

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Morfina 1% Braun, 10 mg/ 1ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Composição	Por 100 ml de solução
Cloridrato de morfina · 3H ₂ O	1 g

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

4.1.1 A nível do Sistema Nervoso Central

A) Efeitos gerais

No Ser humano, as ações fundamentais da morfina são a analgesia e o sono-hipnoanalgesia. A dose de 10 mg por via subcutânea alivia a dor assim como todas as sensações desagradáveis como a ansiedade, medo, apreensão, fadiga, fome, o que determina uma sensação de bem-estar, euforia; embora sejam deprimidas a atenção e a capacidade de concentração (inatividade mental); pode ainda observar-se sedação, sonolência e apatia. São frequentes as náuseas e vômitos - estimulação a nível do bulbo - bem como o prurido.

Em doses maiores (20 mg), o período de euforia passa rapidamente dando lugar a um estado de sono profundo, com depressão respiratória e miose, sendo o despertar acompanhado por depressão, mas sem ataxia.

B) Cérebro

A morfina tem essencialmente um efeito analgésico e hipnótico.

a) *Analgesia*

No Ser humano a analgesia constitui a aplicação clínica mais importante da morfina. Trata-se de uma ação seletiva, pois obtém-se com pequenas doses e sem depressão das outras formas de sensibilidade - táctil, térmica, profunda, auditiva e visual - mesmo antes de provocar o

sono e muitas vezes sem o produzir.

A morfina atua sobre qualquer tipo de dor, quer seja somática ou visceral, leve ou de maior intensidade, como por exemplo no caso das cólicas biliares ou renais, na dor traumática ou na produzida pelo enfarte do miocárdio ou pelo cancro; sendo o seu uso mais importante na dor intensa.

A morfina atua sobre a dor de dois modos distintos: a) elevando a amplitude do estímulo necessário para provocar a dor; b) alterando a reação psíquica, de modo que a ansiedade, a apreensão e o medo desaparecem, de forma tal que o doente pode perceber onde lhe dói, mas não a teme pelo que se torna tolerável. Para além disso, se surgir sonolência, este ainda eleva mais a amplitude do estímulo necessário para produzir dor.

No que se refere ao modo de ação da morfina, ou melhor, ao local onde ocorre esta ação, não existem estudos experimentais conclusivos, no entanto, é provável que a morfina atue através da depressão do complexo tálamo ótico - lóbulo pré-frontal, o qual constitui o centro da percepção dolorosa e da reação psicológica emocional que a acompanha; também é possível que ocorra um bloqueio da formação reticular cujo papel no componente emocional da dor é bem conhecido.

b) Sono

O efeito hipnótico é a segunda ação importante da morfina; o fármaco produz sono em animais e no Ser humano, sendo especialmente útil nos casos de insónia devida a dor. O modo de ação hipnótica é diferente do de ação analgésica, de facto estas duas ações encontram-se dissociadas em muitos fármacos (ex. os salicilatos são analgésicos e não hipnóticos). No que se refere aos tipos de sono, a morfina suprime o sono com movimentos oculares rápidos ou sono REM, aumentando o tempo de sono REM quando se suprime a administração da morfina (efeito "rebound").

É provável que a ação hipnótica da morfina se deva à depressão da formação reticular e do córtex cerebral, tal como acontece com os barbitúricos, visto que ambos os fármacos originam um traçado eletroencefalográfico semelhante.

c) Eletroencefalograma

O traçado eletroencefalográfico, nos animais de experiência e no Ser humano, não se altera com a administração de doses pequenas de morfina que não produzam sono. No entanto, se se utilizarem doses maiores que já produzam sono, surgem alterações no eletroencefalograma semelhantes às observadas com os barbitúricos, especialmente ondas lentas e amplas - sincronização.

C) Mesencéfalo

A este nível a morfina produz ações estimulantes e depressoras; verifica-se depressão da formação reticular.

Mesmo em pequenas doses este fármaco desenvolve miose (constricção da pupila), e em caso de intoxicação esta miose é extrema, constituindo um dos métodos de diagnóstico; este efeito é de origem central e aceita-se que se deve à estimulação do centro pupiloconstritor parassimpático mesencefálico. Doses muito altas produzem midríase parálitica por anóxia - paralisia respiratória.

D) Bulbo

Também neste caso ocorre a estimulação de alguns centros e a depressão de outros. Assim, a morfina estimula o centro vagal, surgindo ligeira bradicardia que pode ser suprimida

administrando atropina.

A morfina pode provocar náuseas (30% dos casos) e vômitos (10% dos casos), o que se deve à estimulação não do centro bulbar do vômito, mas da zona emética quimiorreceptora, que por sua vez envia mensagens para o centro do vômito. A ação emética da morfina é antagonizada pelas fenotiazinas. Em doses elevadas, a morfina atua como antiemético, deprimindo o centro do vômito, sobretudo se a via de administração for a intravenosa.

A morfina deprime o centro respiratório e o centro da tosse na região bulbar de forma seletiva.

4.1.2 A nível do sistema cardiovascular

A) Coração

No Ser humano, a administração intravenosa de doses terapêuticas não produz depressão cardíaca, apenas ligeira bradicardia, devida à estimulação do centro vagal e bulbar. Doses muito elevadas podem provocar uma inversão da onda T do eletrocardiograma, devido a fenômenos de anóxia do miocárdio; estes são consequência da depressão respiratória provocada pela morfina.

B) Vasos sanguíneos

As doses terapêuticas de morfina, administrada por via intravenosa, não provocam alterações significativas na pressão arterial; ocorre vasodilatação cutânea, especialmente na face e pescoço - libertação de histamina, o que explica o possível aparecimento de prurido.

Em alguns casos pode ocorrer hipotensão ortostática, possivelmente de origem central. As doses elevadas produzem descida da pressão arterial, agravada pela depressão respiratória.

4.1.3 A nível do sistema respiratório

A) Respiração

a) *Depressão respiratória*

A morfina apresenta uma ação seletiva depressora sobre o centro respiratório, já evidente quando se utilizam pequenas doses que não chegam a provocar o sono. Doses elevadas de morfina podem conduzir à morte por paralisia do centro respiratório; é esta a causa de morte da intoxicação pela morfina.

Utilizando as doses convencionais de 10 a 20 mg de morfina observa-se uma diminuição da frequência e do volume respiratórios por minuto (ventilação pulmonar) de 13,6% durante os primeiros 3 a 7 minutos de perfusão intravenosa, e de 12,4% quando a administração é feita por via intramuscular.

b) *Dispneia*

A morfina apresenta a propriedade de aliviar a dispneia qualquer que seja a sua origem, especialmente porque diminui a excitabilidade do centro respiratório. Suprime assim a sensação dispneica, como aliás faz com todas as sensações desagradáveis.

c) *Tosse*

Os alcaloides fenantrénicos são capazes de inibir o reflexo da tosse - ação béquica - por depressão do centro da tosse.

A morfina é um poderoso antitússico (béquico), deprimindo o reflexo da tosse mesmo quando se utilizam pequenas doses (2 a 4 mg). No entanto, este efeito calmante não é muito utilizado

dado o risco de surgir dependência e depressão respiratória.

A codeína apesar de menos potente é o fármaco de eleição para acalmar a tosse, dada a sua fraca toxicidade e fraca propensão para desenvolver farmacodependência.

B) Brônquios

Os alcaloides fenantrénicos do ópio estimulam a contração da musculatura lisa e, em concentrações elevadas originam broncoconstrição. Quando se utilizam as doses terapêuticas de morfina, este efeito não é muito evidente; no entanto, é necessário ter muito cuidado quando se administra morfina na asma brônquica.

4.1.4 A nível do trato gastrointestinal

A) Estômago

A secreção gástrica é inibida pela ação da morfina, quer no estado de jejum quer no estado pós-prandial. Produz-se aumento do tónus do esfíncter e do antro pilórico, assim como do duodeno - os alcaloides fenantrénicos estimulam o músculo liso - o que retarda a evacuação gástrica. A atropina antagoniza parcialmente este efeito.

B) Intestino

As secreções pancreática, biliar e intestinal encontram-se diminuídas pela ação da morfina. Este fármaco aumenta o tónus do intestino delgado e grosso - ação espasmogénica -, assim como as contrações não propulsivas - de segmentação e pendulares -; os espasmos interferem com o deslocamento do conteúdo intestinal de forma que as ondas peristálticas, ou seja os movimentos propulsivos, são notavelmente diminuídos - retardamento hipertónico do peristaltismo. Os esfíncteres são contraídos pela morfina, em especial o íleocecal e o retal. Todos estes fenómenos retardam a passagem do conteúdo intestinal, produzindo-se uma maior absorção de água no intestino delgado e cólon, e conseqüentemente, uma maior dissecação do seu conteúdo - quimo e fezes. No Ser humano, a atropina antagoniza parcialmente esta ação espasmogénica.

C) Efeito obstipante

A morfina tem um efeito obstipante em consequência de três fatores a citar:

- Atraso no trânsito gastrointestinal devido aos espasmos, com diminuição do peristaltismo.
- Diminuição das secreções intestinais, o que contribui para a dissecação e dificuldade de passagem do conteúdo intestinal.
- Diminuição do reflexo da defecação.

Este efeito obstipante é indesejável quando se utiliza a morfina como analgésico - produz-se com doses pequenas -, mas é útil em casos de diarreia, desinteria, hemorragia intestinal.

4.1.5 A nível do trato biliar

Os alcaloides fenantrénicos produzem espasmo do esfíncter de Oddi com aumento da pressão intracoledociana, impedindo assim o esvaziamento biliar o que pode originar a típica cólica biliar.

4.1.6 A nível do rim e trato urinário

A) Diurese

A morfina produz diminuição da diurese; esta ação antidiurética deve-se essencialmente à libertação da hormona antidiurética da neurohipófise por estimulação do núcleo supraóptico do hipotálamo.

B) Trato urinário

A morfina aumenta o tónus e contrações do ureter. A atropina antagoniza o efeito da morfina sobre o ureter. Em caso de cólica renal, a morfina atua devido à sua ação analgésica central; sendo recomendável administrá-la conjuntamente com atropina para contrabalançar a sua ação espasmogénica.

A morfina pode ainda provocar o espasmo do esfíncter vesical com conseqüente retenção urinária.

Em conclusão, a morfina encontra-se indicada no tratamento das seguintes situações:

- processos dolorosos de intensidade severa
- dor no pós-operatório imediato
- dor em doenças crónicas malignas
- dor no enfarte do miocárdio
- dispneia associada a insuficiência ventricular esquerda e edema pulmonar

4.2 Posologia e modo de administração

A dose deverá ser ajustada de acordo com as necessidades individuais, segundo critério do clínico. Os doentes idosos e debilitados, assim como os insuficientes hepáticos e renais, poderão necessitar de redução das doses.

Via subcutânea ou intramuscular:

Por via subcutânea ou intramuscular, a dose usual de cloridrato de morfina, oscila entre 5 e 20 mg de 4 em 4 horas.

- *Adultos:* Dor, 5-20 mg/4 horas, geralmente 10 mg, de acordo com as necessidades; analgesia durante o parto, 10 mg. A dose ótima recomendada para adultos é de 10 mg de morfina.

- *Dose pediátrica:* 0,1-0,2 mg/kg/4 horas, de acordo com as necessidades, até 15 mg. Em crianças com idades compreendidas entre 1 e 5 anos, a dose recomendada é de 2,5 a 5 mg. Em crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos, a dose recomendada oscila entre 5 e 10 mg.

Intravenosa:

Doses superiores a 15 mg são normalmente administradas lentamente por via intravenosa; por vezes são utilizadas como dose de carga em perfusões contínuas.

As doses de manutenção normalmente utilizadas em perfusão contínua intravenosa oscilam geralmente entre 0,8 mg e 80 mg por hora, embora alguns doentes necessitem de doses bastante mais elevadas. Doses semelhantes têm sido usadas em perfusões contínuas subcutâneas.

- *Adultos*: Dor associada ao enfarte: 2-15 mg, podendo administrar-se doses crescentes (1-3 mg) em cada 5 a 30 minutos de acordo com a necessidade do doente e desde que não haja contraindicação (ver também 4.3). Em administração contínua, o ritmo inicial recomendado em adultos é de 0,8-10 mg/h, sendo posteriormente ajustado em função da resposta até um máximo de 80 mg/h. Nos casos de dor muito intensa, podem ser utilizadas velocidades de perfusão até 440 mg/h.

- *Dose pediátrica*: 0,03-0,15 mg/kg/h (dor crónica); 0,1-0,4 mg/kg/h (dor pós-operatória);

Epidural (lombar):

- *Adultos*: 5 mg. No caso de ser necessário, adicionar 1 ou 2 mg adicionais ao fim de uma hora, até uma dose total de 10 mg/24 h.

Intratecal (lombar):

- *Adultos*: 0,2-1 mg/24 h.

Aquando de uma administração parentérica a perfusão pode ser intermitente ou contínua, de acordo com as necessidades individuais do doente em termos de analgesia.

Dado que a administração intravenosa rápida da maioria dos analgésicos opiáceos já tem determinado diversos efeitos adversos, deve-se reduzir a dose e administrar lentamente uma solução previamente diluída, durante alguns minutos.

Deverão estar sempre disponíveis equipamentos de ventilação artificial e um antagonista dos opiáceos. Quando se administram analgésicos opiáceos por via parentérica, o doente encontra-se, normalmente, entubado, devendo permanecer em posição recostada alguns minutos após a administração de morfina, de forma a minimizar os efeitos adversos que poderão surgir (hipotensão, sensação de enjoo, náuseas e vômitos).

4.3 Contraindicações

Os analgésicos potentes, em especial a morfina, estão contraindicados nas seguintes situações:

a) Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

b) Choque. Dado que o estado de choque torna o doente suscetível à morfina, o seu uso deverá ser evitado a menos que haja dor muito intensa.

c) Asma brônquica. A morfina está contraindicada em caso de acesso de asma, dado que: aumenta a anóxia por depressão respiratória; inibe o reflexo da tosse, o qual elimina secreções brônquicas; produz broncoconstrição e liberta histamina.

d) Estados convulsivos. Não se deve administrar morfina em caso de epilepsia, tétano, intoxicação por estricnina, pois pode aumentar as convulsões.

e) Geriatria e caquexia. Existe nestes casos uma sensibilidade aumentada à morfina, pelo que tem que haver um ajuste da dose.

f) Intoxicação alcoólica aguda / *delirium tremens*

g) Doenças inflamatórias ou obstrutivas do intestino.

h) Lactentes e sobretudo recém-nascidos. Apresentam uma sensibilidade aumentada aos opiáceos dado que a depressão provocada no centro respiratório é maior e o seu sistema de destoxificação de fármacos ainda se encontra incompleto.

i) Administração concomitante com inibidores da MAO e durante duas semanas após a interrupção dos mesmos. Risco de íleus paralítico e síndrome abdominal agudo de etiologia desconhecida.

A morfina encontra-se ainda contraindicada em doentes com alergia à morfina ou outras substâncias opiáceas, assim como em doentes com depressão respiratória ou doença respiratória obstrutiva grave. A administração de morfina por via epidural ou intratecal encontra-se igualmente contraindicada no caso de existir infeção no local da injeção e em doentes com alterações graves da coagulação.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

a) Insuficiência hepática. A administração de morfina em caso de cirrose ou hepatite aguda deve ser feita com muito cuidado dado que, como o processo de destoxificação da morfina no fígado se encontra muito diminuído nestas situações, facilmente se chega ao estado de coma mesmo utilizando pequenas doses.

b) Insuficiência respiratória. Em processos pulmonares agudos e crónicos - enfisema, doenças pulmonares crónicas -, sobretudo quando existe cianose e secreção brônquica excessiva, deve utilizar-se a morfina com extrema precaução, visto que este fármaco pode facilmente aumentar a anóxia por depressão do centro respiratório.

c) Insuficiência renal.

d) Hipotireoidismo, insuficiência adrenocortical. Nestes casos os hipnoanalgésicos apresentam uma ação aumentada. O mixedema não tratado constitui uma contraindicação definida para a morfina e demais opiáceos.

e) Lesões intracranianas. Em caso de traumatismos e de hipertensão intracraniana deve administrar-se a morfina com cuidado dado o perigo de depressão do centro respiratório e de aumento da pressão intracraniana associados a este fármaco.

f) Hipertrofia prostática.

g) Miastenia grave.

Precauções também a ter em doentes que sofram de hipotensão, convulsões, diminuição da reserva respiratória, cirurgia prévia das vias biliares, *flutter* auricular e outras arritmias supraventriculares. Pode haver retenção urinária em doentes com hipertrofia prostática ou doença uretral

Recomenda-se um controlo clínico especial na presença de pressão intracraniana aumentada, lesão cerebral, asma crónica, hipotensão, hipotiroidismo, taquicardia supraventricular, hipertrofia prostática ou estenose uretral, disfunção da vesícula biliar, doença inflamatória intestinal grave ou história de dependência de estupefacientes.

As doses deverão ser reduzidas no caso de doentes muito jovens, doentes geriátricos, doentes debilitados ou insuficientes renais e hepáticos, na medida em que estes podem ser mais sensíveis aos efeitos da morfina, especialmente à depressão respiratória. Os recém-nascidos são igualmente mais sensíveis aos opiáceos. Isto reforça a ideia de que a dor deve ser controlada de modo individual.

Os analgésicos opiáceos podem interferir com os estudos de esvaziamento gástrico, dado que o retardam; com a determinação das lipases plasmáticas, dado que aumentam a pressão intrabiliar impedindo o normal esvaziamento biliar; interferem também com a determinação de alguns valores fisiológicos como sejam a pressão do líquido céfalo-raquidiano (LCR), este encontra-se aumentado como consequência da depressão respiratória; interferem com a determinação da Alanina aminotransferase sérica, bilirrubina sérica, desidrogenase láctica sérica (LDH), fosfatase alcalina sérica entre outros.

Recomenda-se a monitorização da função respiratória aquando da administração de opiáceos.

A administração repetida pode produzir dependência e tolerância. Existe tolerância cruzada e dependência cruzada entre opiáceos que atuam nos mesmos recetores da dor. A interrupção brusca do tratamento em doentes com dependência física pode precipitar uma síndrome de abstinência. Também podem apresentar-se sintomas de abstinência depois da administração de um antagonista opiáceo (naloxona ou naltrexona) ou de um agonista/antagonista (pentazocina) a doentes com dependência aos opiáceos.

A dependência física dos doentes que recebem tratamento prolongado para a dor crónica intensa raramente conduz a uma dependência real.

Para a administração epidural ou intratecal é preferível a injeção na região lombar, devido ao aumento do risco de depressão respiratória quando a administração é feita na região torácica.

Em doentes em choque, a alteração da perfusão pode evitar a absorção completa após uma injeção intramuscular ou subcutânea. A administração repetida pode originar uma sobredosagem visto que há uma absorção excessiva quando se recupera a circulação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Existem medicamentos cuja administração simultânea com a morfina não é recomendada, na medida em que podem conduzir a certos riscos ou distúrbios, tais como:

- Antidiarreicos e antiperistálticos (tais como loperamida, caulino, pectina, alcaloides da beladona e ópio): podem aumentar o risco de obstipação grave, assim como depressão do SNC.

- Anti-hipertensivos (especialmente os bloqueadores ganglionares) ou diuréticos e outros medicamentos hipotensores: os efeitos hipotensores destes fármacos são potenciados pelos analgésicos opiáceos, aumentando o risco de hipotensão ortostática.
- Antimuscarínicos ou outros medicamentos com esta ação: o uso simultâneo destes fármacos com os analgésicos opiáceos aumenta o risco de obstipação grave, o que pode ocasionar íleos paralítico e/ou retenção urinária.
- A administração concomitante com inibidores da MAO e durante duas semanas após a interrupção dos mesmos está contraindicada.
- Naltrexona: a sua administração a um doente com dependência física de fármacos opiáceos precipitará os sintomas de supressão; estes podem surgir 5 minutos após a administração de naltrexona, persistir até 48 horas e os seus efeitos são dificilmente reversíveis. Para além disso, a naltrexona bloqueia os efeitos terapêuticos dos opiáceos. Apesar do uso de doses aumentadas de morfina poderem superar o bloqueio da naltrexona não devem ser utilizadas, na medida em que podem aumentar e prolongar a depressão respiratória e o colapso circulatório.
- Alguns analgésicos opióides com alguma atividade antagonista como a buprenorfina, butorfanol, nalbufina, pentazocina podem precipitar síndrome de abstinência em doentes que usaram recentemente morfina
- A ciclizina pode antagonizar os benefícios hemodinâmicos da morfina.
- A morfina retarda a absorção da mexilitina e antagoniza os efeitos gastrointestinais da metoclopramida, da domperidona e possivelmente do cisapride.

Existe um outro grupo de medicamentos que aumentam os efeitos da morfina. Deste modo, em caso da sua administração conjunta, as doses de ambos devem ser ajustadas. Entre eles encontram-se:

- Depressores do Sistema Nervoso Central (S.N.C) (antipsicóticos, anestésicos, álcool, antidepressivos tricíclicos, hipnóticos, sedativos): o uso concomitante destes fármacos com os analgésicos opiáceos pode aumentar a depressão do S.N.C, a depressão respiratória e a hipotensão. Para além disso, algumas fenotiazinas aumentam, enquanto outras diminuem, os efeitos dos analgésicos opiáceos utilizados como coadjuvantes da anestesia. Por outro lado, a administração simultânea com outros depressores do S.N.C que apresentem risco potencial de desenvolver habituação, vai aumentar esse risco.
- Bloqueadores neuromusculares e outros medicamentos que possuam alguma atividade bloqueadora neuromuscular: a depressão respiratória central provocada pelos opiáceos pode aumentar ou prolongar-se por ação destes fármacos (apneia ou paragem respiratória).
- Analgésicos agonistas dos opiáceos (incluindo o fentanilo e alfentanilo): se se administrarem simultaneamente dois ou mais, podem resultar efeitos aditivos sobre a depressão do SNC, depressão respiratória e hipotensão.
- Pentazocina, Nalbufina e Butorfanol: podem conduzir a efeitos secundários aditivos. A Pentazocina e Nalbufina podem também precipitar sintomas de supressão e antagonizar os efeitos de analgesia e depressão do SNC.

Por último, existe um outro grupo de medicamentos que diminuem os efeitos da morfina, entre os quais:

- Buprenorfina: compete para os recetores μ . Apesar de antagonizar os efeitos de depressão respiratória para as doses elevadas de morfina, pode produzir depressão respiratória aditiva com doses baixas de morfina.
- Naloxona: antagoniza os efeitos analgésicos, depressores do S.N.C e depressores respiratórios dos analgésicos opiáceos, podendo ainda precipitar sintomas de supressão em doentes com dependência física se não for utilizada para tratar a sobredosagem de morfina. Sem dúvida, as doses intravasculares baixas de naloxona diminuem a incidência de efeitos secundários.

Deve-se evitar a ingestão de bebidas alcoólicas pois a depressão do centro respiratório e do S.N.C pode ser potenciada.

No caso da administração concomitante ser estritamente necessária, as doses devem ser reduzidas e proceder-se à monitorização do doente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Antes de administrar opiáceos durante a gravidez deverá avaliar-se a relação risco-benefício, já que este tipo de fármacos atravessa a barreira placentária podendo provocar depressão respiratória no feto. O seu uso regular durante a gravidez pode produzir dependência física no feto o que conduz a sintomas de supressão (convulsões, irritabilidade, choro excessivo, tremores, reflexos hiperativos, febre, vômitos, diarreia) no recém-nascido.

Apesar de não estarem descritos efeitos teratogénicos no Ser humano, não se realizaram estudos controlados. A morfina em doses muito elevadas produziu efeitos teratogénicos em ratos (categoria C para a gravidez segundo a F.D.A).

Quando a morfina é administrada durante o parto, ela entra facilmente na circulação fetal, podendo produzir depressão respiratória no recém-nascido, especialmente se este for prematuro. A administração intratecal de cerca de 1 mg de morfina tem pouco efeito sobre a primeira fase do parto, enquanto que pode prolongar a segunda fase.

Apesar da morfina se excretar no leite materno, as concentrações que surgem no leite, quando são administradas as doses terapêuticas normalmente utilizadas, são baixas. Não estão descritos problemas no Ser humano para a maioria dos analgésicos opiáceos e desconhecem-se os possíveis efeitos sobre o lactente. É sempre necessário avaliar a relação risco-benefício dado o risco de dependência para o feto.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de morfina 1% Braun sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis.

Mesmo em situações de adequada utilização da morfina, os tempos de reação são muito variáveis visto que este fármaco pode produzir sonolência. Assim, a capacidade de

participação ativa na condução de veículos ou na operação de máquinas pode ser consideravelmente afetada. Esta situação torna-se ainda mais válida no caso da ingestão oral concomitante de álcool. Em face do anteriormente exposto, não se recomenda este tipo de atividades, ou quaisquer outras atividades de risco, durante a terapêutica com morfina.

4.8 Efeitos indesejáveis

O perfil toxicológico da morfina é semelhante ao dos restantes analgésicos opiáceos, apesar dos efeitos indesejáveis se apresentarem com mais frequência.

Nas doses normalmente utilizadas, os efeitos indesejáveis mais comuns da morfina e de outros analgésicos opiáceos são náuseas, vômitos, obstipação, sonolência e confusão mental, sudorese, euforia; o uso prolongado geralmente desenvolve habituação.

Mesmo com doses terapêuticas pode existir uma moderada depressão respiratória. Dependência física e psíquica pode surgir após 1-2 semanas. Síndrome de privação surge algumas horas após a paragem do tratamento prolongado e atinge um máximo entre a 36^a e 72^a horas.

A micção pode tornar-se difícil e podem surgir espasmos biliares ou uretéricos; verifica-se também um efeito antidiurético. Também pode surgir cefaleia, agitação, tremor, convulsões, ansiedade, depressão, insónia, hipertensão intracraniana, sensação de boca seca, espasmo da laringe, diarreia, câibras abdominais, alterações do gosto, suores, rubor da face, vertigens, bradicardia, palpitações, hipertensão, hipotensão, colapso, apneia, paragem cardíaca, retenção urinária, redução da libido, impotência, visão nublada, *nistagmus*, edema, hipotermia, inquietação, alterações do humor, alucinações, diplopia e miose. Este tipo de efeitos é mais vulgar em doentes de ambulatório, com dores não muito intensas, do que em doentes acamados.

Alguns doentes apresentam aumento da pressão intracraniana. Pode surgir rigidez muscular como consequência da administração de doses elevadas.

A administração de doses mais elevadas produz depressão respiratória e hipotensão, acompanhadas de insuficiências circulatórias e coma profundo. Especialmente nas crianças podem surgir convulsões. A insuficiência respiratória pode conduzir à morte.

A morfina e alguns dos outros opiáceos levam à libertação de histamina, de acordo com a dose administrada. A histamina é uma das responsáveis pelo aparecimento de edema, urticária, prurido, erupções exantemáticas, hipotensão e rubor. No local da injeção podem surgir dermatites de contacto, dor e irritação. Raramente surgem reações anafiláticas após administração intravenosa.

A administração epidural ou intratecal não elimina o risco de efeitos secundários graves. A depressão respiratória pode surgir um pouco depois da administração devido à redistribuição venosa direta sobre os centros respiratórios do sistema nervoso central. Além disso, pode produzir depressão da respiração tardia, até 24 horas após a administração, possivelmente como resultado da extensão rostral. Depois da administração epidural ou intratecal de morfina produz-se frequentemente retenção urinária, especialmente nos homens, que pode persistir durante 10 a 20 horas após a injeção, pelo que pode ser necessária uma cateterização. Também com frequência, e dependendo da dose, produz-se prurido generalizado.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é

importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>,

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A intoxicação por morfina, seja devida a uma sobredosagem acidental ou devida a uma tentativa de suicídio, determina o aparecimento de alterações nervosas (depressão do sistema nervoso central), respiratórias (depressão) e cardiovasculares (bradipneia). Existe uma ampla variação interindividual no que respeita à dose tóxica e mortal, sendo especialmente suscetíveis as crianças, e sobretudo os recém-nascidos, por apresentarem mecanismos de destoxificação (conjugação) incompletos; também os gerentes apresentam maior suscetibilidade a este tipo de intoxicação.

Em termos gerais, pode-se afirmar que 60 mg de morfina constituem uma dose tóxica para um adulto não dependente, 100 mg provocam uma grave intoxicação, 200 mg constituem uma dose normalmente mortal e 600 mg são seguramente mortais.

As alterações nervosas consistem num sono profundo, torpor ou coma (dependendo da dose administrada), com miose intensa (pupilas em "ponta de alfinete"), podendo logo de seguida surgir midríase devido à anóxia. Existe flacidez muscular e descida da temperatura corporal (a pele fica fria e húmida). Em alguns casos a depressão nervosa pode ser precedida por excitação, delírio e vómitos.

As manifestações respiratórias são as mais importantes; a respiração faz-se muito lentamente - 2 a 4 vezes por minuto - e superficialmente; se o coma for prolongado pode surgir uma pneumonia ou broncopneumonia, tal como acontece com os barbitúricos. Também pode observar-se a respiração periódica de Cheyne-Stokes, sendo também frequente a cianose.

As alterações cardiovasculares, secundárias à depressão respiratória e anóxia, consistem no aparecimento de hipotensão, até chegar ao estado de choque; existe oligúria ou anúria, devido à ação antidiurética e hipotensora da morfina. Em casos raros surgiu depressão cardíaca mortal; geralmente a contração cardíaca mantém-se durante uns minutos após a paragem respiratória.

A morte produz-se quase sempre por paragem respiratória, ao fim de 3 a 12 horas após a administração do fármaco. A morte pode também surgir em consequência do estado de choque ou das complicações infecciosas pulmonares posteriores.

O tratamento de uma intoxicação pela morfina inclui:

- Administração de antagonistas. Este é o tratamento de eleição e consiste na administração intramuscular, ou preferencialmente intravenosa, de 0,4-0,8 mg de naloxona ou de 5 mg de nalorfina ou de 1 mg de levalorfano, de 5 em 5 minutos até obtenção de resultado satisfatório, sobretudo o restabelecimento da respiração normal. A injeção de naloxona pode ser repetida em intervalos de dois a três minutos. Dado que a duração do efeito da naloxona é significativamente inferior ao da morfina por via epidural ou intratecal, pode ser necessária uma administração repetida do antagonista. Deve-se ter em consideração que a naloxona também pode antagonizar as ações analgésicas da morfina e que pode precipitar sintomas de abstinência em doentes com dependência física.

- Administração de um emético, desde que o indivíduo esteja consciente, ou então lavagem ao estômago se a intoxicação foi provocada pela ingestão oral.

Deve proceder-se à monitorização do doente.

Em caso de sobredosagem ou ingestão acidental, contactar o Centro de Informações Antiveneno (Tel. 808 250 143).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.12. - Sistema Nervoso Central – Analgésicos estupefacientes
Código ATC: N02AA01 Morphine

A morfina é um derivado fenantrénico e o principal alcaloide do ópio. É um analgésico opiáceo com atividade agonista nos recetores específicos situados no cérebro, medula espinal e outros tecidos (recetores opiáceos μ e, em menor extensão, nos recetores κ). Os recetores μ distribuem-se de forma discreta no cérebro, encontrando-se em elevadas quantidades na amígdala posterior, tálamo, hipotálamo, núcleo caudado, Putamen e determinadas áreas corticais. Também se encontram nos axónios terminais de aferentes primários da substância gelatinosa da medula espinal e no núcleo espinal do nervo trigémio.

Atua essencialmente no S.N.C e no músculo liso. Apesar da morfina ser predominantemente um depressor do S.N.C, apresenta alguma ação estimulante central, a qual resulta em náuseas, vômitos e miose. A morfina geralmente aumenta o tónus do músculo liso, especialmente dos esfíncteres do trato gastrointestinal e biliar. Além da sua ação analgésica, a morfina possui numerosas ações farmacológicas adicionais (sedação, euforia, antitússico, miótico, depressor respiratório, emético, antidiarreico, etc.).

A morfina é um analgésico utilizado para o alívio da dor moderada ou forte, especialmente a dor associada a doenças neoplásicas, enfarte do miocárdio e cirurgia.

Quando se espera que a dor seja de curta duração, geralmente é preferível recorrer a um analgésico de ação mais curta que a morfina. Para além de aliviar a dor, a morfina também alivia a ansiedade associada à dor intensa. É útil como hipnótico quando a insónia se deve à dor, podendo também aliviar a dor associada a cólicas biliares ou renais; nestes casos pode tornar-se necessário recorrer a um antiespasmódico dado que a morfina aumenta o tónus do músculo liso.

A morfina reduz a motilidade intestinal, sendo por vezes usada no tratamento sintomático da diarreia. Também alivia a dispneia que surge em consequência da insuficiência ventricular esquerda e do edema pulmonar. É eficaz na supressão da tosse, no entanto, neste caso é preferível recorrer à codeína por não apresentar risco de desenvolver dependência. A morfina pode ser necessária para controlar tosses intratáveis associadas ao cancro de pulmão em situação terminal. A morfina tem sido utilizada no pré-operatório como adjuvante da anestesia, para alívio da dor e para combater a ansiedade. Também é utilizada em doses elevadas como anestésico geral em certos tipos de intervenções cirúrgicas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Quando a morfina é administrada por via subcutânea ou intramuscular, a absorção é rápida e completa.

Após administração intravenosa, a morfina possui um volume aparente de distribuição entre 1,0 e 4,7 litros/kg.

A morfina injetada no espaço epidural é rapidamente absorvida para a circulação geral, sendo as curvas de concentração plasmáticas/tempo semelhante às obtidas após a administração intravenosa ou intramuscular. Aproximadamente 4% da dose injetada no espaço epidural alcança o líquido céfalo-raquidiano.

A via intratecal não atinge a barreira meníngea e, portanto, doses inferiores produzem uma analgesia equivalente à obtida através da via epidural. O volume aparente de distribuição da morfina no espaço intratecal é de 22 ± 8 ml. Aproximadamente 15% da morfina administrada ao nível lombar, através de injeção subdural, alcança as estruturas superiores. Esta difusão ascendente não determina apenas a extensão da analgesia, como condiciona o aparecimento da maioria dos efeitos adversos produzidos pela morfina administrada por esta via.

Cerca de 35% da morfina liga-se às proteínas plasmáticas. A *clearance* plasmática é de 0,9 – 1,2 l/kg/h.

A maior parte da morfina administrada sofre conjugação com o ácido glucorónico no fígado e intestino, originando o metabolito principal da morfina (morfina-3-glucoronido), que é inativo, e o metabolito ativo (morfina-6-glucoronido). Este último pode contribuir para o efeito analgésico da morfina, especialmente quando a administração é oral e repetida. Outros metabolitos ativos são a normorfina e a codeína. Provavelmente, a morfina sofre circulação entero-hepática.

A morfina distribui-se por todo o organismo, mas principalmente nos rins, fígado, pulmões e baço, apresentando menores concentrações no cérebro e músculos. A morfina atravessa a barreira hemato-encefálica com menor facilidade que outros fármacos mais lipossolúveis como seja a diamorfina; no entanto, foi detetada no fluído cérebro-espinal. A morfina difunde-se através da barreira placentária, surgindo vestígios no leite materno e suor.

O tempo de semivida da morfina é de 1,7 horas e o da morfina-3-glucoronido é de 2,4 a 6,7 horas.

Cerca de 10% da morfina administrada é excretada, após conjugação, através da biliar passando para as fezes. A quantidade restante é excretada na urina, essencialmente sob a forma de conjugados. Cerca de 90% do total de morfina administrada é excretada pela urina, ao fim de 24 horas, na forma inalterada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Do ponto de vista da segurança farmacológica, deverá realçar-se o facto de que não foram observados efeitos nocivos nos estudos de experimentação animal no domínio das funções vitais, tais como a cardíaca e circulatória, ou no sistema reprodutivo, desde que sejam respeitadas as doses terapêuticas recomendadas.

No entanto, o interesse clínico da morfina é de certo modo restrito, dados os efeitos indesejáveis que pode originar, a diferentes níveis. Assim, só deverá ser utilizada em situações graves com sintomatologia severa, segundo critério do clínico.

Toxicidade aguda

As DL₅₀ do cloridrato de morfina, por via intravenosa, no cão, rato fêmea e coelho são de 175 mg/kg, 265 mg/kg e 135 mg/kg, respetivamente.

Toxicidade reiterada

Não se dispõe de dados pré-clínicos sobre a toxicidade de doses repetidas.

Potencial carcinogénico

Não se dispõe de dados pré-clínicos sobre a carcinogenicidade da morfina.

Potencial mutagénico

Não se dispõe de dados pré-clínicos sobre a mutageneidade da morfina.

Embriotoxicidade

A morfina administrada a ratos fêmea numa dose de 35 mg/kg/dia (35 vezes da dose habitual para o Ser humano) provoca um aumento da mortalidade nas crias e um atraso no crescimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

O cloridrato de morfina, como todos os sais de morfina, é sensível a alterações de pH, sendo provável que ocorra a sua precipitação a pH alcalino. Deste modo, é incompatível com as bases, brometos e iodetos, assim como com o permanganato de potássio e o ácido tânico. É igualmente incompatível com os sais de ferro, chumbo, magnésio, prata, cobre e zinco.

A morfina é fisicamente incompatível com a aminofilina, sais sódicos do ácido barbitúrico e a fenitoína.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Proteger da luz. Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

A solução de morfina está acondicionada em ampolas de vidro de 1 ml, apresentadas em caixas de cartão de 10 unidades.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Quando se administra a morfina por via parentérica, o doente deve estar deitado ou permanecer encostado, de modo a minimizar os efeitos secundários, tais como a hipotensão, enjoo, atordoamento, náuseas e vômitos.

Antes da administração epidural deve-se verificar se a agulha ou o catéter foram colocados corretamente no espaço epidural. Pode realizar-se uma aspiração, de forma a comprovar a presença de líquido céfalo-raquidiano ou sangue, o que seria indicador da colocação subdural ou intravascular, respetivamente.

Recomenda-se que a administração de morfina por via intravenosa seja feita lentamente através de uma solução diluída e durante vários minutos.

No caso de ser necessário realizar uma diluição, esta deverá ser feita com uma solução isotónica de cloreto de sódio.

As ampolas de morfina não devem ser esterilizadas em autoclave.

As soluções para injeção destinam-se a uma única utilização. A administração deve ser feita imediatamente após abertura da ampola.

Após utilização rejeitar o volume residual da ampola.

Antes de administrar ler as informações contidas no folheto informativo.

Não usar após expirar a data de validade impressa no recipiente.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

B.Braun Medical Lda.
Est. Consiglieri Pedroso, 80
Queluz de Baixo
2730-053 Barcarena

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo	Apresentação
2164085	10 Ampolas de vidro de 1 ml

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE

INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 05 de fevereiro de 1993

Data da última renovação: 25 de fevereiro de 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11/2015

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Morfina 2% Braun 40 mg/ 2 ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Composição	Por 100 ml de solução
Cloridrato de morfina. 3H ₂ O	2 g

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

4.1.1 A nível do Sistema Nervoso Central

A) Efeitos gerais

No Ser humano, as ações fundamentais da morfina são a analgesia e o sono-hipnoanalgesia. A dose de 10 mg por via subcutânea alivia a dor assim como todas as sensações desagradáveis como a ansiedade, medo, apreensão, fadiga, fome, o que determina uma sensação de bem-estar, euforia; embora sejam deprimidas a atenção e a capacidade de concentração (inatividade mental); pode ainda observar-se sedação, sonolência e apatia. São frequentes as náuseas e vômitos - estimulação a nível do bulbo - bem como o prurido.

Em doses maiores (20 mg), o período de euforia passa rapidamente dando lugar a um estado de sono profundo, com depressão respiratória e miose, sendo o despertar acompanhado por depressão, mas sem ataxia.

B) Cérebro

A morfina tem essencialmente um efeito analgésico e hipnótico.

a) *Analgesia*

No Ser humano a analgesia constitui a aplicação clínica mais importante da morfina.

Trata-se de uma ação seletiva, pois obtém-se com pequenas doses e sem depressão das outras formas de sensibilidade - tátil, térmica, profunda, auditiva e visual - mesmo antes de provocar o sono e muitas vezes sem o produzir.

A morfina atua sobre qualquer tipo de dor, quer seja somática ou visceral, leve ou de maior intensidade, como por exemplo no caso das cólicas biliares ou renais, na dor traumática ou na produzida pelo enfarte do miocárdio ou pelo cancro; sendo o seu uso mais importante na dor intensa.

A morfina atua sobre a dor de dois modos distintos: a) elevando a amplitude do estímulo necessário para provocar a dor; b) alterando a reação psíquica, de modo que a ansiedade, a apreensão e o medo desaparecem, de forma tal que o doente pode perceber onde lhe dói, mas não a teme pelo que se torna tolerável. Para além disso, se surgir sonolência, este ainda eleva mais a amplitude do estímulo necessário para produzir dor. No que se refere ao modo de ação da morfina, ou melhor, ao local onde ocorre esta ação, não existem estudos experimentais conclusivos, no entanto, é provável que a morfina atue através da depressão do complexo tálamo ótico - lóbulo pré-frontal, o qual constitui o centro da percepção dolorosa e da reação psicológica emocional que a acompanha; também é possível que ocorra um bloqueio da formação reticular cujo papel no componente emocional da dor é bem conhecido.

b) Sono

O efeito hipnótico é a segunda ação importante da morfina; o fármaco produz sono em animais e no Ser humano, sendo especialmente útil nos casos de insónia devida a dor. O modo de ação hipnótica é diferente do de ação analgésica, de facto estas duas ações encontram-se dissociadas em muitos fármacos (ex. os salicilatos são analgésicos e não hipnóticos). No que se refere aos tipos de sono, a morfina suprime o sono com movimentos oculares rápidos ou sono REM, aumentando o tempo de sono REM quando se suprime a administração da morfina (efeito "rebound").

É provável que a ação hipnótica da morfina se deva à depressão da formação reticular e do córtex cerebral, tal como acontece com os barbitúricos, visto que ambos os fármacos originam um traçado eletroencefalográfico semelhante.

c) Eletroencefalograma

O traçado eletroencefalográfico, nos animais de experiência e no Ser humano, não se altera com a administração de doses pequenas de morfina que não produzam sono. No entanto, se se utilizarem doses maiores que já produzam sono, surgem alterações no eletroencefalograma semelhantes às observadas com os barbitúricos, especialmente ondas lentas e amplas - sincronização.

C) Mesencéfalo

A este nível a morfina produz ações estimulantes e depressoras; verifica-se depressão da formação reticular.

Mesmo em pequenas doses este fármaco desenvolve miose (constricção da pupila), e em caso de intoxicação esta miose é extrema, constituindo um dos métodos de diagnóstico; este efeito é de origem central e aceita-se que se deve à estimulação do centro pupiloconstritor parassimpático mesencefálico. Doses muito altas produzem midríase

paralítica por anóxia - paralisia respiratória.

D) Bulbo

Também neste caso ocorre a estimulação de alguns centros e a depressão de outros. Assim, a morfina estimula o centro vagal, surgindo ligeira bradicardia que pode ser suprimida administrando atropina.

A morfina pode provocar náuseas (30% dos casos) e vômitos (10% dos casos), o que se deve à estimulação não do centro bulbar do vômito, mas da zona emética quimiorreceptora, que por sua vez envia mensagens para o centro do vômito. A ação emética da morfina é antagonizada pelas fenotiazinas. Em doses elevadas, a morfina atua como antiemético, deprimindo o centro do vômito, sobretudo se a via de administração for a intravenosa.

A morfina deprime o centro respiratório e o centro da tosse na região bulbar de forma seletiva.

4.1.2 A nível do sistema cardiovascular

A) Coração

No Ser humano, a administração intravenosa de doses terapêuticas não produz depressão cardíaca, apenas ligeira bradicardia, devida à estimulação do centro vagal e bulbar. Doses muito elevadas podem provocar uma inversão da onda T do eletrocardiograma, devido a fenômenos de anóxia do miocárdio; estes são consequência da depressão respiratória provocada pela morfina.

B) Vasos sanguíneos

As doses terapêuticas de morfina, administrada por via intravenosa, não provocam alterações significativas na pressão arterial; ocorre vasodilatação cutânea, especialmente na face e pescoço - libertação de histamina, o que explica o possível aparecimento de prurido.

Em alguns casos pode ocorrer hipotensão ortostática, possivelmente de origem central. As doses elevadas produzem descida da pressão arterial, agravada pela depressão respiratória.

4.1.3 A nível do sistema respiratório

A) Respiração

a) Depressão respiratória

A morfina apresenta uma ação seletiva depressora sobre o centro respiratório, já evidente quando se utilizam pequenas doses que não chegam a provocar o sono. Doses elevadas de morfina podem conduzir à morte por paralisia do centro respiratório; é esta

a causa de morte da intoxicação pela morfina.

Utilizando as doses convencionais de 10 a 20 mg de morfina observa-se uma diminuição da frequência e do volume respiratórios por minuto (ventilação pulmonar) de 13,6% durante os primeiros 3 a 7 minutos de perfusão intravenosa, e de 12,4% quando a administração é feita por via intramuscular.

b) Dispneia

A morfina apresenta a propriedade de aliviar a dispneia qualquer que seja a sua origem, especialmente porque diminui a excitabilidade do centro respiratório. Suprime assim a sensação dispneica, como aliás faz com todas as sensações desagradáveis.

c) Tosse

Os alcaloides fenantrénicos são capazes de inibir o reflexo da tosse - ação béquica - por depressão do centro da tosse.

A morfina é um poderoso antitússico (béquico), deprimindo o reflexo da tosse mesmo quando se utilizam pequenas doses (2 a 4 mg). No entanto, este efeito calmante não é muito utilizado dado o risco de surgir dependência e depressão respiratória.

A codeína apesar de menos potente é o fármaco de eleição para acalmar a tosse, dada a sua fraca toxicidade e fraca propensão para desenvolver farmacodependência.

B) Brônquios

Os alcaloides fenantrénicos do ópio estimulam a contração da musculatura lisa e, em concentrações elevadas originam broncoconstrição. Quando se utilizam as doses terapêuticas de morfina, este efeito não é muito evidente; no entanto, é necessário ter muito cuidado quando se administra morfina na asma brônquica.

4.1.4 A nível do trato gastrointestinal

A) Estômago

A secreção gástrica é inibida pela ação da morfina, quer no estado de jejum quer no estado pós-prandial. Produz-se aumento do tónus do esfíncter e do antro pilórico, assim como do duodeno - os alcaloides fenantrénicos estimulam o músculo liso - o que retarda a evacuação gástrica. A atropina antagoniza parcialmente este efeito.

B) Intestino

As secreções pancreática, biliar e intestinal encontram-se diminuídas pela ação da morfina. Este fármaco aumenta o tónus do intestino delgado e grosso - ação espasmogénica -, assim como as contrações não propulsivas - de segmentação e pendulares -; os espasmos interferem com o deslocamento do conteúdo intestinal de forma que as ondas peristálticas, ou seja os movimentos propulsivos, são notavelmente diminuídos - retardamento hipertónico do peristaltismo. Os esfíncteres são contraídos pela morfina, em especial o íleocecal e o retal.

Todos estes fenómenos retardam a passagem do conteúdo intestinal, produzindo-se uma maior absorção de água no intestino delgado e cólon, e conseqüentemente, uma maior dissecação do seu conteúdo - quimo e fezes. No Ser humano, a atropina antagoniza parcialmente esta ação espasmogénica.

C) Efeito obstipante

A morfina tem um efeito obstipante em consequência de três fatores a citar:

- Atraso no trânsito gastrointestinal devido aos espasmos, com diminuição do peristaltismo.
- Diminuição das secreções intestinais, o que contribui para a dissecação e dificuldade de passagem do conteúdo intestinal.
- Diminuição do reflexo da defecação.

Este efeito obstipante é indesejável quando se utiliza a morfina como analgésico - produz-se com doses pequenas -, mas é útil em casos de diarreia, desinteria, hemorragia intestinal.

4.1.5 A nível do trato biliar

Os alcaloides fenantrénicos produzem espasmo do esfíncter de Oddi com aumento da pressão intracoledociana, impedindo assim o esvaziamento biliar o que pode originar a típica cólica biliar.

4.1.6 A nível do rim e trato urinário

A) Diurese

A morfina produz diminuição da diurese; esta ação antidiurética deve-se essencialmente à libertação da hormona antidiurética da neurohipófise por estimulação do núcleo supraóptico do hipotálamo.

B) Trato urinário

A morfina aumenta o tónus e contrações do ureter. A atropina antagoniza o efeito da morfina sobre o ureter. Em caso de cólica renal, a morfina atua devido à sua ação analgésica central; sendo recomendável administrá-la conjuntamente com atropina para contrabalançar a sua ação espasmogénica.

A morfina pode ainda provocar o espasmo do esfíncter vesical com conseqüente retenção urinária.

Em conclusão, a morfina encontra-se indicada no tratamento das seguintes situações:
processos dolorosos de intensidade severa
dor no pós-operatório imediato

dor em doenças crônicas malignas
dor no enfarte do miocárdio
dispneia associada a insuficiência ventricular esquerda e edema pulmonar

4.2 Posologia e modo de administração

A dose deverá ser ajustada de acordo com as necessidades individuais, segundo critério do clínico. Os doentes idosos e debilitados, assim como os insuficientes hepáticos e renais, poderão necessitar de redução das doses.

Via subcutânea ou intramuscular:

Por via subcutânea ou intramuscular, a dose usual de cloridrato de morfina, oscila entre 5 e 20 mg de 4 em 4 horas.

- *Adultos:* Dor, 5-20 mg/4 horas, geralmente 10 mg, de acordo com as necessidades; analgesia durante o parto, 10 mg. A dose ótima recomendada para adultos é de 10 mg de morfina.

- *Dose pediátrica:* 0,1-0,2 mg/kg/4 horas, de acordo com as necessidades, até 15 mg. Em crianças com idades compreendidas entre 1 e 5 anos, a dose recomendada é de 2,5 a 5 mg. Em crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos, a dose recomendada oscila entre 5 e 10 mg.

Intravenosa:

Doses superiores a 15 mg são normalmente administradas lentamente por via intravenosa; por vezes são utilizadas como dose de carga em perfusões contínuas.

As doses de manutenção normalmente utilizadas em perfusão contínua intravenosa oscilam geralmente entre 0,8 mg e 80 mg por hora, embora alguns doentes necessitem de doses bastante mais elevadas. Doses semelhantes têm sido usadas em perfusões contínuas subcutâneas.

- *Adultos:* Dor associada ao enfarte: 2-15 mg, podendo administrar-se doses crescentes (1-3 mg) em cada 5 a 30 minutos de acordo com a necessidade do doente e desde que não haja contra-indicação (ver também 4.3) . Em administração contínua, o ritmo inicial recomendado em adultos é de 0,8-10 mg/h, sendo posteriormente ajustado em função da resposta até um máximo de 80 mg/h. Nos casos de dor muito intensa, podem ser utilizadas velocidades de perfusão até 440 mg/h.

- *Dose pediátrica:* 0,03-0,15 mg/kg/h (dor crónica); 0,1-0,4 mg/kg/h (dor pós-operatória)

Epidural (lombar):

- *Adultos:* 5 mg. No caso de ser necessário, adicionar 1 ou 2 mg adicionais ao fim de uma hora, até uma dose total de 10 mg/24 h.

Intratecal (lombar):

- *Adultos*: 0,2-1 mg/24 h.

Aquando de uma administração parentérica a perfusão pode ser intermitente ou contínua, de acordo com as necessidades individuais do doente em termos de analgesia. Dado que a administração intravenosa rápida da maioria dos analgésicos opiáceos já tem determinado diversos efeitos adversos, deve-se reduzir a dose e administrar lentamente uma solução previamente diluída, durante alguns minutos.

Deverão estar sempre disponíveis equipamentos de ventilação artificial e um antagonista dos opiáceos. Quando se administram analgésicos opiáceos por via parentérica, o doente encontra-se, normalmente, entubado, devendo permanecer em posição recostada alguns minutos após a administração de morfina, de forma a minimizar os efeitos adversos que poderão surgir (hipotensão, sensação de enjoo, náuseas e vômitos).

4.3 Contraindicações

Os analgésicos potentes, em especial a morfina, estão contraindicados nas seguintes situações:

a) Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

b) Choque. Dado que o estado de choque torna o doente suscetível à morfina, o seu uso deverá ser evitado a menos que haja dor muito intensa.

c) Asma brônquica. A morfina está contraindicada em caso de acesso de asma, dado que: aumenta a anóxia por depressão respiratória; inibe o reflexo da tosse, o qual elimina secreções brônquicas; produz broncoconstrição e liberta histamina.

d) Estados convulsivos. Não se deve administrar morfina em caso de epilepsia, tétano, intoxicação por estricnina, pois pode aumentar as convulsões.

e) Geriatria e caquexia. Existe nestes casos uma sensibilidade aumentada à morfina, pelo que tem que haver um ajuste da dose.

f). Intoxicação alcoólica aguda / delirium tremens

g) Doenças inflamatórias ou obstrutivas do intestino.

h) Lactentes e sobretudo recém-nascidos. Apresentam uma sensibilidade aumentada aos opiáceos dado que a depressão provocada no centro respiratório é maior e o seu sistema de destoxificação de fármacos ainda se encontra incompleto.

i) Administração concomitante com inibidores da MAO e durante duas semanas após a interrupção dos mesmos. Risco de íleus paralítico e síndrome abdominal agudo de etiologia desconhecida.

A morfina encontra-se ainda contraindicada em doentes com alergia à morfina ou outras substâncias opiáceas, assim como em doentes com depressão respiratória ou doença respiratória obstrutiva grave. A administração de morfina por via epidural ou intratecal encontra-se igualmente contraindicada no caso de existir infeção no local da injeção e em doentes com alterações graves da coagulação.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

a) Insuficiência hepática. A administração de morfina em caso de cirrose ou hepatite aguda deve ser feita com muito cuidado dado que, como o processo de destoxificação da morfina no fígado se encontra muito diminuído nestas situações, facilmente se chega ao estado de coma mesmo utilizando pequenas doses.

b) Insuficiência respiratória. Em processos pulmonares agudos e crónicos - enfisema, doenças pulmonares crónicas -, sobretudo quando existe cianose e secreção brônquica excessiva, deve utilizar-se a morfina com extrema precaução, visto que este fármaco pode facilmente aumentar a anóxia por depressão do centro respiratório.

c) Insuficiência renal.

d) Hipotiroidismo, insuficiência adrenocortical. Nestes casos os hipnoanalgésicos apresentam uma ação aumentada. O mixedema não tratado constitui uma contraindicação definida para a morfina e demais opiáceos.

e) Lesões intracranianas. Em caso de traumatismos e de hipertensão intracraniana deve administrar-se a morfina com cuidado dado o perigo de depressão do centro respiratório e de aumento da pressão intracraniana associados a este fármaco.

f) Hipertrofia prostática.

g) Miastenia grave.

Precauções também a ter em doentes que sofram de hipotensão, convulsões, diminuição da reserva respiratória, cirurgia prévia das vias biliares, flutter auricular e outras arritmias supraventriculares. Pode haver retenção urinária em doentes com hipertrofia prostática ou doença uretral

Recomenda-se um controlo clínico especial na presença de pressão intracraniana aumentada, lesão cerebral, asma crónica, hipotensão, hipotiroidismo, taquicardia supraventricular, hipertrofia prostática ou estenose uretral, disfunção da vesícula biliar, doença inflamatória intestinal grave ou história de dependência de estupefacientes.

As doses deverão ser reduzidas no caso de doentes muito jovens, doentes geriátricos, doentes debilitados ou insuficientes renais e hepáticos, na medida em que estes podem ser mais sensíveis aos efeitos da morfina, especialmente à depressão respiratória. Os recém-nascidos são igualmente mais sensíveis aos opiáceos. Isto reforça a ideia de que a dor deve ser controlada de modo individual.

Os analgésicos opiáceos podem interferir com os estudos de esvaziamento gástrico, dado que o retardam; com a determinação das lipases plasmáticas, dado que aumentam a pressão intrabiliar impedindo o normal esvaziamento biliar; interferem também com a determinação de alguns valores fisiológicos como sejam a pressão do líquido céfalo-raquidiano (LCR), este encontra-se aumentado como consequência da depressão respiratória; interferem com a determinação da Alanina aminotransferase sérica, bilirrubina sérica, desidrogenase láctica sérica (LDH), fosfatase alcalina sérica entre outros.

Recomenda-se a monitorização da função respiratória aquando da administração de opiáceos.

A administração repetida pode produzir dependência e tolerância. Existe tolerância cruzada e dependência cruzada entre opiáceos que atuam nos mesmos recetores da dor. A interrupção brusca do tratamento em doentes com dependência física pode precipitar uma síndrome de abstinência. Também podem apresentar-se sintomas de abstinência depois da administração de um antagonista opiáceo (naloxona ou naltrexona) ou de um agonista/antagonista (pentazocina) a doentes com dependência aos opiáceos.

A dependência física dos doentes que recebem tratamento prolongado para a dor crónica intensa raramente conduz a uma dependência real.

Para a administração epidural ou intratecal é preferível a injeção na região lombar, devido ao aumento do risco de depressão respiratória quando a administração é feita na região torácica.

Em doentes em choque, a alteração da perfusão pode evitar a absorção completa após uma injeção intramuscular ou subcutânea. A administração repetida pode originar uma sobredosagem visto que há uma absorção excessiva quando se recupera a circulação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Existem medicamentos cuja administração simultânea com a morfina não é recomendada, na medida em que podem conduzir a certos riscos ou distúrbios, tais como:

Antidiarreicos e antiperistálticos (tais como loperamida, caulino, pectina, alcaloides da beladona e ópio): podem aumentar o risco de obstipação grave, assim como depressão do SNC.

Antihipertensivos (especialmente os bloqueadores ganglionares) ou diuréticos e outros medicamentos hipotensores: os efeitos hipotensores destes fármacos são potenciados pelos analgésicos opiáceos, aumentando o risco de hipotensão ortostática.

Antimuscarínicos ou outros medicamentos com esta ação: o uso simultâneo destes fármacos com os analgésicos opiáceos aumenta o risco de obstipação grave, o que pode ocasionar íleo paralítico e/ou retenção urinária.

A administração concomitante com inibidores da MAO e durante duas semanas após a interrupção dos mesmos está contraindicada.

Naltrexona: a sua administração a um doente com dependência física de fármacos opiáceos precipitará os sintomas de supressão; estes podem surgir 5 minutos após a administração de naltrexona, persistir até 48 horas e os seus efeitos são dificilmente reversíveis. Para além disso, a naltrexona bloqueia os efeitos terapêuticos dos opiáceos. Apesar do uso de doses aumentadas de morfina poderem superar o bloqueio da naltrexona não devem ser utilizadas, na medida em que podem aumentar e prolongar a depressão respiratória e o colapso circulatório.

- Alguns analgésicos opióides com alguma atividade antagonista como a buprenorfina, butorfanol, nalbufina, pentazocina podem precipitar síndrome de abstinência em doentes que usaram recentemente morfina

- A ciclizina pode antagonizar os benefícios hemodinâmicos da morfina

- A morfina retarda a absorção da mexilitina e antagoniza os efeitos gastrointestinais metoclopramida, da domperidona e possivelmente do cisapride

Existe um outro grupo de medicamentos que aumentam os efeitos da morfina. Deste modo, em caso da sua administração conjunta, as doses de ambos devem ser ajustadas. Entre eles encontram-se:

Depressores do Sistema Nervoso Central (S.N.C) (antipsicóticos, anestésicos, álcool, antidepressivos tricíclicos, hipnóticos, sedativos): o uso concomitante destes fármacos com os analgésicos opiáceos pode aumentar a depressão do S.N.C, a depressão respiratória e a hipotensão. Para além disso, algumas fenotiazinas aumentam, enquanto outras diminuem, os efeitos dos analgésicos opiáceos utilizados como coadjuvantes da anestesia. Por outro lado, a administração simultânea com outros depressores do S.N.C que apresentem risco potencial de desenvolver habituação, vai aumentar esse risco.

Bloqueadores neuromusculares e outros medicamentos que possuam alguma atividade bloqueadora neuromuscular: a depressão respiratória central provocada pelos opiáceos pode aumentar ou prolongar-se por ação destes fármacos (apneia ou paragem respiratória).

Analgésicos agonistas dos opiáceos (incluindo o fentanilo e alfentanilo): se se administrarem simultaneamente dois ou mais, podem resultar efeitos aditivos sobre a depressão do SNC, depressão respiratória e hipotensão.

Pentazocina, Nalbufina e Butorfanol: podem conduzir a efeitos secundários aditivos. A Pentazocina e Nalbufina podem também precipitar sintomas de supressão e antagonizar os efeitos de analgesia e depressão do SNC.

Por último, existe um outro grupo de medicamentos que diminuem os efeitos da morfina, entre os quais:

Buprenorfina: compete para os recetores μ . Apesar de antagonizar os efeitos de depressão respiratória para as doses elevadas de morfina, pode produzir depressão respiratória aditiva com doses baixas de morfina.

Naloxona: antagoniza os efeitos analgésicos, depressores do S.N.C e depressores respiratórios dos analgésicos opiáceos, podendo ainda precipitar sintomas de supressão em doentes com dependência física se não for utilizada para tratar a sobredosagem de morfina. Sem dúvida, as doses intravasculares baixas de naloxona diminuem a incidência de efeitos secundários.

Deve-se evitar a ingestão de bebidas alcoólicas pois a depressão do centro respiratório e do S.N.C pode ser potenciada.

No caso da administração concomitante ser estritamente necessária, as doses devem ser reduzidas e proceder-se à monitorização do doente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Antes de administrar opiáceos durante a gravidez deverá avaliar-se a relação risco-benefício, já que este tipo de fármacos atravessa a barreira placentária podendo provocar depressão respiratória no feto. O seu uso regular durante a gravidez pode produzir dependência física no feto o que conduz a sintomas de supressão (convulsões, irritabilidade, choro excessivo, tremores, reflexos hiperativos, febre, vômitos, diarreia) no recém-nascido.

Apesar de não estarem descritos efeitos teratogénicos no Ser humano, não se realizaram estudos controlados. A morfina em doses muito elevadas produziu efeitos teratogénicos em ratos (categoria C para a gravidez segundo a F.D.A).

Quando a morfina é administrada durante o parto, ela entra facilmente na circulação fetal, podendo produzir depressão respiratória no recém-nascido, especialmente se este for prematuro. A administração intratecal de cerca de 1 mg de morfina tem pouco efeito sobre a primeira fase do parto, enquanto que pode prolongar a segunda fase.

Apesar da morfina se excretar no leite materno, as concentrações que surgem no leite, quando são administradas as doses terapêuticas normalmente utilizadas, são baixas. Não estão descritos problemas no Ser humano para a maioria dos analgésicos opiáceos e desconhecem-se os possíveis efeitos sobre o lactente. É sempre necessário avaliar a relação risco-benefício dado o risco de dependência para o feto.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de morfina 2% Braun sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis.

Mesmo em situações de adequada utilização da morfina, os tempos de reação são muito variáveis visto que este fármaco pode produzir sonolência. Assim, a capacidade de participação ativa na condução de veículos ou na operação de máquinas pode ser consideravelmente afetada. Esta situação torna-se ainda mais válida no caso da ingestão oral concomitante de álcool. Em face do anteriormente exposto, não se recomenda este tipo de atividades, ou quaisquer outras atividades de risco, durante a terapêutica com morfina.

4.8 Efeitos indesejáveis

O perfil toxicológico da morfina é semelhante ao dos restantes analgésicos opiáceos, apesar dos efeitos indesejáveis se apresentarem com mais frequência.

Nas doses normalmente utilizadas, os efeitos indesejáveis mais comuns da morfina e de outros analgésicos opiáceos são náuseas, vômitos, obstipação, sonolência e confusão mental, sudorese, euforia; o uso prolongado geralmente desenvolve habituação.

Mesmo com doses terapêuticas pode existir uma moderada depressão respiratória. Dependência física e psíquica pode surgir após 1-2 semanas. Síndrome de privação surge algumas horas após a paragem do tratamento prolongado e atinge um máximo entre a 36^a e 72^a horas.

A micção pode tornar-se difícil e podem surgir espasmos biliares ou uretéricos; verifica-se também um efeito antidiurético. Também pode surgir cefaleia, agitação, tremor, convulsões, ansiedade, depressão, insónia, hipertensão intracraniana, sensação de boca seca, espasmo da laringe, diarreia, câibras abdominais, alterações do gosto, suores, rubor da face, vertigens, bradicardia, palpitações, hipertensão, hipotensão, colapso, apneia, paragem cardíaca, retenção urinária, redução da libido, impotência, visão nublada, *nistagmus*, edema, hipotermia, inquietação, alterações do humor, alucinações, diplopia e miose. Este tipo de efeitos é mais vulgar em doentes de ambulatório, com dores não muito intensas, do que em doentes acamados.

Alguns doentes apresentam aumento da pressão intracraniana. Pode surgir rigidez muscular como consequência da administração de doses elevadas.

A administração de doses mais elevadas produz depressão respiratória e hipotensão, acompanhadas de insuficiências circulatórias e coma profundo. Especialmente nas crianças podem surgir convulsões. A insuficiência respiratória pode conduzir à morte.

A morfina e alguns dos outros opiáceos levam à libertação de histamina, de acordo com a dose administrada. A histamina é uma das responsáveis pelo aparecimento de edema, urticária, prurido, erupções exantemáticas, hipotensão e rubor. No local da injeção podem surgir dermatites de contacto, dor e irritação. Raramente surgem reações anafiláticas após administração intravenosa.

A administração epidural ou intratecal não elimina o risco de efeitos secundários graves. A depressão respiratória pode surgir um pouco depois da administração devido à redistribuição venosa direta sobre os centros respiratórios do sistema nervoso central. Além disso, pode produzir depressão respiração tardia até 24 horas após a administração, possivelmente como resultado da extensão rostral. Depois da administração epidural ou intratecal de morfina, produz-se frequentemente retenção urinária, especialmente nos homens, que pode persistir durante 10 a 20 horas após a injeção, pelo que pode ser necessária uma cateterização. Também com frequência, e dependendo da dose, produz-se prurido generalizado.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>,

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A intoxicação por morfina, seja devida a uma sobredosagem acidental ou devida a uma tentativa de suicídio, determina o aparecimento de alterações nervosas (depressão do sistema nervoso central), respiratórias (depressão) e cardiovasculares (bradipneia). Existe uma ampla variação interindividual no que respeita à dose tóxica e mortal, sendo especialmente suscetíveis as crianças, e sobretudo os recém-nascidos, por apresentarem mecanismos de destoxificação (conjugação) incompletos; também os gerentes apresentam maior suscetibilidade a este tipo de intoxicação.

Em termos gerais, pode-se afirmar que 60 mg de morfina constituem uma dose tóxica para um adulto não dependente, 100 mg provocam uma grave intoxicação, 200 mg constituem uma dose normalmente mortal e 600 mg são seguramente mortais.

As alterações nervosas consistem num sono profundo, torpor ou coma (dependendo da dose administrada), com miose intensa (pupilas em "ponta de alfinete"), podendo logo de seguida surgir midríase devido à anóxia. Existe flacidez muscular e descida da temperatura corporal (a pele fica fria e húmida). Em alguns casos a depressão nervosa pode ser precedida por excitação, delírio e vômitos.

As manifestações respiratórias são as mais importantes; a respiração faz-se muito lentamente - 2 a 4 vezes por minuto - e superficialmente; se o coma for prolongado pode surgir uma pneumonia ou broncopneumonia, tal como acontece com os barbitúricos. Também pode observar-se a respiração periódica de Cheyne-Stokes, sendo também frequente a cianose.

As alterações cardiovasculares, secundárias à depressão respiratória e anóxia, consistem no aparecimento de hipotensão, até chegar ao estado de choque; existe oligúria ou anúria, devido à ação antidiurética e hipotensora da morfina. Em casos raros surgiu depressão cardíaca mortal; geralmente a contração cardíaca mantém-se durante uns minutos após a paragem respiratória.

A morte produz-se quase sempre por paragem respiratória, ao fim de 3 a 12 horas após a administração do fármaco. A morte pode também surgir em consequência do estado de choque ou das complicações infecciosas pulmonares posteriores.

O tratamento de uma intoxicação pela morfina inclui:

Administração de antagonistas. Este é o tratamento de eleição e consiste na administração intramuscular, ou preferencialmente intravenosa, de 0,4-0,8 mg de naloxona ou de 5 mg de nalorfina ou de 1 mg de levalorfano, de 5 em 5 minutos até obtenção de resultado satisfatório, sobretudo o restabelecimento da respiração normal. A injeção de naloxona pode ser repetida em intervalos de dois a três minutos. Dado que a duração do efeito da naloxona é significativamente inferior ao da morfina por via epidural ou intratecal, pode ser necessária uma administração repetida do antagonista. Deve-se ter em consideração que a naloxona também pode antagonizar as ações analgésicas da morfina e que pode precipitar sintomas de abstinência em doentes com dependência física.

- Administração de um emético, desde que o indivíduo esteja consciente, ou então lavagem ao estômago se a intoxicação foi provocada pela ingestão oral.

Deve proceder-se à monitorização do doente.

Em caso de sobredosagem ou ingestão acidental, contactar o Centro de Informações Antiveneno (Tel. 808 250 142).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: 2.12. - Sistema Nervoso Central – Analgésicos estupefacientes

Código ATC: N02AA01 Morphine

A morfina é um derivado fenantrénico e o principal alcaloide do ópio. É um analgésico opiáceo com atividade agonista nos recetores específicos situados no cérebro, medula espinal e outros tecidos (recetores opiáceos μ e, em menor extensão, nos recetores κ). Os recetores μ distribuem-se de forma discreta no cérebro, encontrando-se em elevadas quantidades na amígdala posterior, tálamo, hipotálamo, núcleo caudado, Putamen e determinadas áreas corticais. Também se encontram nos axónios terminais de aferentes primários da substância gelatinosa da medula espinal e no núcleo espinal do nervo trigémio.

Atua essencialmente no S.N.C e no músculo liso. Apesar da morfina ser predominantemente um depressor do S.N.C, apresenta alguma ação estimulante central, a qual resulta em náuseas, vômitos e miose. A morfina geralmente aumenta o tónus do músculo liso, especialmente dos esfíncteres do trato gastrointestinal e biliar. Além da sua ação analgésica, a morfina possui numerosas ações farmacológicas adicionais (sedação, euforia, antitússico, miótico, depressor respiratório, emético, antidiarreico, etc.).

A morfina é um analgésico utilizado para o alívio da dor moderada ou forte, especialmente a dor associada a doenças neoplásicas, enfarte do miocárdio e cirurgia.

Quando se espera que a dor seja de curta duração, geralmente é preferível recorrer a um analgésico de ação mais curta que a morfina. Para além de aliviar a dor, a morfina também alivia a ansiedade associada à dor intensa. É útil como hipnótico quando a insónia se deve à dor, podendo também aliviar a dor associada a cólicas biliares ou renais; nestes casos pode tornar-se necessário recorrer a um antiespasmódico dado que a morfina aumenta o tónus do músculo liso.

A morfina reduz a motilidade intestinal, sendo por vezes usada no tratamento sintomático da diarreia. Também alivia a dispneia que surge em consequência da insuficiência ventricular esquerda e do edema pulmonar. É eficaz na supressão da tosse, no entanto, neste caso é preferível recorrer à codeína por não apresentar risco de desenvolver dependência. A morfina pode ser necessária para controlar tosses intratáveis associadas ao cancro de pulmão em situação terminal. A morfina tem sido utilizada no pré-operatório como adjuvante da anestesia, para alívio da dor e para combater a ansiedade. Também é utilizada em doses elevadas como anestésico geral em certos tipos de intervenções cirúrgicas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Quando a morfina é administrada por via subcutânea ou intramuscular, a absorção é rápida e completa.

Após administração intravenosa, a morfina possui um volume aparente de distribuição entre 1,0 e 4,7 litros/kg.

A morfina injetada no espaço epidural é rapidamente absorvida para a circulação geral, sendo as curvas de concentração plasmáticas/tempo semelhante às obtidas após a administração intravenosa ou intramuscular. Aproximadamente 4% da dose injetada no espaço epidural alcança o líquido céfalo-raquidiano.

A via intratecal não atinge a barreira meníngea e, portanto, doses inferiores produzem uma analgesia equivalente à obtida através da via epidural. O volume aparente de distribuição da morfina no espaço intratecal é de 22 ± 8 ml. Aproximadamente 15% da morfina administrada ao nível lombar, através de injeção subdural, alcança as estruturas superiores. Esta difusão ascendente não determina apenas a extensão da analgesia, como condiciona o aparecimento da maioria dos efeitos adversos produzidos pela morfina administrada por esta via.

Cerca de 35% da morfina liga-se às proteínas plasmáticas. A *clearance* plasmática é de 0,9 – 1,2 l/kg/h.

A maior parte da morfina administrada sofre conjugação com o ácido glucorónico no fígado e intestino, originando o metabolito principal da morfina (morfina-3-glucoronido), que é inativo, e o metabolito ativo (morfina-6-glucoronido). Este último pode contribuir para o efeito analgésico da morfina, especialmente quando a administração é oral e repetida. Outros metabolitos ativos são a normorfina e a codeína. Provavelmente, a morfina sofre circulação enterohepática.

A morfina distribui-se por todo o organismo, mas principalmente nos rins, fígado, pulmões e baço, apresentando menores concentrações no cérebro e músculos. A morfina atravessa a barreira hemato-encefálica com menor facilidade que outros fármacos mais lipossolúveis como seja a diamorfina; no entanto, foi detetada no fluido cérebro-espinhal. A morfina difunde-se através da barreira placentária, surgindo vestígios no leite materno e suor.

O tempo de semivida da morfina é de 1,7 horas e o da morfina-3-glucoronido é de 2,4 a 6,7 horas.

Cerca de 10% da morfina administrada é excretada, após conjugação, através da biliar passando para as fezes. A quantidade restante é excretada na urina, essencialmente sob a forma de conjugados. Cerca de 90% do total de morfina administrada é excretada pela urina, ao fim de 24 horas, na forma inalterada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Do ponto de vista da segurança farmacológica, deverá realçar-se o facto de que não foram observados efeitos nocivos nos estudos de experimentação animal no domínio das funções vitais, tais como a cardíaca e circulatória, ou no sistema reprodutivo, desde que sejam respeitadas as doses terapêuticas recomendadas.

No entanto, o interesse clínico da morfina é de certo modo restrito, dado os efeitos indesejáveis que pode originar a diferentes níveis. Assim, só deverá ser utilizada em situações graves com sintomatologia severa, segundo critério do clínico.

Toxicidade aguda

As DL_{50} do cloridrato de morfina, por via intravenosa, no cão, rato fêmea e coelho são de 175 mg/kg, 265 mg/kg e 135 mg/kg, respetivamente.

Toxicidade reiterada

Não se dispõe de dados pré-clínicos sobre a toxicidade de doses repetidas.

Potencial carcinogénico

Não se dispõe de dados pré-clínicos sobre a carcinogenicidade da morfina.

Potencial mutagénico

Não se dispõe de dados pré-clínicos sobre a mutagenicidade da morfina.

Embriotoxicidade

A morfina administrada a ratos fêmea numa dose de 35 mg/kg/dia (35 vezes da dose habitual para o Ser humano) provoca um aumento da mortalidade nas crias e um atraso no crescimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

O cloridrato de morfina, como todos os sais de morfina, é sensível a alterações de pH, sendo provável que ocorra a sua precipitação a pH alcalino. Deste modo, é incompatível com as bases, brometos e iodetos, assim como com o permanganato de potássio e o ácido tânico. É igualmente incompatível com os sais de ferro, chumbo, magnésio, prata, cobre e zinco.

A morfina é fisicamente incompatível com a aminofilina, sais sódicos do ácido barbitúrico e a fenitoína.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Proteger da luz. Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

A solução de morfina está acondicionada em ampolas de vidro de 2 ml, apresentadas em caixas de cartão de 10 unidades.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Quando se administra a morfina por via parentérica, o doente deve estar deitado ou permanecer encostado, de modo a minimizar os efeitos secundários, tais como a hipotensão, enjoo, atordoamento, náuseas e vômitos.

Antes da administração epidural deve-se verificar se a agulha ou o catéter foram colocados corretamente no espaço epidural. Pode realizar-se uma aspiração, de forma a comprovar a presença de líquido céfalo-raquidiano ou sangue, o que seria indicador da colocação subdural ou intravascular, respetivamente.

Recomenda-se que a administração de morfina por via intravenosa seja feita lentamente através de uma solução diluída e durante vários minutos.

No caso de ser necessário realizar uma diluição, esta deverá ser feita com uma solução isotónica de cloreto de sódio.

As ampolas de morfina não devem ser esterilizadas em autoclave.

As soluções para injeção destinam-se a uma única utilização. A administração deve ser feita imediatamente após abertura da ampola.

Após utilização rejeitar o volume residual da ampola.

Antes de administrar ler as informações contidas no folheto informativo.

Não usar após expirar a data de validade impressa no recipiente.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

B.Braun Medical Lda.
Est. Consiglieri Pedroso, 80
Queluz de Baixo
2730-053 Barcarena

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo	Apresentação
2164184	10 Ampolas de vidro de 2 ml

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 05 de fevereiro de 1993
Data de última renovação: 25 de fevereiro de 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11/2015