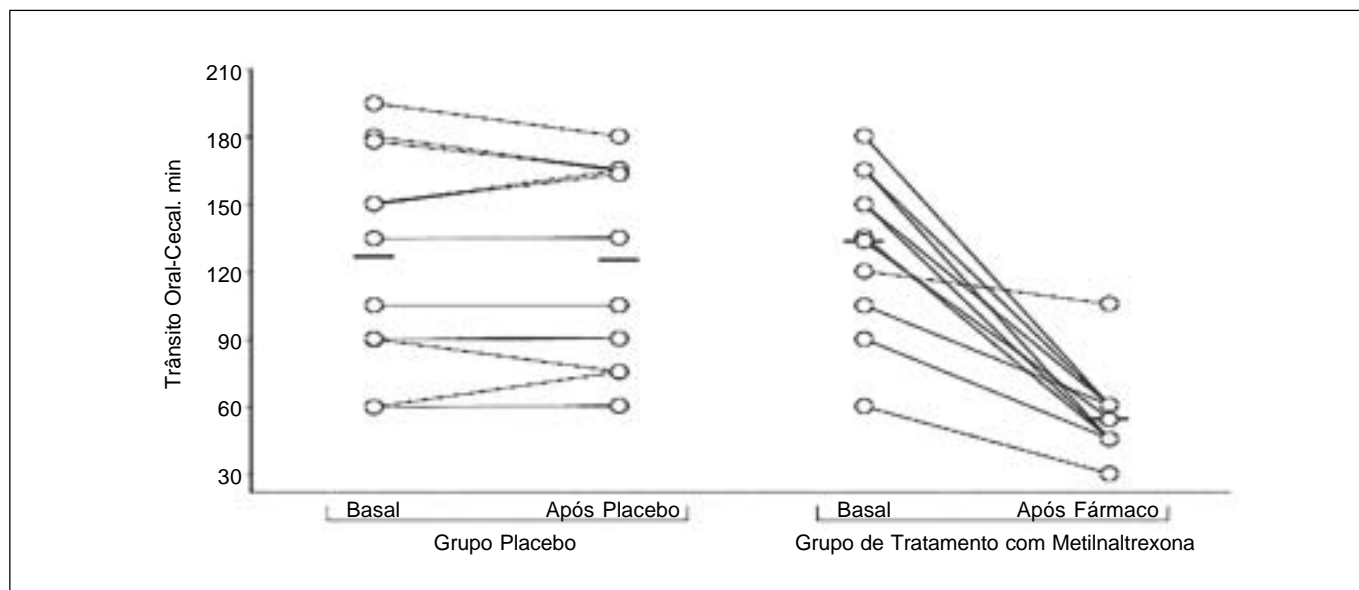


Figura 5 – Redução do Tempo de Trânsito Oral-Cecal pela Metilnaltrexona (MNTX) por Via Venosa em Indivíduos em Tratamento Crônico com Opióides (reproduzido com permissão do JAMA).

Tabela II – Resposta Laxante em Indivíduos com Disfunção Gastrointestinal Crônica Induzida Pelos Opióides

Tratamento	Resposta laxante		Satisfação com o tratamento
	Dia 1	Dia 2	
Placebo	0/11	0/11	0/11 satisfeitos 7/11 insatisfeitos
Metilnaltrexona	10/11	11/11	8/11 satisfeitos 0/11 insatisfeitos

te com o grupo placebo no qual nenhum dos 11 pacientes demonstrou-se satisfeito e sete deles expressaram sua insatisfação.

As doses médias de MNTX que produziram o efeito laxante foram de 0,09 mg.kg⁻¹ e 0,1 mg.kg⁻¹ nos primeiro e segundo dias, respectivamente. A ausência de sintomas de abstinência nesses pacientes é forte evidência da falta de efeitos centrais da MNTX em população extremamente sensível a tais efeitos. Estudo semelhante foi realizado em pacientes em tratamento de manutenção com metadona que receberam metilnaltrexona oral, mas nesse caso o efeito laxante foi observado depois de várias horas e não em questão de minutos²³.

A via de administração do antagonista pode ser importante. A ação laxativa ocorreu logo após a administração por via venosa da MNTX, mas apenas várias horas após sua administração oral. Para que se pudesse usar o fármaco de forma a garantir previsibilidade, desenvolveu-se formulação para administração subcutânea. Após a administração subcutânea, as alterações no trânsito oral-cecal ocorreram em período de 15 minutos nos voluntários²⁴. Portanto, as diversas vias de administração, ou seja, oral, venosa e subcutânea, diferem quanto ao seu início de ação e duração.

Enquanto a MNTX funcionou claramente em dependentes químicos, surgiu uma questão importante, se ocorreria resposta na presença de doença avançada em que a comorbidade é importante e as doses dos opióides podem ser muito altas. Estudo multicêntrico da fase 2b envolvendo a administração subcutânea de MNTX em 33 pacientes em tratamento paliativo com constipação induzida pelos opióides demonstrou efeito laxante dose-dependente em 70% dos pacientes, a maioria no período de até uma hora, sem efeitos colaterais significativos ou evidência de sintomas de abstinência²⁵. Isso foi confirmado em dois estudos duplamente encobertos e aleatórios, controlados por placebo, relatados recentemente sobre o uso de MNTX em pacientes em tratamento paliativo. No primeiro estudo (MNTX 301), no qual 154 pacientes com doença avançada receberam uma dose única de MNTX (0,15 ou 0,3 mg.kg⁻¹) ou placebo durante quatro semanas de tratamento aberto (Figura 6)²⁶, 62% dos pacientes apresentaram efeito laxante em até quatro horas após a primeira injeção venosa se comparado com 13% do grupo placebo ($p < 0,0001$). O mais importante é que a maio-

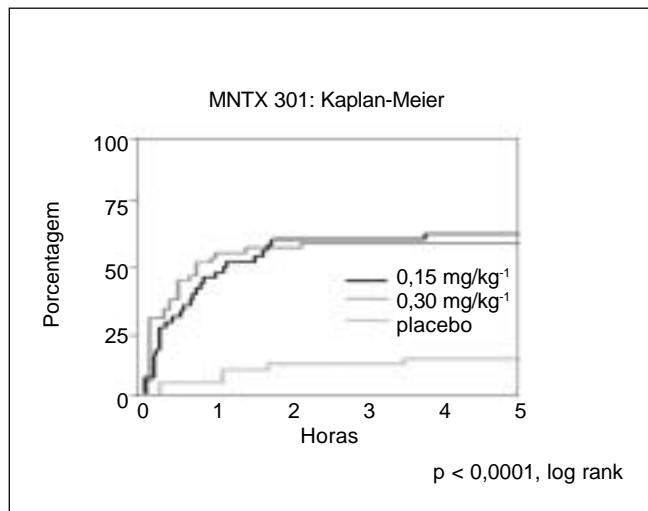


Figura 6 – Kaplan-Meier Tempo até o Efeito Laxante.

ria dos pacientes apresentou resposta no prazo de uma hora. Em outro estudo clínico da fase 3 (MNTX 302), a administração subcutânea de MNTX (0,15 mg.kg⁻¹) produziu efeito laxativo em até quatro horas em 48,4% dos pacientes com constipação grave e com doença avançada, porcentagem mais de três vezes maior do que do grupo placebo (15,5%), em média em um período de duas semanas com administração em dias alternados. De maneira geral, mais de 70% desses pacientes clinicamente complexos responderam ao tratamento com MNTX subcutânea, e o período médio de resposta foi de 30 minutos. Não houve reversão da analgesia em nenhum paciente.

Com base nesses dois estudos da fase 3 sobre a administração subcutânea de MNTX em pacientes com doença avançada, um pedido de aprovação para sua comercialização foi encaminhado às autoridades médicas reguladoras de diversos países.

ÍLEO PÓS-OPERATÓRIO

Enquanto a metilnaltrexona foi a princípio desenvolvida para ser utilizada no tratamento da constipação induzida por opióides, outro antagonista periférico dos opióides, o alvimopan, foi estudado extensamente no tratamento do íleo pós-operatório.

Há três fontes de evidência sobre o papel dos opióides endógenos no desenvolvimento do íleo pós-operatório. Em primeiro lugar, um modelo animal do íleo paralisado pós-operatório, a cólica eqüina, confirma o envolvimento dos opióides endógenos na motilidade GI²⁷. Os níveis de endorfina nessa síndrome exibem elevação de 100 vezes acima de seu valor normal. Um segundo argumento reforçando o papel dos opióides endógenos no íleo vem de estudos clínicos de tratamento multimodal. Além de sua ação GI direta, modificando sua motilidade e trânsito, os opióides também alteram os impulsos autonômicos para o trato GI²⁸⁻³¹. Série

de elegantes estudos clínicos de Kehlet e col.³² sugeriu que estratégias multimodais com o intuito de limitar o uso pós-operatório de opióides (como ocorre nos bloqueios torácicos) resultaram em recuperação mais rápida da função intestinal e reduziram o tempo de hospitalização após procedimentos cirúrgicos abdominais. Entretanto, enquanto o uso do tratamento multimodal nos estudos clínicos está bem documentado, a sua implementação prática pode ser difícil. Por fim, desenvolvimentos recentes em relação a antagonista periférico dos opióides, o alvimopan e seu uso no íleo pós-operatório sugerem participação dos opióides endógenos nessa síndrome.

O alvimopan, novo antagonista periférico dos receptores opióides *mu*, administrados por via oral, parece acelerar a recuperação da função GI após a ressecção intestinal ou histerectomia. Em estudo com 78 pacientes submetidos à ressecção intestinal ou histerectomia, houve melhora acentuada no tempo até que os pacientes voltassem a se alimentar e estivessem elegíveis para alta sem que houvesse alterações na necessidade de PCA e na escala VAS³³. Realizaram-se diversos estudos pós-operatórios da fase 3. Publicou-se um conjunto de análises subseqüentes de pacientes submetidos à ressecção intestinal em três dos estudos da fase 3 do alvimopan. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em três grupos e receberam 6 mg (n = 397) ou 12 mg (n = 413) de alvimopan ou placebo (n = 402) ≥ duas horas antes da operação e duas vezes ao dia até a alta hospitalar, por um período ≤ sete dias. O objetivo primário de cada estudo foi o tempo de recuperação da função GI. A prescrição de alta hospitalar, readmissão e morbidades também foram avaliadas. Os modelos de risco proporcional de Cox foram usados para analisar os efeitos do tratamento sobre o tempo até a ocorrência de um evento. O alvimopan (6 ou 12 mg) acelerou de forma acentuada a recuperação GI (GI-3; razão de risco = 1,28 e 1,38, respectivamente; $p \leq 0,001$ para ambos). Ele também acelerou a alta hospitalar em 16 horas, na dose de 6 mg, e em 18 horas, na dose de 12 mg ($p < 0,001$ para ambos), em comparação com média de 147 horas para o placebo. Pacientes tratados com alvimopan apresentaram redução na morbidade pós-operatória em comparação com o placebo e a incidência de hospitalização prolongada ou readmissão foi muito reduzida ($p < 0,001$). Os perfis de tolerância foram semelhantes em todos

os grupos. Esse fármaco acelerou significativamente a recuperação GI em pacientes submetidos à ressecção intestinal. Assim como ocorre com qualquer fármaco administrado por via oral no período pós-operatório agudo, a relação dose-resposta também provou ser um grande desafio para o alvimopan. A dose de 12 mg resultou em benefícios mais consistentes em ambos os sexos e em todas as faixas etárias. As taxas de morbidade no pós-operatório, hospitalização prolongada e incidência de readmissão foram reduzidas de forma acentuada com o uso do alvimopan. Estudo subseqüente da fase 3 em pacientes que foram submetidos à ressecção intestinal confirmou essa análise. Metanálise recente dos dados de pacientes com câncer colorretal demonstrou melhora significativa da função GI pós-operatória e elegibilidade para alta hospitalar³⁵ (Tabela III).

O alvimopan recebeu carta de aprovação do FDA dos EUA para o seu uso no tratamento do íleo pós-operatório, mas o FDA requisitou dados adicionais sobre sua segurança.

Além dos estudos do uso de alvimopan no tratamento do íleo pós-operatório, um estudo pequeno da fase 2 com MNTX por via venosa em colectomias segmentares mostrou melhora na recuperação GI pós-operatória e acelerou a elegibilidade para alta hospitalar³⁶. Esses estudos sugerem que os antagonistas periféricos dos opióides desempenham papel importante no íleo pós-operatório.

OUTROS USOS POTENCIAIS DOS ANTAGONISTAS PERIFÉRICOS DOS OPIÓIDES

Uma série de estudos básicos e clínicos sugere ação dos antagonistas periféricos dos opióides, além da reversão dos efeitos desses fármacos na motilidade GI. Náuseas e vômitos são outros efeitos adversos bem conhecidos dos opióides que apresentam componentes periféricos e centrais. Opióides administrados por via intraventricular suprimem os vômitos, mesmo em doses baixas. Entretanto, sua administração por via venosa induz vômito freqüente. A possível explicação dessa ação dicotômica seria a permeabilidade da barreira hematoencefálica na área do encéfalo responsável pela indução do vômito mediada pelo opióide. A metilnaltrexona causa redução nas náuseas e nos vômitos em voluntários, talvez por meio de ação nos circuitos neurais entre o sistema nervoso entérico e o encéfalo³⁷. Análise recente dos

Tabela III – Função Gastrointestinal Pós-Operatória, Elegibilidade para Alta e Incidência de Náuseas e Vômitos

	Placebo N = 349	Alvimopan 12mg N = 374	
Tempo para recuperação GI-2* (horas)	124,5	105,2	$p < 0,001$
Tempo de hospitalização (dias)	7,1	5,7	$p < 0,001$
Incidência de náuseas tratadas	228 (65,3%)	205 (54,8%)	$p = 0,005$
Incidência de vômitos tratados	95 (27,2%)	71 (19%)	$p = 0,01$

*Primeira evacuação e tolerância para alimentos sólidos.
Pacientes com câncer colorretal n = 723. GI – gastrointestinal.

dados referentes ao alvimopan em pacientes submetidos à colectomia demonstrou redução significativa na incidência de náusea e vômitos pós-operatórios³⁵ (Tabela III).

Mecanismos periféricos podem estar envolvidos nas ações dos opióides na bexiga. Estudo duplamente encoberto recente sobre os efeitos da metilnaltrexona na função da bexiga demonstrou que a retenção urinária, efeito colateral importante dos opióides, devida a ação parcialmente periférica³⁸. Nesse estudo, 13 voluntários saudáveis do sexo masculino receberam infusão venosa de 0,15 µg.kg⁻¹.min⁻¹ de remifentanil seguida de dose única do fármaco do estudo: 0,3 mg.kg⁻¹ de metilnaltrexona, 0,01 mg.kg⁻¹ de naloxona ou solução fisiológica a 0,9%. A urodinâmica foi medida com cateteres urinário e retal e o tamanho pupilar foi avaliado pela pupilometria infravermelha. O remifentanil diminuiu a pressão do músculo detrusor da bexiga em 21/25 sessões e causou retenção urinária completa em 18/25. Houve micção em 7/7, 5/12 e 0/6 sessões após a administração de naloxona, metilnaltrexona e solução fisiológica a 0,9%, respectivamente ($p < 0,0013$). O remifentanil causou miose acentuada que foi revertida pela naloxona, mas não pela metilnaltrexona ou placebo ($p < 0,0001$). A informação pupilar confirma que a metilnaltrexona não reverteu os efeitos centrais dos opióides, enquanto a reversão da retenção urinária indica que mecanismos periféricos estão envolvidos na disfunção da bexiga induzida pelos opióides.

A disforia e o prurido associados à administração parenteral de opióides também são atenuados pela MNTX, apesar de não ter sido estudado se o prurido associado à administração neuroaxial dos opióides é aliviado pela MNTX³⁹. Por fim, a redução do esvaziamento gástrico, efeito colateral que ocorre até mesmo com baixas doses de morfina, o que pode afetar de forma considerável a nutrição enteral, pode ser rapidamente revertida pela MNTX³⁷, sugerindo que seria possível sua utilização para facilitar a alimentação de pacientes internados no CTI e que estão recebendo opióides.

Além dos estudos clínicos com a metilnaltrexona, diversos estudos laboratoriais sugerem sua participação na reversão dos efeitos celulares dos opióides. Esses estudos incluem a modulação dos efeitos dos opióides no sistema imunológico, angiogênese e produção de um fator de letalidade pelas bactérias. Essas ações dos opióides são pertinentes, sobretudo nos pacientes no pós-operatório, pacientes com câncer e pacientes com AIDS. A metadona facilita a replicação do local de ligação do CCR5, a via pela qual o HIV entra nas células⁴⁰, em macrófagos derivados de monócitos e células gliais. Propôs-se que essa replicação explicaria aumento na infectividade descrita em pacientes HIV-positivos que recebem opióides. Doses clinicamente relevantes de MNTX bloqueiam o aumento dos receptores CCR5, assim como a replicação viral e sua entrada nesse novo modelo⁴¹, sugerindo uso potencial nos pacientes HIV-positivos com dor ou dependentes de drogas.

Recentes dados *in vitro* sugerem que a morfina, em doses clinicamente relevantes, promove a angiogênese, parcialmen-

te por meio da transativação dos receptores VEGF e que essa migração e proliferação de células endoteliais induzida pelos opióides podem ser atenuadas pela MNTX^{42,43}. Estudo retrospectivo importante demonstrou diferenças de duas a quatro vezes na taxa de recorrência do carcinoma de mama se os pacientes tivessem recebido anestesia geral ou regional durante o tratamento cirúrgico⁴⁴. Porém, não se sabe se isso se deve a efeito do anestésico peridural, interrupção de vias de estresse ou efeito dos opióides na angiogênese. Além disso, o modelo previu sinergia entre os agentes quimioterápicos e a MNTX além do nível do receptor. Relatou-se potencialização da MNTX nos efeitos antiangiogênicos dos quimioterápicos 5FU e bevacizumabe nas células endoteliais pulmonares⁴⁵. Estudos *in vitro* recentes determinaram que *pseudomonas* têm receptores opióides mu que produzem os fatores de letalidade procianidina e PA-1L que são bloqueados pela MNTX, sugerindo efeito dos opióides na sépsis bacteriana que pode ser influenciada pelos antagonistas⁴⁶.

Metilnaltrexona vs. Alvimopan

Apesar de seus mecanismos de ação semelhantes, há diferenças importantes entre a MNTX e o alvimopan associados com suas vias de administração. A MNTX pode ser administrada por via parenteral ou oral; o alvimopan está sendo desenvolvido para uso oral. A administração oral tem a vantagem da facilidade de uso por pacientes ambulatoriais, mas pode retardar seu início de ação. Os estudos sobre o alvimopan oral em pacientes com dor crônica costumam utilizar o efeito laxante em prazo de oito horas como objetivo final. A administração por via venosa da MNTX promove efeito laxante em questão de minutos, sua administração subcutânea causa esse efeito em menos de uma hora e sua administração oral em várias horas. Uma segunda diferença é que os fármacos orais podem não ser tão bem-sucedidos no bloqueio dos efeitos colaterais dos opióides se houver exposição sistêmica limitada. Portanto, enquanto a constipação pode ser atenuada com agentes orais, o prurido ou a retenção urinária não será aliviada a não ser que o fármaco esteja presente na circulação sistêmica⁴⁷. Por fim, a administração oral é conveniente, mas não desejável em pacientes no pós-operatório ou em outros pacientes que já tenham redução na motilidade GI ou que estejam sendo submetidos à sucção gástrica. Portanto, há fortes razões para o desenvolvimento das apresentações parenteral e oral dos antagonistas periféricos dos opióides na prática clínica.

Mudança no status de aprovação - alvimopan foi aprovado nos EUA para facilitar a recuperação do intestino após cirurgia e anastomose. O MNTX sq também foi aprovado nos EUA, EU e Canadá para constipação induzida pela opióide em pacientes com doenças avançadas em cuidado paliativo quando a resposta a laxantes não se mostrou suficiente.

J. Moss atua como consultor remunerado para a Progenics Pharmaceuticals, tem um interesse financeiro na MNTX como detentor da patente por meio da Universidade de Chicago e recebe opção de ações pela Progenics.

The Role of Peripheral Opiate Antagonists in Pain Medicine and Perioperative Care*

Pedro Paulo Tanaka, TSA, M.D.; Jonathan Moss, M.D.

INTRODUCTION

Opiates have been used for some 4,000 years and have been the subject of intense study since the crystallization of morphine by Serturmer in 1805. We have learned a great deal about the mechanism of action of opiates, identified and cloned opioid receptors (μ , κ , δ , nociceptin), and described the distribution of these receptors in the central nervous system and throughout the gastrointestinal (GI) tract^{1,2}. Despite our understanding of the biology of opiates and pain, few new approaches to patient care have emerged. Although μ opiates are effective perioperatively and in pain management, their adverse effects remain troublesome and often can limit their use (Table 1). Opiates remain a mainstay in pain management and perioperative care despite attempts to develop alternative analgesic therapies.

Pruritis is common, particularly with parenteral and neuraxial opiates. Antitussive effects, which may be therapeutic, also can be problematic in the perioperative setting. Urinary retention, nausea and vomiting, decreased gastric emptying, and constipation often limit opiate dose or use³⁻⁶.

Among the adverse effects of opiates, the most clinically important is the GI effect. Constipation occurs in over half of patients receiving opiates for palliative care⁷. It is often refractory to stool softeners and may limit effective pain control^{6,8}. Patients preferred pain to the severe constipation

Table I – Some Side Effects of Opiates

Depression of respiration
Itching
Nausea and vomiting
Constipation
Urinary retention
Chest wall rigidity
Cough suppression
Pupillary constriction
GI/GU sphincter constriction
Dysphoria
Depression of stress response
Cardiovascular effects
Immune suppression

induced by opiates⁹. Moreover, patients do not become tolerant to the constipating effects of opiates.

Opiates are also widely used perioperatively. In addition to opiates that are administered intraoperatively and post-operatively to facilitate pain relief, a growing body of evidence suggests endogenous opioids, triggered by pain and bowel manipulation, may play a significant role in the pathogenesis of perioperative bowel dysfunction. Opioids can exacerbate this dysfunction.

The development of two peripheral opiate antagonists, methylnaltrexone (MNTX) and alvimopan, have allowed scientists and physicians to differentiate between peripheral and central adverse effects of opiates, and explore their potential clinical uses. It is the purpose of this manuscript to review how peripheral opiate antagonists have been used to respond, focusing on their role in pain medicine and perioperative care with particular reference to their role in the gut.

PHARMACOTHERAPY FOR OPIATE ADVERSE EFFECTS

It has been proposed that the μ opiate receptor modulates both the analgesic and gut effects¹⁰ and that endogenous opiates^{2,11} can directly influence gut motility. There have been several attempts to utilize tertiary opiate antagonists to reverse the GI effects of opiates. Initial attempts to separate the analgesic from adverse effects of opiates focused on the oral use of low doses of tertiary compounds such as naloxone. Naloxone seemed a good candidate to reverse opiate-induced constipation because only 2% is absorbed into the circulation from first pass metabolism. In several small trials, naloxone and similar tertiary opiate antagonists successfully reversed the constipating effects of opiates. However, because the tertiary opiate antagonists cross the blood-brain barrier, breakthrough pain attributed to an inability to titrate an exact dose has accompanied their usage¹²⁻¹⁵. However, one recent study in children demonstrated that low dose naloxone was successfully used to reduce some opioid-induced side effects¹⁶.

OPIOID-INDUCED CONSTIPATION

Professor Leon Goldberg reasoned that a charged molecule with opiate antagonist properties would not penetrate the blood-brain barrier, thus preserving central analgesia when given with opiates (Figure 1). He developed methylnaltrexone to reverse opioid-induced constipation.

It has long been known that morphine and other opioids slow normal gut function². However without peripheral opiates antagonists it was not known whether the effects on opioids on the gut were central or peripheral. In isolated guinea-pig ileum and muscle strip preparations of human small intestine, methylnaltrexone reversed morphine-induced inhibition of contraction, indicating its direct action on the bowel (Figure 2)¹⁷. Methylnaltrexone exhibited similar effects to naloxone on morphine-induced inhibition,

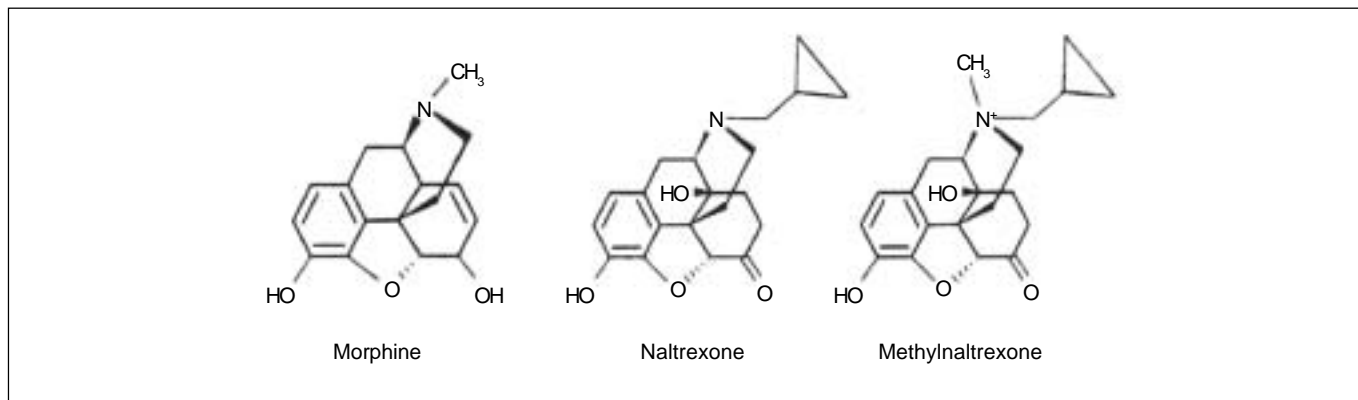


Figure 1 - Methylnaltrexone Molecule (MNTX).

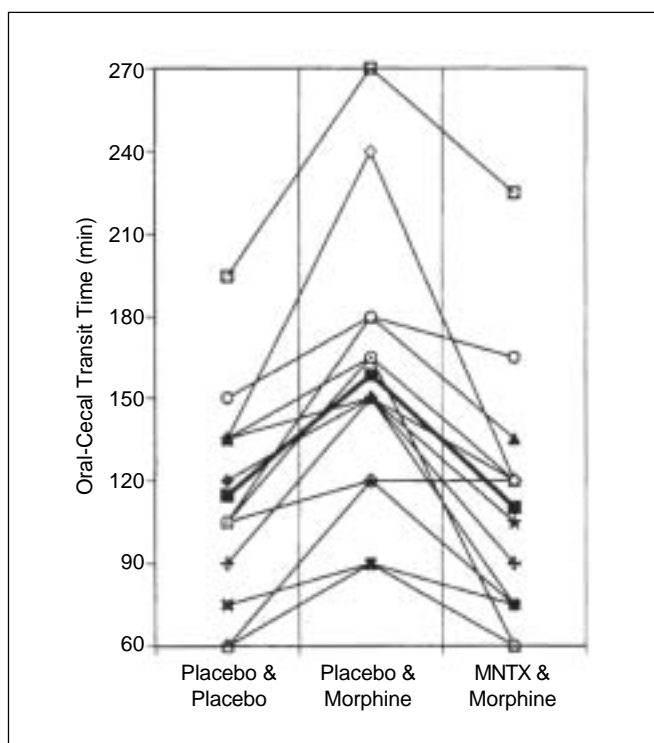


Figure 2 - Reversal of Morphine-Induced Delay in Oral-Cecal Transit Time after Intravenous Administration of a Single Dose of Methylnaltrexone (0.4 mg.kg^{-1}) in Healthy Volunteers. Lines represent individual responses; heavy line represents the mean. MNTX = methylnaltrexone. (Reproduced with permission from Clin Pharmacol Ther.)

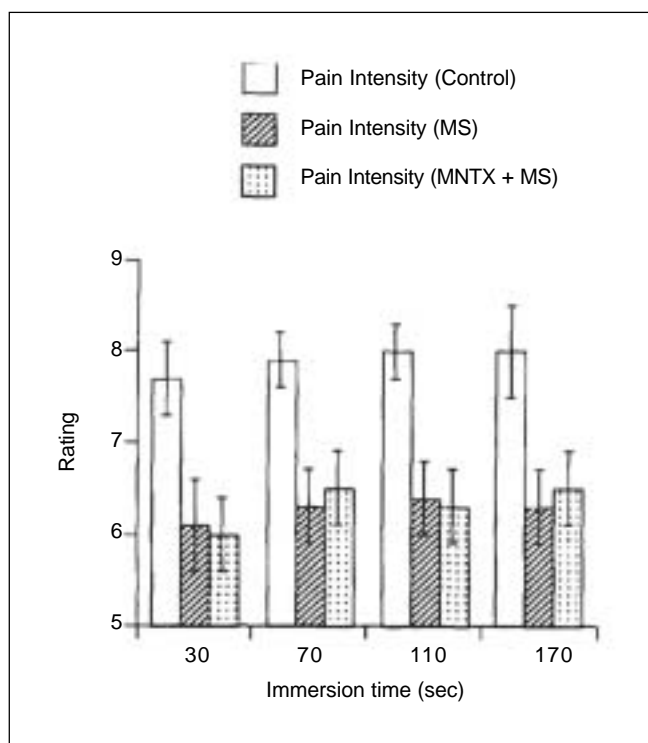


Figure 3 - Preservation of Morphine-Induced Analgesia after Intravenous Administration of a Single Dose of Methylnaltrexone (MNTX). MS = morphine sulfate. (Reproduced with permission from Clin Pharmacol Ther.)

although it was significantly less potent. Interestingly, in the human small intestine preparation, methylnaltrexone by itself enhanced the force of muscle contraction by about 30%¹⁷ suggesting an important role endogenous opioid activity in gut tissue.

An early study in healthy human volunteers demonstrated that intravenous MNTX could prevent opioid-induced delay in bowel motility without affecting analgesia (Figure 2 and 3)¹⁸.

Oral-cecal transit time and pain intensity scores (from the cold pressor test) were assessed in a randomized, double-blind study in which 12 volunteers were given placebo, placebo plus 0.5 mg.kg^{-1} morphine, or 0.45 mg.kg^{-1} MNTX plus 0.5 mg.kg^{-1} morphine. During the placebo-morphine period, oral-cecal transit time increased significantly from a baseline of 104.6 ± 31.1 minutes to 163.3 ± 39.8 minutes. During the placebo-morphine-MNTX period, oral-cecal transit time did not change significantly in all 12 subjects (106.3 ± 39.8

minutes). Morphine administration significantly reduced the pain intensity ratings both without and with concomitant administration of MNTX, indicating that MNTX did not antagonize the central morphine activity that induced analgesia (see Figure 3). This experiment represented the first human study separating out the central analgesic effects of opiates from their peripheral enteric effect.

In a subsequent study in 14 human volunteers¹⁹, three ascending single oral doses of MNTX (0.64, 6.4, and 19.2 mg.kg⁻¹) were administered to evaluate whether MNTX could be effective when administered orally. Subjects received intravenous morphine (0.05 mg.kg⁻¹) with either placebo or oral MNTX (19.2 mg.kg⁻¹). Oral MNTX prevented the delay in oral-cecal transit time observed with morphine administered alone (Figure 4). Morphine alone increased oral-cecal transit time significantly from 114.6 ± 37.0 minutes at baseline to 158.6 ± 50.2 minutes ($p < 0.001$). MNTX prevented the delay in 13 of 14 subjects (transit time 110.4 ± 45.0 minutes; not significant vs baseline; $p < 0.005$ vs morphine alone). The inhibition of the morphine-induced GI effect by oral MNTX was dose dependent. There was no correlation between changes in transit time and the MNTX plasma concentrations over a three-hour period. This suggests that the effects were predominantly the local luminal actions of the compound.

Preliminary studies have also been performed with an enteric-coated formulation of MNTX that prevents gastric absorption and releases drug only in the small and large intestine²⁰. Enteric-coated MNTX completely prevented the effects of morphine in delaying oral-cecal transit time in healthy volun-

teers at substantially lower concentrations than did the uncoated drug, providing further evidence of direct and local action of MNTX on the receptors of the gut.

CHRONIC OPIOID USE

While these studies suggest that MNTX has the therapeutic potential to decrease the effects of opioids on GI motility while preserving analgesia, they were performed in healthy subjects receiving a single dose of morphine. Receptor physiology, however, may be altered in opioid-tolerant individuals, such as subjects receiving methadone maintenance therapy and patients with cancer receiving long-term opioid pain medications. Opioid bowel dysfunction (OBD) is a common side effect among patients in methadone maintenance programs and is a major cause for patients dropping out of these programs. Delays in gut transit time and corresponding increases in complaints of constipation are clinically important and have been studied in these subjects²¹. The clinical utility of MNTX for treating bowel dysfunction resulting from long-term opioid use was therefore investigated in subjects in a methadone maintenance program, who were in stable health but were receiving long-term opioid therapy.

A double-blind, placebo-controlled, randomized trial was performed in 22 subjects undergoing long-term methadone therapy to examine the use of intravenous MNTX for the treatment of OBD. Methylnaltrexone doses of 0.015, 0.05, 0.1, and 0.2 mg.kg⁻¹ were administered sequentially on both days 1 and 2 of the study until a laxation response was observed²². The 11 subjects in the placebo-treated group showed no laxation response, whereas 10 of 11 subjects in the MNTX group achieved laxation on day 1, and all 11 participants had an immediate bowel movement on day 2 (Table II). Oral-cecal transit time remained unchanged in the placebo-treated group, whereas in MNTX-treated patients, mean transit time was reduced from 132.3 ± 36.0 minutes at baseline to 54.5 ± 19.3 minutes (Figure 5). Importantly, no opioid withdrawal symptoms were noted after MNTX treatment, and 8 of 11 subjects receiving MNTX expressed satisfaction with the therapy, in contrast to the placebo-treated group in which none of 11 subjects expressed satisfaction and 7 of 11 expressed dissatisfaction.

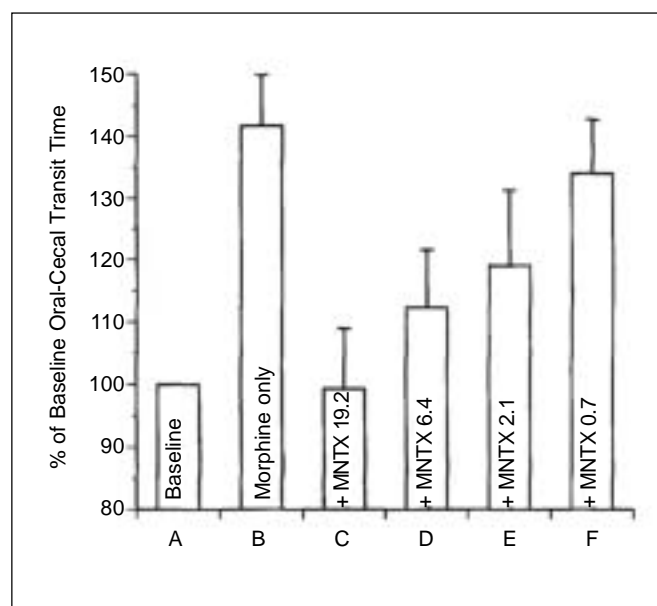


Figure 4 - Dose-Dependent Reversal of Morphine-Induced Delay in Oral-Cecal Transit Time after Oral Administration of Methylnaltrexone (MNTX) in Healthy Volunteers. (Reproduced with permission from Clin Pharmacol Ther.)

Table II - Laxation Response in Subjects with Chronic Opioid Bowel Dysfunction

Treatment	Laxation response		Satisfaction with therapy
	Day 1	Day 2	
Placebo	0 / 11	0 / 11	0 / 11 satisfied 7 / 11 dissatisfied
Methylnaltrexone	10 / 11	11 / 11	8 / 11 satisfied 0 / 11 dissatisfied

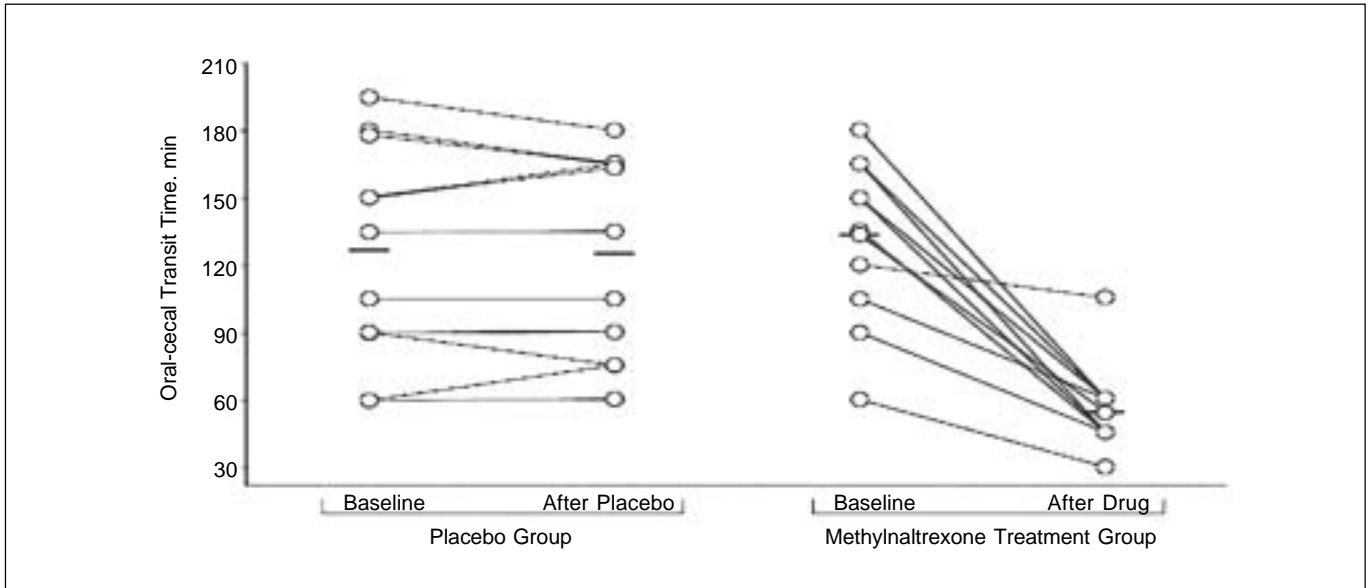


Figure 5 - Reduction of Oral-Cecal Transit Time in Long-Term Opioid Users by Intravenous Methylnaltrexone (MNTX). (Reproduced with permission from JAMA.)

The mean doses of MNTX that produced laxation were 0.09 mg.kg⁻¹ and 0.1 mg.kg⁻¹ on days 1 and 2, respectively. The absence of withdrawal symptoms in these patients is strong evidence for the lack of central effects of MNTX, in a population potentially exceedingly sensitive to such effects. A similar trial was performed in methadone maintenance patients receiving oral methylnaltrexone, but in this case laxation was measured in hours as opposed to minutes²³.

The route of antagonist administration may be significant. Laxation occurred immediately after IV administration of MNTX but several hours after oral administration. In order to utilize the drug in a fashion that conferred predictability a subcutaneous route was developed. After subcutaneous administration, changes in oral cecal transit time occurred over a period of about 15 minutes in volunteers²⁴. Thus, the several routes for administration; oral, intravenous, or subcutaneous, have various onset of action and duration times. While MNTX clearly worked in the setting of addiction, an important issue is whether response could be achieved in the setting of advanced illness where co-morbidity is significant, and doses of opiates may be very high. A multi-institutional phase 2b study of subcutaneous MNTX in 33 palliative care patients with opiate-induced constipation revealed dose-related laxation 70% of the treated patients laxated, most within one hour, without significant side effects or any evidence of withdrawal²⁵. This was confirmed in two recently reported randomized double-blind placebo-controlled trials of MNTX in palliative care. In the first study (MNTX 301), in which 154 patients with advanced illness received either a single dose of MNTX (0.15 or 0.3 mg.kg⁻¹) or placebo with 4 weeks of open label therapy (Figure 6)²⁶ sixty-two percent laxated within 4 hours of their first drug injection vs.

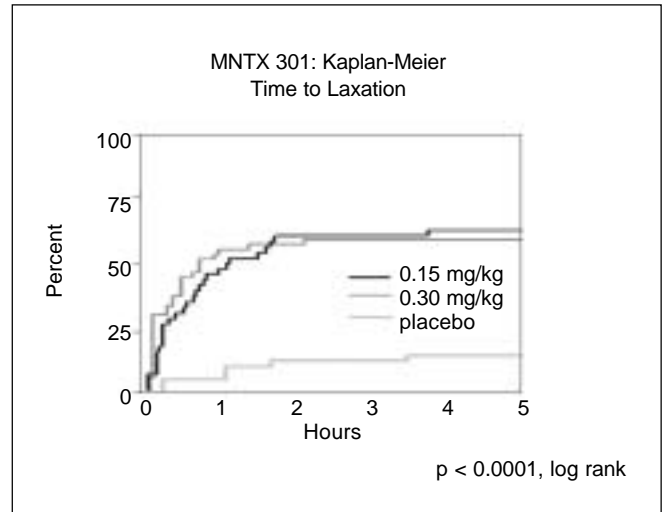


Figure 6. Kaplan-Meier Time to Laxation.

13% with placebo (p < 0.0001). Importantly, most patients responded within an hour of treatment. A second phase 3 clinical study (MNTX 302) of subcutaneous administration of MNTX (0.15 mg.kg⁻¹), induced laxation within four hours in 48.4% of severely constipated patients with advanced illness, more than three times the rate of placebo (15.5%), on average over a two-week period with every-other day dosing. Overall, more than 70% of these medically complex patients responded to subcutaneous MNTX, and in these patients the median time to laxation for patients who responded was 30 minutes. No patients had reversal of their analgesia.

On the basis of these two phase 3 studies in advanced illness subcutaneous methylbuprenorphine has been submitted for marketing approval to various health regulatory authorities around the world.

POST-OPERATIVE ILEUS

While methylbuprenorphine has been initially developed for use in opioid-induced constipation in advanced illness, another peripheral opiate antagonist, alvimopan, has been extensively evaluated for its use in post-operative ileus.

There are three lines of evidence for a role of endogenous opioids in post-operative ileus. First, an animal model of post-operative ileus, equine colic, supports the role of endogenous opioids in GI motility²⁷. Levels of endorphins in this syndrome are elevated 100-fold. A second argument for a role of endogenous opioids in ileus comes from clinical studies of multimodal therapy. In addition to their direct action on the gut to change GI motility and transit, opioids also alter autonomic output to the gut²⁸⁻³¹. A series of elegant clinical studies by Kehlet et al.³² suggest that multimodal strategies designed to limit perioperative opiate use (such as thoracic epidurals) result in faster recovery of intestinal function and decreased length of hospital stay after abdominal operations. However, while the use of multimodal therapy in clinical studies is well documented, practical implementation may be difficult. Finally, the recent development of one peripheral opiate antagonist, alvimopan, and its use in post-operative ileus suggests the role of endogenous opioids in this syndrome.

Alvimopan, an orally active novel, peripherally acting mu-opioid receptor antagonist appears to accelerate GI recovery after bowel resection (BR) or hysterectomy. In an initial study of 78 patients undergoing BR or hysterectomy, time to feeding and discharge eligibility were markedly improved without changes in PCA requirements or VAS scales³³. Several phase 3 trials have been performed in the post-operative setting. A pooled retrospective subset analysis of BR patients in 3 of the alvimopan phase 3 trials has been published³⁴. Randomized BR patients received alvimopan 6 mg (n = 397), 12 mg (n = 413), or placebo (n = 402) \geq 2 hours before surgery and twice daily until hospital discharge for \leq 7 days.

The primary endpoint of each trial was time to recovery of GI function. Hospital discharge order (DCO) written, readmission, and morbidities were also assessed. Cox proportional hazard models were used to analyze treatment effects on time-to-event endpoints. Alvimopan (6 or 12 mg) significantly accelerated GI recovery (GI-3; hazard ratio = 1.28 and 1.38, respectively; $p \leq 0.001$ for both). Alvimopan significantly accelerated time to DCO written by 16 hours for 6 mg and 18 hours for 12 mg ($p < 0.001$ for both) from a mean of 147 hours for placebo. Alvimopan-treated patients had reduced post-operative morbidity compared with placebo, and incidence of prolonged hospital stay or readmission was significantly reduced ($p < 0.001$). Tolerability profiles were similar among groups. Alvimopan significantly accelerated GI recovery in BR patients. As with any drug given orally in the acute perioperative period, dose-response relationships have proven challenging for alvimopan. The 12-mg dose provided more consistent benefits across both sexes and all ages. Post-operative morbidity rates, prolonged hospital stay, and rates of hospital readmission were significantly reduced by alvimopan. One subsequent phase 3 trial in BR patients supports this analysis. A recent meta-analysis of data from patients with colorectal cancer demonstrated significant improvement in post-operative GI function and discharge eligibility³⁵. (Table III)

Alvimopan has currently received an approvable letter from the U.S. FDA for use in post-operative ileus but additional safety data has been requested.

In addition to the trials of alvimopan with POI, a small phase two trial of iv MNTX in segmental colectomies led to a significant improvement in post-operative bowel recovery and acceleration of discharge eligibility³⁶. Taken together these trials suggest a role for peripheral opiate antagonists in post-operative ileus.

OTHER POTENTIAL USES OF PERIPHERAL OPIATE ANTAGONISTS

A series of basic and clinical studies suggest a role for peripheral opiate antagonists beyond reversal of opiate induced effects on GI motility. Nausea and vomiting are other well-known adverse effects of opiates that have peripheral and

Table III - Post-Operative Gastrointestinal Function, Discharge Eligibility and Incidence of Nausea and Vomiting

	Placebo N = 349	Alvimopan 12mg N = 374	
Time to GI-2* recovery (hours)	124.5	105.2	$p < 0.001$
Length of stay (days)	7.1	5.7	$p < 0.001$
Incidence of treated nausea	228 (65.3%)	205 (54.8%)	$p = 0.005$
Incidence of treated vomiting	95 (27.2%)	71 (19%)	$p = 0.01$

*First bowel movement and tolerance of solid food.
Patients with colorectal cancer n = 723. GI – gastrointestinal.

central components. Intraventricularly administered opioids suppress vomiting, even in low doses. However, opioids given intravenously often induce emesis. The explanation for this dichotomy may be that the area of the brain responsible for mediating opioid-induced emesis has a permeable blood-brain barrier. Methylnaltrexone causes a reduction in nausea and vomiting in volunteers, perhaps manifest through neural circuits between the enteric nervous system and the brain³⁷. Recent analysis of alvimopan data in patients undergoing colectomy demonstrates a significant reduction in post-operative nausea and vomiting³⁵. (Table 3)

Peripheral mechanisms may be involved in opioid actions on the urinary bladder. A recent double-blind study of methylnaltrexone on bladder function demonstrated that urinary retention, an important side effect of opiates, may be partially peripheral in nature³⁸. In that study, 13 healthy male volunteers received an intravenous (IV) infusion of remifentanyl at $0.15 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, then a single IV dose of study medication: methylnaltrexone $0.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, naloxone $0.01 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, or saline. Urodynamics were measured with indwelling bladder and rectal catheters, and pupil size was assessed with infrared pupillometry. Remifentanyl decreased detrusor pressure in 21/25 sessions and caused complete urinary retention in 18/25. Voiding was possible in 7/7, 5/12, and 0/6 sessions after naloxone, methylnaltrexone, and saline, respectively ($p < 0.0013$). Remifentanyl caused marked miosis that was reversed by naloxone, but not methylnaltrexone or placebo ($p < 0.0001$). The pupil data confirm that methylnaltrexone did not reverse central opioid effects. Reversal of urinary retention by methylnaltrexone indicates that peripheral mechanisms may play a role in opioid-induced bladder dysfunction. Dysphoria and pruritus associated with parenteral opiates are also attenuated by MNTX, although it has not been studied whether the pruritus associated with neuraxial opiates can be relieved by MNTX³⁹. Finally, decreased gastric emptying, an adverse effect from even low doses of morphine, which can be significant in enteral nutrition, can be rapidly reversed by MNTX³⁷, suggesting a possible role for the drug in facilitating feeding in ICU patients receiving opiates.

In addition to clinical studies of methylnaltrexone, several laboratory studies suggest a role of methylnaltrexone in reversing cellular effects of opiates. These studies include modulation of opiate effects on the immunologic system, angiogenesis, and production of a lethality factor by bacteria. These roles of opioids are particularly pertinent for post-operative patients, cancer patients, and patients with AIDS. Methadone facilitates replication of the CCR5 binding site, the route by which the HIV virus enters cells⁴⁰, in monocyte-derived macrophages and glial cells. This replication has been proposed as an explanation for the increased infectivity described in HIV-positive patients receiving opiates. Clinically relevant doses of MNTX block opiate-induced increases in the CCR5 receptor, as well as viral replication and entry in this model system⁴¹, suggesting a potential thera-

peutic role in the clinical setting of HIV positive patients with AIDS pain or addiction.

Recent *in vitro* data suggest that morphine in clinically relevant doses promotes angiogenesis, partly by transactivation of VEGF receptors, and that this opiate-induced endothelial cell migration and proliferation can be attenuated by MNTX^{42,43}. A recent retrospective study demonstrated two-to-four fold differences in the recurrence rate of breast cancer contingent upon whether patients received general or regional anesthesia for their procedures⁴⁴. Whether this is due to an effect of the epidural anesthetic, interruption of stress pathways or an effect of the opiates on angiogenesis is unknown. Further, the model system predicted a synergy between chemotherapeutic agents and MNTX beyond the receptor level. A potentiation of MNTX on the anti-angiogenic effects of chemotherapeutic agents 5FU and bevacizumab has been reported in pulmonary endothelial cells⁴⁵. Recent *in vitro* studies have determined that pseudomonas have mu opiate receptors that produce the lethality factors procyanin and PA-1L. These are blocked by MNTX suggesting a role of opiates in bacterial sepsis that may be influenced by antagonists⁴⁶.

METHYLNALTREXONE VS ALVIMOPAN

Although their mechanism of action is similar, there are important differences between MNTX and alvimopan, which derive from their routes of administration. MNTX can be administered parenterally or orally; alvimopan is being developed for oral use. Oral administration has the advantage of ease of use in outpatients, but may result in slower onset of action. Oral alvimopan studies in chronic pain patients generally utilize laxation within 8 hours as an endpoint. IV MNTX promotes laxation within minutes, subcutaneous MNTX in less than an hour, and oral MNTX in several hours. A second difference is that oral drugs also may not be as successful in blocking the systemic adverse effects of opiates if there is limited systemic exposure. Thus, while constipation can be attenuated with an oral agent, pruritus or urinary retention will not be relieved unless that drug enters the systemic circulation⁴⁷. Finally, the oral route of administration is convenient but may be undesirable in post-operative or other patients who already have decreased GI motility, or those receiving gastric suction. Thus, there are compelling reasons for development of both a parenteral and oral peripheral opiate antagonist for clinical practice.

Change the approval status - alvimopan is now approved in US to facilitate gut recovery after bowel surgery and anastomosis and that MNTX sq is approved in US, EU and Canada for opioid induced constipation in patients with advanced illness in palliative care when response to laxatives has not been sufficient.

Conflict of interest - J. Moss serves as a paid consultant to Progenics Pharmaceuticals, has a financial interest in MNTX as a patent holder through the University of Chicago, and receives stock options from Progenics.

REFERÊNCIAS – REFERENCES

01. Hughes J, Kosterlitz HW, Smith TW — The distribution of methionine-enkephalin and leucine-enkephalin in the brain and peripheral tissues. *Br J Pharmacol*, 1977;61:639-647.
02. Manara L, Bianchetti A — The central and peripheral influences of opioids on gastrointestinal propulsion. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1985;25:249-273.
03. Walsh TD — Oral morphine in chronic cancer pain. *Pain*, 1984; 18:1-11.
04. McCaffrey M, Beebe A — Managing your patients' adverse reactions to narcotics. *Nursing* 1989;19:166-168.
05. Cameron JC — Constipation related to narcotic therapy. A protocol for nurses and patients. *Cancer Nurs*, 1992; 15:372-377.
06. Glare P, Lickiss JN — Unrecognized constipation in patients with advanced cancer: a recipe for therapeutic disaster. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7:369-371.
07. Kurz A, Sessler DI — Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs*, 2003; 63: 649-671.
08. Fallon MT, Hanks GW — Morphine, constipation and performance status in advanced cancer patients. *Palliat Med*, 1999;13: 159-160.
09. Palmer CS, Ingham M, Schmier J et al. — Utility Assessments of Opioid Treatment for Patients with Chronic Non-Cancer Pain, em: American Pain Society Annual Meeting, 2001, Phoenix, Arizona; abstr 790.
10. Shook JE, Pelton JT, Hruby VJ et al. — Peptide opioid antagonist separates peripheral and central opioid antitransit effects. *J Pharmacol Exp Ther*, 1987;243:492-500.
11. Manara L, Bianchi G, Ferretti P et al. — Inhibition of gastrointestinal transit by morphine in rats results primarily from direct drug action on gut opioid sites. *J Pharmacol Exp Ther*, 1986; 237:945-949.
12. Sykes NP — An investigation of the ability of oral naloxone to correct opioid-related constipation in patients with advanced cancer. *Palliat Med*, 1996;10:135-144.
13. Culpepper-Morgan JA, Inturrisi CE, Portenoy RK et al. — Treatment of opioid-induced constipation with oral naloxone: a pilot study. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:90-95.
14. Latasch L, Zimmermann M, Eberhardt B et al. — Treatment of morphine-induced constipation with oral naloxone. *Anaesthetist*, 1997;46:191-194.
15. Cheskin LJ, Chami TN, Johnson RE et al. — Assessment of nalmefene glucuronide as a selective gut opioid antagonist. *Drug Alcohol Depend*, 1995;39:151-154.
16. Maxwell LG, Kaufmann SC, Bitzer S et al. — The effects of a small-dose naloxone infusion on opioid-induced side effects and analgesia in children and adolescents treated with intravenous patient-controlled analgesia: a double-blind, prospective, randomized, controlled study. *Anesth Analg*, 2005;100: 953-958.
17. Yuan CS, Foss JF, Moss J — Effects of methylnaltrexone on morphine-induced inhibition of contraction in isolated guinea-pig ileum and human intestine. *Eur J Pharmacol*, 1995;276:107-11.
18. Yuan CS, Foss JF, O'Connor M et al — Methylnaltrexone prevents morphine-induced delay in oral-cecal transit time without affecting analgesia: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther*, 1996;59:469-475.
19. Yuan CS, Foss JF, Osinski J et al — The safety and efficacy of oral methylnaltrexone in preventing morphine-induced delay in oral-cecal transit time. *Clin Pharmacol Ther*, 1997;61:467-475.
20. Yuan CS, Foss JF, O'Connor M et al. — Effects of enteric-coated methylnaltrexone in preventing opioid-induced delay in oral-cecal transit time. *Clin Pharmacol Ther*, 2000;67:398-404.
21. Yuan CS, Foss JF, O'Connor M et al. — Gut motility and transit changes in patients receiving long-term methadone maintenance. *J Clin Pharmacol*, 1998;38:931-935.
22. Yuan CS, Foss JF, O'Connor M et al — Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use. *JAMA*, 2000;283:367-372.
23. Yuan CS, Foss JF — Oral methylnaltrexone for opioid-induced constipation. *JAMA*, 2000;284:1383-1384.
24. Yuan CS, Wei G, Foss JF et al. — Effects of subcutaneous methylnaltrexone on morphine-induced peripherally mediated side effects: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002;300:118-123.
25. Russel K, Portenoy R, Thomas, et al. Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment opioid-induced constipation in patients with advanced illness: A double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study. *J Pain Symptom Manage*, 2008; 35: 458-468.
26. Thomas J, Karver S, Slatkin N, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med*, 2008; 358:2332-2343.
27. McCarthy RN, Jeffcott LB, Clarke IJ — Preliminary studies on the use of plasma β -endorphin in horses as an indicator of stress and pain. *J Equine Vet Sci*, 1993; 13:216-219
28. Stewart JJ, Weisbrodt NW, Burks TF — Central and peripheral actions of morphine on intestinal transit. *J Pharmacol Exp Ther*, 1978; 205:547-555.
29. Galligan JJ, Burks TF — Centrally mediated inhibition of small intestinal transit and motility by morphine in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 1983;226:356-361.
30. Daniel EE, Sutherland WH, Bogoch A — Effects of morphine and other drugs on motility of the terminal ileum. *Gastroenterology*, 1959;36:510-523.
31. Burks TF — Mediation by 5-hydroxytryptamine of morphine stimulant actions in dog intestine. *J Pharmacol Exp Ther*, 1973;185: 530-539.
32. Kehlet H, Holte K — Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg*, 2002; 183:630-641.
33. Taguchi A, Sharma N, Saleem RM et al. — Selective postoperative inhibition of gastrointestinal opioid receptors. *N Engl J Med*, 2001; 345:935-940.
34. Delaney CP, Wolff BG, Viscusi ER et al. — Alvimopan, for postoperative ileus following bowel resection: a pooled analysis of phase III studies. *Ann Surg*, 2007;245:355-363.
35. Weese JL, Du W, Techner L — Effect of Alvimopan (ALV) on Gastrointestinal (GI) Recovery, Length of Hospital Stay (LOS), and Postoperative Ileus (POI)-Related Morbidity in Patients (PTS) Undergoing Bowel Resection (BR) for Colon or Rectal Cancer (CRC), em: Proceedings of ASCO, 43.,2007, Chicago, IL. Annual Meeting...;abstr 4014.
36. Viscusi E, Rathmell J, Fichera A et al. — A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Methylnaltrexone (MNTX) for Post-Operative Bowel Dysfunction in Segmenta, em: ASA Annual Meeting 2005, Atlanta, Georgia;abstr A-893.
37. Yuan CS, Foss JF — Gastric effects of methylnaltrexone on mu, kappa, and delta opioid agonists induced brainstem unitary responses. *Neuropharmacology*, 1999; 38:425-432.
38. Rosow CE, Gomery P, Chen TY et al — Reversal of Opioid-Induced Bladder Dysfunction by Intravenous Naloxone and Methylnaltrexone. *Clin Pharmacol Ther* 2007.
39. Yuan CS, Foss JF, O'Connor M et al. — Efficacy of orally administered methylnaltrexone in decreasing subjective effects after intravenous morphine. *Drug Alcohol Depend*, 1998; 52: 161-165.
40. Li Y, Wang X, Tian S et al. — Methadone enhances human immunodeficiency virus infection of human immune cells. *J Infect Dis*, 2002;185:118-122.

41. Ho WZ, Guo CJ, Yuan CS et al. — Methylnaltrexone antagonizes opioid-mediated enhancement of HIV infection of human blood mononuclear phagocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 1158-1162.
42. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L et al. — Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res* 2002; 62:4491-4498.
43. Singleton PA, Lingen MW, Fekete MJ et al. — Methylnaltrexone inhibits opiate and VEGF-induced angiogenesis: role of receptor transactivation. *Microvascular Res* 2006;72:3-11.
44. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC et al. — Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology* 2006;105:660-664.
45. Singleton P, Garcia JGN, Moss J. Synergistic effects of methylnaltrexone with 5-fluorouracil and bevacizumab on inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis. *Mol Cancer Ther*, 2008; 7:1669-1679.
46. Moss J, Zaborina O, Alverdy J. — Methylnaltrexone inhibits morphine induced activation of pseudomonas aeruginosa virulence. *Anesthesiology*, 2006;105:A697.
47. Moss J, Yuan CS — Selective postoperative inhibition of gastrointestinal opioid receptors. *N Engl J Med* 2002;346:455.

RESUMEN

Tanaka PP, Moss J — El Papel de los Antagonistas Periféricos de los Opioides en el Tratamiento del Dolor y en los Cuidados Perioperatorios.

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: Estudios clínicos y preclínicos sobre los antagonistas periféricos de los opioides aumentaron nuestro conocimiento sobre los efectos de los opioides exógenos y endógenos.

CONTENIDO: Este artículo nos trae una reflexión de los estudios clínicos y preclínicos sobre la disfunción intestinal secundaria al uso de opioides.

CONCLUSIONES: Si se aprueban, los referidos fármacos pueden representar soluciones importantes para los problemas encontrados en la práctica médica en relación con el tratamiento del dolor.