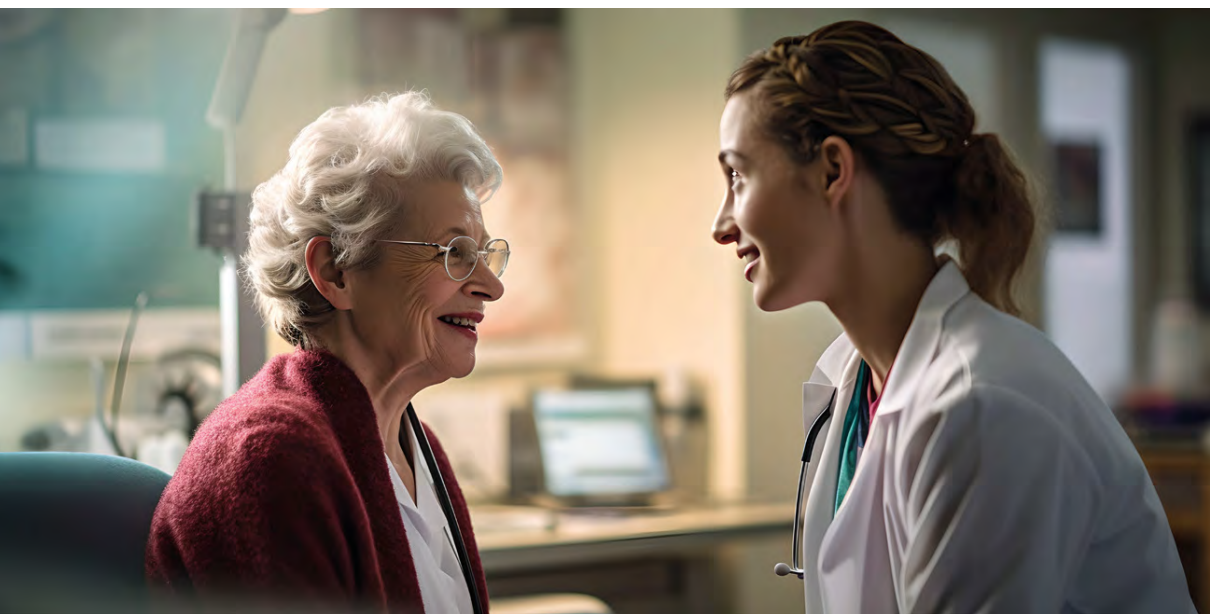


Carlos Marcelo de Barros

DOR

Perspectivas
e **Práticas** no
Tratamento Clínico





Sinopse histórica da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor-SBED

A Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor – SBED foi fundada por iniciativa de um grupo de médicos que participou do 1º Simpósio Brasileiro de Tratamento da Dor, realizado em São Paulo no dia 22 de outubro de 1982. A fundação oficial se deu às 20h00 do dia 29 de agosto de 1983, em reunião que se realizou no Centro Integrado da Dor, à rua Baltazar da Veiga, 490, em São Paulo, sob a coordenação dos neurocirurgiões Jorge Roberto Pagura e Moacir Schnapp. Em 31 de agosto de 1984, durante o Congresso Mundial da Dor, realizado em Seattle-USA, a SBED foi reconhecida como Capítulo Brasileiro (*IASP Brazilian Chapter*) da Sociedade Internacional para o Estudo da Dor *International Association for the Study of Pain IASP*.



Nós somos a EMS.

Um laboratório farmacêutico que olha a saúde além da cura.

Com mais de 60 anos de história, a EMS é líder do mercado farmacêutico brasileiro há mais de 18 anos consecutivos. Esse crescimento resulta do investimento constante em pesquisa e desenvolvimento, inovação, agilidade, pioneirismo no lançamento de produtos e da moderna estrutura fabril com sete complexos industriais, construídos de acordo com os padrões do FDA e certificados pela ANVISA e EMA. Nosso portfólio é completo como a saúde das pessoas merece ser.

NOSSA ESPECIALIDADE É ESTAR SEMPRE POR PERTO.

Como um dos maiores laboratórios em preferência prescritiva do Brasil, olhamos para a vida além da cura. E acordamos todos os dias pelo melhor motivo: levar bem-estar às pessoas que querem viver melhor. É isso que nos movimenta para a frente. É isso que nos provoca a evoluir do jeito certo.

Carlos Marcelo de Barros

DOR

**Perspectivas
e Práticas** no
Tratamento Clínico

Dor - Perspectivas e Práticas no Tratamento Clínico

Copyright © 2024

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio ou sistema, sem prévio consentimento da editora e dos autores, ficando os infratores sujeitos às penas previstas em lei.

Este livro foi produzido por:

Leitura Médica Ltda.

Av. Brigadeiro Luís Antônio, 1.700

Bela Vista – São Paulo, SP

CEP 01318-002 – Telefax: (11) 3151-2144

www.lmedica.com.br

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

de Barros, Carlos Marcelo - Dor - Perspectivas e Práticas no Tratamento Clínico/
Carlos Marcelo de Barros 1ª ed. – São Paulo: Leitura Médica, 2024.

Vários autores

Bibliografia

ISBN 978.65.87916.10.1

1. Dor crônica 2. Fisiopatologia 3. Diagnóstico 4. Tratamento
I. Título

Índice para catálogo sistemático:

1. Dor crônica : Clínica médica : Medicina

Impresso no Brasil 2024



Prefácio

É com grande satisfação que apresento este livro, que oferece uma abordagem direta e prática sobre dor crônica. Esta obra representa um esforço colaborativo entre vários médicos especialistas que atuam diretamente com pacientes com dor, ampliando assim o caráter real e prático deste trabalho. Desde seu nascimento, o objetivo deste livro foi compreender e abordar de forma mais eficaz a complexidade da dor crônica.

A dor crônica é um desafio multifacetado que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, interferindo significativamente na qualidade de vida e no bem-estar físico e emocional. Apesar dos avanços na medicina moderna, a compreensão completa dessa condição muitas vezes escapa aos limites do conhecimento convencional.

Este livro não pretende oferecer soluções simplistas para um problema tão complexo, mas sim fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre os diversos aspectos que envolvem a dor crônica. Desde a fisiopatologia até as abordagens terapêuticas mais inovadoras, cada capítulo foi cuidadosamente elaborado para oferecer informações valiosas e baseadas em evidências científicas.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a todos os que participaram desta obra, contribuindo com seu conhecimento, experiência e generosidade para tornar este livro uma realidade. Seu compromisso e dedicação foram fundamentais para enriquecer esta obra com valiosa experiência e perspectivas únicas.

Também desejo estender meus sinceros agradecimentos ao Laboratório EMS pelo apoio e pela oportunidade de colaborar neste projeto importante. Sua visão e compromisso com o avanço da medicina são exemplares e inspiradores.

Este livro é dedicado a todos aqueles que enfrentam a dor crônica, bem como aos profissionais dedicados que trabalham incansavelmente para aliviar seu sofrimento. Que as informações aqui contidas possam servir como um guia compassivo e esclarecedor em sua jornada em direção ao alívio da dor e à melhoria da qualidade de vida.

Carlos Marcelo de Barros
Editor

Junho de 2024

Editor

Carlos Marcelo de Barros

CRM-MG: 39.448 | RQE: 16.085/42.108

- *Médico anesthesiologista com área de atuação em Dor e Cuidados Paliativos*
- *Presidente da Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED) (2024-2025)*
- *Doutorado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas (Unifal)*
- *Diretor clínico da Santa Casa de Alfenas (2013-2021/2023-atual)*
- *Professor de Anestesiologia, Dor e Cuidados Paliativos da Faculdade de Medicina da Unifal*
- *Diretor científico da Faculdade Sinpain*
- *Fellow of Interventional Pain Practice pelo World Institute of Pain*
- *Editor-chefe do Tratado de Dor Oncológica (Editora Atheneu)*
- *Coeditor do Tratado de Dor Neuropática (Editora Atheneu)*
- *Título de Área de Atuação em Dor pela Associação Médica Brasileira (AMB)*
- *Título de Atuação em Cuidados Paliativos pela AMB*
- *Ex-diretor científico da SBED (2022-2023)*
- *Ex-coordenador da Comissão de Residência Médica da Santa Casa de Alfenas (2012-2019)*
- *Ex-coordenador da Pós-graduação em Dor do Hospital Albert Einstein (2018-2021)*

Autores

Alexandre Annes Henriques - CRM-RS: 26.146 | RQE: 17.208

Médico psiquiatra do Serviço de Tratamento da Dor e Medicina Paliativa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Psicoterapeuta

Coordenador do Prodor do HCPA

Coordenador do Ambulatório de Transtornos de Uso de Opioides do HCPA

Preceptor das Residências Médicas de Tratamento da Dor, de Psiquiatria e de Medicina Paliativa do HCPA

Mestrado em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Professor colaborador de diversas Pós-graduações em Tratamento da Dor

Presidente da Sociedade Gaúcha para o Estudo da Dor (2022-2024)

Aline C. Gonçalves - CRM-SP: 131.771 | RQE: 34.632

Médica anestesiologista

Área de atuação em Dor pela Associação Médica Brasileira (AMB)

Graduação e residência médica pela Faculdade de Medicina do ABC

Pós-graduação em Dor pelo Hospital Sírio-Libanês

Pós-graduação em Tratamento Intervencionista da Dor pelo Hospital Israelita Albert Einstein

Docente da Pós-graduação em Dor do Grupo Afya

Docente da Pós-graduação em Tratamento Intervencionista da Dor do

Hospital Israelita Albert Einstein

Amelie Gabrielle Vieira Falconi - CRM-SP: 194.392 | RQE: 70.885

Graduação pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Médica da Dor e sócia da Clínica ProSport (Juiz de Fora/MG)

Coordenadora da Pós-graduação de Medicina da Dor da Sanar

Professora de Pós-graduação de Medicina Intervencionista da Dor do Hospital Israelita Albert Einstein

Autora do best-seller Existe Vida Além da Dor

Pós-graduação em Dor e Ultrassonografia pela Singular Cursos

Fellow of Interventional Pain Practice pelo World Institute of Pain

Fellowship em Medicina Intervencionista da Dor pela Clínica Aliviar (RJ)

Título de Área de Atuação em Dor pela AMB

Especialização em Dor pela Santa Casa de São Paulo

Pós-graduação em Anestesia Regional pelo Instituto de Ensino Sírio-Libanês

Residência médica em Anestesiologia pelo Hospital e Maternidade Terezinha de Jesus (UFJF)

Breno Jardim Grossi - CRM-SC: 22.774 | RQE: 14.346/20.998

Fellow of Interventional Pain Practice pelo World Institute of Pain

Especialista em Anestesiologista pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA)

Área de atuação em Dor pela AMB/SBA

Coordenador do Comitê de Dor Neuropática da Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED) (2022-2023)

Coordenador da equipe de Dor do Serviço de Anestesiologia e Dor

do Hospital Unimed Meio Oeste

Professor de Pós-graduação de Intervenção em Dor da Faculdade Sinpain

Caio Carvalho dos Santos Souza - CRM-PR: 45.281 | RQE: 27.838/28.472

Ortopedista e traumatologista do Hospital Universitário Alzira Velano (Alfenas/MG)

Médico de Dor da Sinpain (Alfenas)

Fellow em Cuidados Paliativos da Sinpain (Alfenas)

Coordenador regional clínico da Sinpain (Maringá)

Coordenador do Serviço de Dor do Hospital Bom Samaritano e

do Hospital Santa Rita (Maringá/PR)

Preceptor da residência de Ortopedia e Traumatologia do Hospital Santa Rita Médico de Dor no Hospital

Memorial (Maringá/PR)

Gustavo de Moura Peixoto - CRM-PB: 9.544 | RQE: 6.295

Título de especialista em Anestesiologia com área de atuação em Dor pela AMB/SBA

Anestesiologista no Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP)

Fellowship em Dor Crônica Intervencionista pelo HC-FMRP-USP

Pós-graduação em Medicina Intervencionista da Dor pelo Hospital Israelita Albert Einstein

Professor de Pós-graduação em Clínica da Dor na Afya

Membro titular da SBED

Flávia R. Nascimento - CRM-MG: 48.179

Pós-graduação em Reumatologia pela Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro

Fernanda de Faria Mariano - CRM-MG: 71.221 | RQE: 47.337/57.060

Graduação pela Universidade Federal de Ouro Preto

Residência em Anestesiologia pelo Hospital Felício Rocho (Belo Horizonte/MG)

Título de Especialista em Anestesiologia pela SBA

Especialização em Medicina da Dor pelo Hospital das Clínicas da UFMG

Área de atuação em Dor pela AMB/SBED

Kaolan Moraes Pereira - CRM-GO: 19.952 | RQE: 14.670

Médico anestesiologista do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (UFG)

Especialista em Anestesiologia pela SBA

Médico legista da Secretaria de Segurança Pública do Estado de Goiás

Médico anestesiologista do Hospital de Urgências Governador Otávio Lage e do Centro de Referência de Oftalmologia da UFG

Marcelo A. Starling - CRM-MG: 61.367 | RQE: 31.125/36.937

Médico especialista em Medicina Física e Reabilitação pela EPM/Unifesp e em Geriatria pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia/AMB Especialização em Fisiologia do Exercício pela EPM/Unifesp e em Sono pela Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein

Professor de Pós-graduação em Dor na Afya/Educação Médica e no Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein

Mariana C. Palladini - CRM-SP: 91.111 | RQE: 55.802/558.021

Médica anestesiologista com Área de Atuação em Dor pela AMB-SBA

Membro do Grupo de Interesse Especial de Dor Neuropática da International Association for the Study of Pain

Médica responsável pelo Centro de Dor

Editora-chefe do Tratado de Dor Neuropática

Docente da Pós-graduação de Dor e Medicina Intervencionista do Hospital Israelita Albert Einstein

Coordenadora científica do Comitê de Canabinoides da SBED

Mariana Oliveira Ferreira - CRM-MG: 68.619 | RQE: 47.948/47.949

Graduação pela Universidade Federal de Viçosa (MG)

Residência médica em Anestesiologia pela Santa Casa de Alfenas

Residência em Medicina da Dor pela Santa Casa de Alfenas

Intervenção em Dor por Ultrassonografia na Singular (Campinas)

Tainá Melo Vieira Motta Pereira - CRM-GO: 18.947 | RQE: 13.760/13.761

Médica anestesiologista do Hospital de Clínicas da UFG

Título de especialista em Anestesiologia pela SBA

Área de atuação em Dor na Santa Casa de Alfenas

Fellow of Interventional Pain Practice do World Institute of Pain

Coordenadora da Pós-graduação Clínica de Medicina da Dor da Faculdade Sinpain

Índice

Capítulo 1	
Definição, epidemiologia e avaliação da dor crônica.....	11
Capítulo 2	
Manejo da dor crônica	45
Capítulo 3	
Farmacologia da dor crônica.....	67
Capítulo 4	
Analgésicos não opioides e anti-inflamatórios não esteroidais	105
Capítulo 5	
Opioides na dor crônica.....	131
Capítulo 6	
Medicamentos adjuvantes no tratamento da dor crônica	167
Capítulo 7	
Fibromialgia	189
Capítulo 8	
Dor neuropática	213
Capítulo 9	
Dor lombar	229
Capítulo 10	
Saúde mental e dor crônica	249
Capítulo 11	
Tratamento da dor em pacientes especiais: idosos, nefropatas e hepatopatas	265
Capítulo 12	
Dor aguda pós-operatória	299

Capítulo 1

Definição, epidemiologia e avaliação da dor crônica

Breno Jardim Grossi

Carlos Marcelo de Barros

A dor crônica é uma das causas mais comuns de procura por atendimento médico e afeta mais de 50 milhões de crianças e adultos apenas nos Estados Unidos.¹ É definida de acordo com o tempo de duração, que pode variar entre três e seis meses, ou além da duração necessária para a cicatrização normal do tecido após evento agudo doloroso. Resulta de fatores biológicos, psicológicos e sociais combinados e, na maioria das vezes, requer avaliação e tratamento por meio de uma abordagem multifatorial.

Este tema discutirá a avaliação da dor crônica não oncológica em adultos. O manejo da dor crônica não oncológica, a avaliação e o tratamento da dor oncológica e o uso de opioides para dor crônica não oncológica serão abordados separadamente.

A avaliação e o gerenciamento de condições específicas de dor crônica serão discutidos em múltiplos tópicos separados.

Epidemiologia e impacto econômico

Aproximadamente 30% dos pacientes nos países desenvolvidos relatam dor moderadamente grave ou severa que persiste por mais de seis meses.² Uma análise de dados da *National Health Interview Survey* do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) de 2016 estimou que 20,4% (50 milhões) de adultos nos Estados Unidos apresentavam dor crônica e 8% dos adultos referiram dor de alto impacto, com maior prevalência entre as mulheres e com o avançar da idade.¹ A Pesquisa Nacional de Saúde da Criança de 2016 constatou prevalência de 6% de dor crônica entre crianças dos Estados Unidos.³ A prevalência de dor crônica em idosos alcança patamares superiores a 40%, cuja etiologia relaciona-se principalmente a osteoartrite e dor lombar.⁴ Dor neuropática pode ocorrer em até 10%⁵ da população geral.⁶ Em 2004, uma pesquisa nacional conduzida nos Estados Unidos verificou como causas comuns de dor crônica aquelas relacionadas a dor lombar, dor nas articulações, dor de cabeça intensa ou enxaqueca, dor no pescoço e dor facial.⁷ Doenças associa-

das à dor crônica com o maior número de anos perdidos por incapacidade no país incluíram dor lombar, distúrbios musculoesqueléticos e dor no pescoço.⁸ Condições comuns associadas à dor crônica são mostradas na tabela 1.

Tabela 1. Doenças e condições relacionadas à dor crônica

Musculoesquelética: síndromes de dor espinhal (por exemplo, doença degenerativa do disco com ou sem estenose espinhal, pós-laminectomia e cirurgias pós-fusão); osteoartrite; distúrbios de dor muscular regional
Neurológica: enxaqueca e outros distúrbios de cefaleia recorrentes, incluindo dores de cabeça do tipo tensional; neuropatias periféricas e traumáticas; neuropatias trigeminais e neuralgia; esclerose múltipla
Gastrointestinal: síndrome do intestino irritável; doença de Crohn; colite ulcerativa, pancreatite
Uroginecológica: cistite intersticial (síndrome de dor na bexiga); vulvodínia; endometriose crônica; dor pélvica crônica (masculina e feminina)
Metabólica: diabetes (neuropatia periférica); anemia perniciosa
Infecciosa: neuralgia pós-herpética; neuropatia associada a HIV; doença de Lyme
Doenças autoimunes: artrite reumatoide; lúpus eritematoso sistêmico; espondiloartropatias; síndrome de Sjögren; polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica
Neoplásica: síndromes de dor de sobrevivente do câncer

Fonte: traduzida e adaptada de Tauben e Stacey, 2021.

Nos Estados Unidos, custos apenas com dor crônica são difíceis de determinar. No entanto, em 2010, estimou-se terem sido gastos mais de US\$ 560 bilhões com prestação de cuidados médicos diretos, perda de produtividade e programas de incapacidade (excluindo o custo de assistência a crianças, militares, adultos institucionalizados e cuidadores pessoais).² Dor crônica engloba uma série de impactos psicossociais e, muitas vezes, leva a conflitos familiares, subemprego e incapacidade. Somam-se a isso a prescrição e o uso inadvertido de opioides para dor crônica, podendo levar a quadros de dependência.

Fisiologia e definição da dor

A dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou semelhante a danos reais ou potenciais no tecido. Trata-se de um fenômeno biopsicossocial complexo, como refletido na definição revisada de dor em 2020 da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP).⁹ A definição da IASP de dor e notas associadas que informam a avaliação e o manejo são apresentadas na tabela 2.

Tabela 2. Definição revisada de dor

Dor
Experiência sensorial e emocional desagradável associada a, ou semelhante àquela associada a, dano real ou potencial ao tecido
Notas
A dor é sempre uma experiência pessoal influenciada em vários graus por fatores biológicos, psicológicos e sociais
Dor e nocicepção são fenômenos diferentes. A dor não pode ser inferida apenas da atividade dos neurônios sensoriais
Por meio de suas experiências de vida, os indivíduos aprendem o conceito de dor
O relato de uma pessoa sobre uma experiência com dor deve ser respeitado*
Embora a dor geralmente desempenhe um papel adaptativo, pode apresentar efeitos adversos na função e no bem-estar social e no psicológico
Descrição verbal é apenas um dos vários comportamentos para expressar dor; a incapacidade de se comunicar não nega a possibilidade de que um ser humano ou um animal não humano experimente dor

Fonte: * Declaração de Montreal. IASP. Raja et al., 2020.⁹

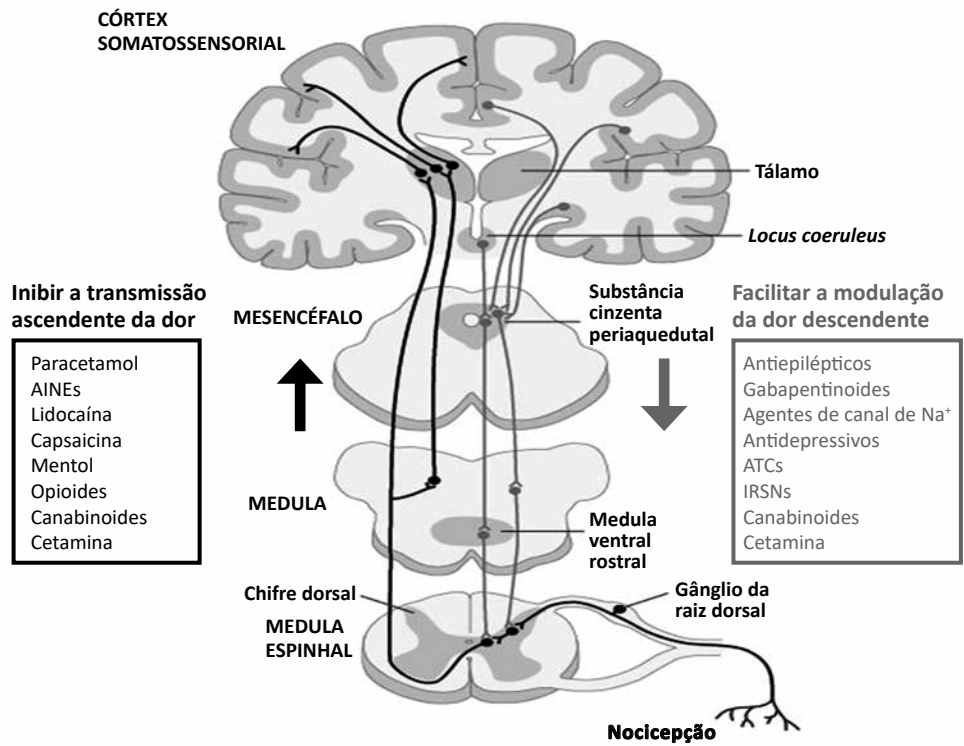
Dor aguda passa a ser considerada dor crônica quando o quadro persiste além do curso normal esperado para a maioria das doenças ou lesões, que é de 6 a 12 semanas. Processos fisiopatológicos podem ou não incluir causas biomédicas ativas, fatores psicológicos, doenças incidentes e/ou distúrbios preexistentes de humor e cognição, ou fatores sociais.^{10,11} Questões sociais, econômicas, pessoais ou familiares, negligência física ou social, abuso sexual ou de substâncias e outros eventos adversos ou traumáticos da vida podem afetar a percepção da dor.¹² A dor pode ser classificada como nociceptiva, neuropática e/ou centralizada e a distinção entre esses tipos de dor influencia o plano de tratamento. As definições dos tipos de dor e termos relacionados constam na tabela 3.

Tabela 3. Termos e definições de dor

Alodinia: dor devida a um estímulo que normalmente não provoca dor
Hiperalgesia: aumento da dor por um estímulo que normalmente a provoca
Dor nociceptiva: dor que surge de dano real ou ameaça ao tecido não neural e deve-se à ativação de nociceptores
Dor neuropática: dor causada por lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial
Sensibilização central: aumento da capacidade de resposta dos neurônios nociceptivos no sistema nervoso central (SNC) à sua entrada aferente normal ou subliminar

Fonte: terminologia da IASP (s. d.).

A fisiologia da dor é complexa e uma discussão aprofundada está além do escopo desse tema. Resumidamente, estímulos dolorosos surgidos na periferia são recebidos por nociceptores especializados que respondem seletivamente a uma série de estímulos aversivos (por exemplo, temperatura, pressão, pH). A entrada nociceptiva periférica é transmitida pelo corno dorsal da coluna vertebral, onde os interneurônios modulam e projetam sinais para uma gama distribuída de estruturas do SNC, incluindo regiões cerebrais do tronco, límbico, subcortical, associativo e somatossensorial. A dor é um espaço temporal dinamicamente experimentado por sinais inibidores e facilitadores descendentes e provenientes da periferia e do cérebro (Figura 1).



AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais; ATCs: antidepressivos tricíclicos; IRSNs: inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina.

Fonte: Martyn et al., 2019; Chen e Michalsen, 2017; Al-Hasani e Bruchas, 2011.

Figura 1. Vias da dor.

A transmissão da dor e da sinalização modulatória envolve múltiplas vias bidirecionais dinâmicas e amplamente distribuídas de receptores e neurotransmissores excitatórios e inibidores que são alvos para o tratamento da dor. O tratamento medicamentoso para dor crônica pode atingir vários locais, incluindo neurorre-

ceptores (por exemplo, receptores opioides), canais de íons (por exemplo, canais de cálcio e sódio) e neurotransmissores (por exemplo, norepinefrina e serotonina). Os principais alvos analgésicos e medicamentos relacionados são apresentados na tabela 4. Tratamentos não medicamentosos voltados principalmente a mecanismos de ação periférica incluem acupuntura, agulhamento seco, manipulação e estimulações transcutânea e periférica do nervo, entre outros.

Tratamentos não medicamentosos principalmente de ação profunda incluem terapias cognitivo-comportamentais, higiene do sono e dispositivos de neuroestimulação espinhal, entre outros. Tratamentos não farmacológicos que visam aos processos de dor periférica e centrais incluem exercícios, imagens motoras guiadas, ioga, entre outros.

Tabela 4. Alvos analgésicos baseados nos mecanismos

Alvo/atividade analgésica principal	Medicamento/classe
Sítios de ligação	
Receptor μ -opioide	Opioides, tramadol
Canal iônico de sódio	Lidocaína, carbamazepina, lamotrigina
Canal iônico de cálcio	Gabapentina, pregabalina
Neurotransmissor	
Recaptação de norepinefrina de inibição	Antidepressivos tricíclicos e IRSN
Agonista $\alpha 2$ -adrenorreceptor	Tizanidina, clonidina

Fonte: traduzida e adaptada de Tauben e Stacey, 2021.

• Dor nociceptiva

A dor nociceptiva é causada por estímulos que ameaçam o tecido corporal ou resultam de danos nele. É esperada após cirurgia e outras lesões traumáticas agudas e está associada a uma série de condições musculoesqueléticas e viscerais que envolvem lesões inflamatórias, isquêmicas, infecciosas ou mecânicas/compressivas. A dor crônica pode ocorrer com persistência da sinalização nociceptiva de distúrbios médicos, apesar do tratamento agressivo para a causa básica, assim como com doenças degenerativas, inflamatórias e neoplásicas.

• Dor neuropática

A dor neuropática resulta de uma resposta mal adaptativa ao dano ou à patologia do sistema nervoso somatossensorial e consiste em desordem central e/ou periférica da modulação da dor.⁵ Muitas vezes, danos ao sistema nervoso

resultam apenas em perda de função (por exemplo, dormência, fraqueza), mas com dor neuropática há ganho de função (dor). Pode ocorrer na ausência de estímulos nocivos ativos ou como resposta exagerada a estímulos nociceptivos menores ou moderados.^{14,15} As causas da dor neuropática são múltiplas e variadas e incluem as periféricas (por exemplo, neuropatia diabética dolorosa, neuralgia pós-herpética, trauma nervoso, doenças autoimunes) e locais de lesão ou doença inicial do SNC (por exemplo, lesão por acidente vascular cerebral ou medula espinhal, esclerose múltipla, dor de membro fantasma, neuralgia do trigêmeo), mas a fisiologia sustentada pode envolver tanto o sistema nervoso periférico quanto o SNC, como descrito para neuropatia diabética dolorosa e para dor dos membros fantasmas.^{2,16-18} Muitas vezes, a etiologia é desconhecida. A fisiopatologia e as manifestações da dor neuropática são altamente variáveis de acordo com as características individuais de cada paciente e etiologia.

A dor neuropática tem sido tradicionalmente subdividida pela doença ou localização anatômica da lesão desencadeadora. No entanto, evidências atuais sugerem que a combinação da descrição de dor (queimação intermitente, constante) e exame físico (dor anormal devido a um estímulo que normalmente não provoca dor [alodinia], aumento da dor a partir de um estímulo que normalmente provoca dor [hiperalgesia] ou perda de sensação) pode ajudar a categorizar melhor os pacientes (conhecidos como fenotipagem) para que terapias mais específicas possam ser oferecidas.^{19,20}

• Sensibilização central

O processamento sensorial alterado da dor e a modulação da dor central prejudicada (ou seja, a capacidade reduzida do SNC de diminuir respostas aos estímulos periféricos) parecem desempenhar um papel importante em muitas condições crônicas de dor, como a fibromialgia,²¹ uma série de distúrbios musculoesqueléticos comuns e reumáticos (por exemplo, osteoartrite),^{22,23} condições de dor visceral crônica comum (por exemplo, síndrome do intestino irritável,²⁴ pancreatite crônica,²⁵ dor pélvica crônica,²⁶ cistite intersticial²⁷ e doença falciforme).²⁸

A sensibilização central também pode desempenhar um papel na transformação da dor aguda em crônica²⁹ (Tabela 5) e resultar em hiperalgesia e alodinia. Alterações fisiopatológicas na função cerebral foram demonstradas com ressonância magnética funcional (fMRI) e outras técnicas de imagem.^{30,31} Mecanismos de transformação neuroplástica disfuncional não são completamente compreendidos, mas observam-se avanços importantes em relação às pesquisas na área.^{32,33} Mecanismos, diagnósticos e a abordagem do tratamento da dor centralizada são discutidos separadamente.

Tabela 5. Síndromes de hipersensibilidade sensorial e condições concomitantes (sensibilização central)

Fibromialgia
Síndrome do intestino irritável
Dores de cabeça do tipo tensional
Cistite intersticial/síndrome da dor pélvica
Desordem da articulação temporomandibular
Dor no pescoço e nas costas sem patologia estrutural (dor miofascial)
Síndrome da fadiga crônica
Síndrome da perna inquieta

Fonte: Stanos et al., 2016; Yunus, 2017.

Fatores de risco para o desenvolvimento da dor crônica

Uma série de fatores individuais eleva o risco de desenvolver dor crônica, incluindo genética, medos e expectativas do paciente, desfechos anteriores de maus tratamentos relacionados à dor, condições psiquiátricas e comportamentais, problemas sociais adversos, idade avançada e uso de opioides a longo prazo. A dor aguda pode transitar para dor crônica por uma variedade de razões, incluindo a natureza da doença ou lesão e se fatores psicossociais importantes forem deixados sem tratamento meses após o início das lesões e doenças dolorosas. A identificação e o tratamento de fatores de risco que contribuem para a cronificação da dor podem reduzir a probabilidade de os pacientes transitarem da dor aguda para a crônica (Tabela 6).

Tabela 6. Fatores de risco para o desenvolvimento da dor crônica

Biológico: gravidade e extensão da cirurgia, trauma¹ ou condição da doença (por exemplo, politrauma, incluindo queimaduras), dor persistente relacionada a câncer,² fatores genéticos,³ incluindo doença falciforme,⁴ episódios recorrentes de doença inflamatória autoimune,⁵ distúrbios metabólicos (por exemplo, diabetes), idade avançada⁶ e fragilidade
Psicológico: problemas de saúde mental preexistentes⁷ (por exemplo, depressão mal controlada, ansiedade, catastrofização, transtorno de estresse pós-traumático [TEPT])
Uso ou abuso de substâncias (por exemplo, tabaco, álcool, sedativos, opioides)⁸
Social: deficiência, desconexão,⁹ solidão,⁹ moradia instável, pobreza, baixo nível de alfabetização em saúde, acesso precário a cuidados médicos e comportamentais

Cirurgias repetidas¹⁰ ou procedimentos ineficazes destinados a aliviar a mesma condição de dor

Exposição não intencional e/ou prolongada a analgésicos opioides¹¹

Dor generalizada preexistente (por exemplo, fibromialgia)¹²

Fonte: ¹Chapman e Vierck, 2017; ²Kucyi e Davis, 2015; ³Syx et al., 2017; ⁴Darbari et al., 2014; ⁵Meeus et al., 2012; ⁶Jones et al., 2016; ⁷Turk e Okifuji, 2002; ⁸Martel et al., 2018; ⁹Wolf et al., 2015; ¹⁰Hoofwijk et al., 2015; ¹¹Hooten et al., 2017; ¹²Brummett et al., 2015.

Algumas lesões e procedimentos cirúrgicos estão associados a alto risco de dor persistente (por exemplo, correção de hérnia, cirurgia de mama) e dor pós-operatória mal tratada pode elevar o risco de dor crônica. Como exemplo, dor aguda adequadamente manejada pode prevenir dor persistente após artroplastia total de joelho (ATJ)³⁴ e reduzir o uso a longo prazo de opioides após ATJ.³⁵ O histórico familiar de dor crônica pode elevar o risco de algumas condições médicas associadas à dor crônica (por exemplo, dores de cabeça, fibromialgia, doenças inflamatórias) e/ou condições de saúde comportamental (por exemplo, depressão, ansiedade, TEPT,^{36,37} transtornos de abuso de substâncias).³⁸

Dor crônica no contexto

A dor é vivenciada em contextos de desenvolvimento, sociais e emocionais.³⁹ Se é aguda ou crônica, é um fenômeno biopsicossocial,⁴⁰ e quando se torna crônica, seu manejo normalmente requer avaliação e tratamento estruturado de forma multidimensional (Tabela 2). Emoções negativas e expectativas, como medo e pessimismo sobre o impacto da dor no trabalho do paciente, paternidade e outros papéis da vida, podem amplificar a percepção da dor. Medo de recaída quando a dor ocorre em sobreviventes de câncer pode aumentar a gravidade da dor.⁴¹ Situação socioeconômica, geográfica, acesso à saúde, disponibilidade de exercícios e cultura impactam a dor e as opções de tratamento. A dor crônica deve ser avaliada entendendo essas questões, bem como a idade e o estágio de desenvolvimento da vida do paciente, desde a infância até a idade avançada. A avaliação e o manejo da dor devem considerar fatores sensoriais, cognitivos e emocionais que mudam ao longo da vida, o papel dos cuidadores e utilizar medidas de avaliação adequadas ao desenvolvimento.⁴²⁻⁴⁴

Outros aspectos da vida do paciente também podem afetar decisões de tratamento. Por exemplo, gravidez é frequentemente associada à dor lombar, podendo complicar a escolha de opções de tratamento medicamentoso para dor crônica, particularmente o uso de opioides.^{45,46}

Espera-se que a interação entre médico e paciente crie uma relação terapêutica positiva e curativa para obter resultados terapêuticos satisfatórios.⁴⁷ A resposta

psicofisiológica do placebo⁴⁸ pode ser uma terapia eficaz para pacientes com dor crônica, como é para grande parte da medicina, particularmente se o paciente e o médico desenvolverem uma relação de longo prazo em um ambiente ambulatorial (por exemplo, na atenção primária) em oposição a um centro de urgência ou pronto-socorro.

Avaliação do paciente

A avaliação do paciente com dor crônica requer busca sistemática por uma causa biomédica, avaliações psicológica, da capacidade física (incluindo trabalho e/ou função de vida) e da função do sono e determinação de fatores sociais que podem aumentar a gravidade da dor e piorar os desfechos clínicos. A avaliação médica deve ser abrangente, com anamnese e exame físico direcionados para a dor (Tabela 7).

Tabela 7. Avaliação da dor crônica não oncológica: componentes e ferramentas de rastreamento

Avaliação do sono: iniciação e manutenção do sono		
A dor interfere no sono?		
A dor interfere em continuar dormindo?		
Rastreio de apneia obstrutiva do sono - STOP-Bang		
Sim	Não	Snore - você ronca alto (alto o suficiente para ser ouvido através de portas fechadas ou seu parceiro de cama lhe dá uma cotovelada por roncar à noite)?
Sim	Não	Tired - você costuma se sentir cansado ou sonolento durante o dia?
Sim	Não	Observed - alguém observou você parar de respirar ou/engasgar durante o sono?
Sim	Não	Pressure - você tem ou está em tratamento para pressão alta?
Sim	Não	BMI - índice de massa corporal > 35 kg/m ² ?
Sim	Não	Age - idade maior que 50 anos?
Sim	Não	Neck - circunferência do pescoço grande (masculino: ≥ 17 polegadas, feminino: ≥ 16 polegadas)?
Sim	Não	Gender - masculino?

Pontuação

Baixo risco de AOS: sim para 0 a 2 perguntas

Risco intermediário de AOS: sim para 3 a 4 perguntas

Alto risco de AOS: sim para ≥ 5 perguntas

• Histórico médico e cirúrgico passado

O histórico médico e a revisão dos sistemas podem ajudar a determinar a etiologia da dor crônica (por exemplo, diabetes, histórico de câncer, doenças reumáticas) (Tabela 1) e revelar condições que afetam a escolha da terapia, como evitar sedativos e opioides no cenário da respiração desordenada do sono⁴⁹ ou doença pulmonar crônica,⁵⁰ considerações de depuração de fármacos e metabolismo no contexto de disfunção renal ou hepática, ou risco potencial de antidepressivos em pacientes com doença cardiovascular.⁵¹

• Revisão de sistemas

Uma revisão dos sistemas pode sugerir condições associadas à hipersensibilidade sensorial⁵² (ou seja, sensibilização central discutida anteriormente) e apoiar diagnóstico de dor síndrômica, como fadiga crônica, dores de cabeça e visceral ou condições generalizadas, como fibromialgia.

• Históricos social e familiar

A história social do paciente pode revelar questões que afetam o desenvolvimento e o tratamento da dor crônica, incluindo exposições precoces a eventos traumáticos e/ou ambientes comunitários ameaçadores (portanto risco para TEPT);⁵³ estabilidade conjugal/parceiro; escolaridade e histórico de emprego; construção familiar passada e atual; uso de tabaco, álcool e outras drogas em risco para desfechos ruins de tratamento de dor, incluindo opioides a longo prazo.⁵⁴ Questões sociais podem elevar o risco de dor crônica e o uso de opioides a longo prazo⁵⁴ e afetar a resposta à terapia. Estabilidade familiar, histórico de emprego ou incapacidade, nível de escolaridade e uso de tabaco ou álcool devem ser verificados durante a avaliação de dor crônica. Situações como tempo destinado ao cuidado dos filhos, barreiras de transporte ou preocupações com o tempo perdido no trabalho podem reduzir o acesso às opções de cuidados.

Onde houver serviços disponíveis, os pacientes com demandas sociais poderão ser encaminhados para o serviço social. Modelos de cuidados colaborativos que incluem uma ampla gama de profissionais de saúde e coordenadores de cuidados também podem aumentar o engajamento do tratamento, alinhar expectativas e, assim, melhorar a avaliação da dor crônica não oncológica em adultos.⁵⁵ O histórico familiar de dor crônica também pode identificar predisposição a condições médicas associadas à dor (por exemplo, dores de cabeça, fibromialgia, doenças inflamatórias) e/ou a condições de saúde comportamental (por exemplo, depressão, transtornos de abuso de substâncias).

• Comorbidade psiquiátrica

Examinaram-se pacientes com dor crônica para problemas psiquiátricos e comportamentais (veja Gravidade da dor e impacto). Muitos pacientes que apresentam dor crônica também têm histórico de comorbidade psiquiátrica primária.⁵⁶ Depressão, ansiedade, TEPT,⁵³ abuso de substâncias e transtornos psiquiátricos podem apresentar obstáculos ao diagnóstico e ao tratamento de muitas síndromes de dor.⁵⁷ Pacientes com problemas de dor de longa data ou complexos devem ser tratados com uma abordagem multidisciplinar que inclua avaliação e estreita colaboração com um profissional comportamental e/ou médico (com base em indicações de apoio farmacológico) que possam diagnosticar e tratar os aspectos psicológicos/psiquiátricos da condição (Tabela 8).

Tabela 8. Ferramentas de avaliação e rastreamento de risco comportamental relevantes para a dor

Humor
Ansiedade: GAD-7
Depressão: PHQ-9 ou, ansiedade e depressão: PHQ-4 (inclui dois itens de GAD-7 e PHQ-9)
Lista de verificação do TEPT - Versão civil (PCL-C), 17 itens ou, PC-PTSD: triagem de transtorno de estresse pós-traumático de quatro questões (comparável ao PCL-C)
Catastrofização: forma abreviada de quatro itens - Catastrofização do paciente (PCS)
Uso indevido de opioides e risco de transtorno do uso de opioides
Ferramenta de risco de opioides (ORT)
Medida clínica de uso indevido de opioides (COMM)
Avaliação de triagem e opioides para pacientes com dor (SOAPP)
CAGE-AID (controle, raiva, culpa, revelador, incluindo drogas)
Diagnóstico, intratabilidade, risco, eficácia (DIRE)
Triagem para intervenção breve (S2BI)
Teste de triagem de abuso de drogas (DAST)
Tabaco, álcool, medicamentos com receita e outras substâncias (TAPS)

GAD-7: escala de sete itens para transtorno de ansiedade generalizada; PHQ-9: questionário de saúde do paciente de nove itens; PHQ-4: questionário de saúde do paciente com quatro itens.

Fonte: traduzida e adaptada de Tauben e Stacey, 2021.

Problemas psiquiátricos simultâneos podem piorar a dor crônica. Perturbação do sono, perda de apetite, falta de energia e diminuição da atividade física contribuem para um estado cada vez mais debilitado e amplificam a dor e a desesperança do paciente. A dor crônica pode piorar a depressão e a ansiedade e interferir no sucesso do tratamento antidepressivo.⁵⁸ Em geral, pacientes com dor crônica descrevem falta de prazer, pensamento catastrófico, motivação reduzida, desesperança, isolamento social, fadiga e ausência de controle em suas vidas. A dor crônica está associada a maior risco de suicídio, ideação suicida e tentativas de suicídio.^{59,60}

O tratamento da depressão pode melhorar a dor, especialmente em casos somaticamente expressivos de depressão. Em pacientes para os quais os sintomas de depressão são uma característica complicadora e, às vezes, uma sequência natural da vida com dor crônica, o tratamento antidepressivo pode aliviar a angústia e a intensidade emocional com a qual a dor física é experimentada.⁶¹

Distúrbios crônicos de dor com causas fisiopatológicas identificáveis se sobrepõem a muitas condições comuns atribuídas a causas funcionais, como síndrome do intestino, podendo ser tratados erroneamente como transtornos simplesmente psiquiátricos ou comportamentais (Tabela 5).

• Avaliação da dor

A avaliação da dor direciona a escolha da terapia e deve ser usada para monitorar o efeito desta. Todos os esforços devem ser feitos para um diagnóstico específico de dor ou, quando várias condições de dor diferentes estão presentes, vários diagnósticos, para evitar o rótulo impreciso e não específico de crônica. A avaliação da dor pode ser confundida por crenças, atitudes e vieses implícitos de avaliação de médicos, especialmente quando evidências claras de lesão tecidual podem não estar mais presentes.⁶² Para pacientes com diagnóstico preexistente de dor crônica, deve-se fazer um esforço para considerar se uma nova condição pode ser a causa de uma nova queixa de dor, especialmente quando uma mudança significativa nas características ou padrão de dor está presente.

• Histórico da dor

Iniciou-se a avaliação do histórico da dor do paciente com as questões representadas pela sigla OLD CARTS, utilizadas para caracterizar amplamente a dor (Tabela 9). Uma vez que os pacientes frequentemente apresentam mais de uma queixa de dor, cada problema de dor é médica e potencialmente distinto em termos de diagnóstico (por exemplo, dores no pescoço e no joelho direito), devendo ser caracterizado tão profundamente quanto a situação clínica exige.

Tabela 9. Histórico de dor segundo OLD CARTS

Onset (“Quando começou sua dor?”)
Location (“Onde dói?”)
Duration (“Quanto tempo dura sua dor?”)
Characteristic (“Como é sua dor?”, ou seja, dor, queimação, pontadas, formigamento)
Alleviating/Aggravating (“O que torna sua dor melhor/pior?”) e Attribution (“Qual é a causa?”)
Radiating (“Essa dor se espalha para outro lugar?”)
Timing (padrão temporal) (“Sua dor varia ao longo do curso de um dia?”)
Severity (“Como sua dor impacta sua função física, seu humor, seu sono?”)

As questões representadas pela sigla OLD CARTS podem ser usadas para caracterizar amplamente a dor. Para pacientes que relatam vários locais de dor, as perguntas devem ser feitas para cada local.

Fonte: traduzida e adaptada de Tauben e Stacey, 2021.

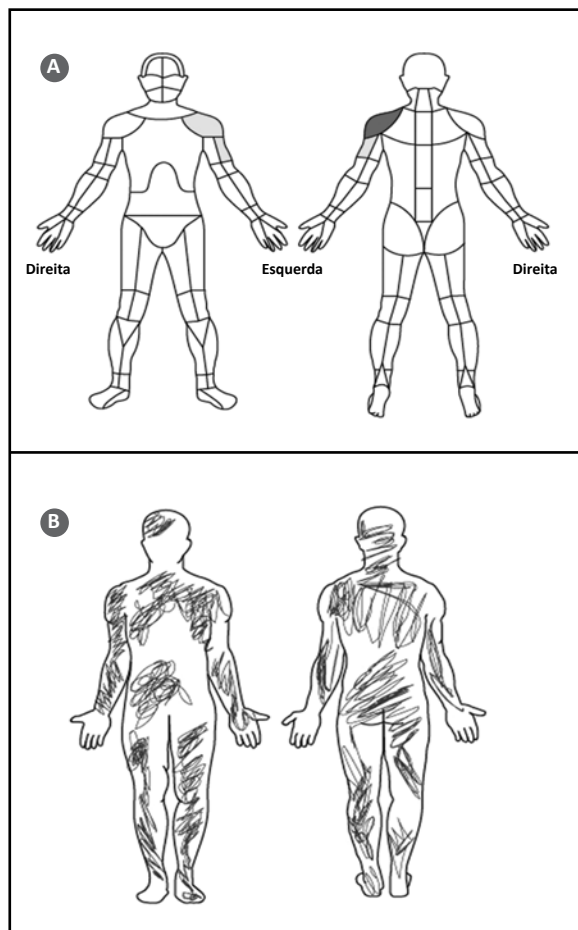
É importante ressaltar que as notas e os registros de tratamento devem ser revistos, incluindo terapias benéficas e falhas terapêuticas (ou seja, doses e duração dos medicamentos, tratamentos de saúde comportamental, fisioterapia, procedimentos intervencionistas, cirurgias anteriores). Frequentemente, os autores têm constatado que muitos tratamentos anteriores são chamados de ineficazes em razão da dose, da duração ou do tempo inadequado ou falharam em razão da má comunicação de lógica e valor (por exemplo, encaminhamento para psicólogo ou terapeuta físico) ou efeitos colaterais que poderiam ter sido potencialmente evitados (por exemplo, titulação mais lenta ou fármaco alternativo da mesma categoria).

• Localização da dor

Pediu-se que os pacientes completassem um mapa de diagrama corporal como passo inicial para avaliação da dor e continuassem o uso regular durante o acompanhamento de rotina (Figura 2). O diagrama de dor corporal delinea a localização e a extensão da dor e distingue entre dor focal ou irradiadora de dor corporal generalizada ou total. Solicitou-se que indicassem todas as áreas dolorosas no diagrama corporal, o que pode revelar um processo menos localizado. Dor generalizada pode resultar de uma doença inflamatória sistêmica, como polimialgia reumática, ou sugere distúrbio de hipersensibilidade, como fibromialgia. Novas áreas de dor no diagrama do corpo podem ser comparadas facilmente com locais sintomáticos descritos anteriormente. Descobriu-se que o diagrama corporal pode facilitar o planejamento do tratamento e a avaliação subsequente.

Diagramas corporais estão disponíveis com formato informatizado interativo ou podem ser preenchidos no papel.

Quando a dor crônica é generalizada, especialmente em locais muscu-



Os pacientes podem preencher mapas de diagramas corporais de áreas doloridas eletronicamente, usando um formato computadorizado ou em papel. Esse gráfico mostra exemplos de como o paciente pode completar cada tipo de diagrama, um para dor localizada e outro para dor generalizada. (Painel A) Versão de computador interativa; dor focal. (Painel B) Versão em papel e caneta; dor generalizada.

Fonte: traduzida e adaptada de Tauben e Stacey, 2021.

Figura 2. Mapa do diagrama corporal.

loesqueléticos e viscerais combinados, e os sintomas incluem fadiga, sono ruim, dor de cabeça e queixas cognitivas, recomenda-se o uso simultâneo da Pesquisa de Avaliação da Fibromialgia, um levantamento de autorrelato do paciente para avaliação da fibromialgia com base em critérios na modificação de 2011 dos critérios diagnósticos preliminares da ACR para fibromialgia (Modelo 1). O diagnóstico de fibromialgia é discutido em detalhes, separadamente.

Modelo 1. Ferramenta de rastreamento de fibromialgia.

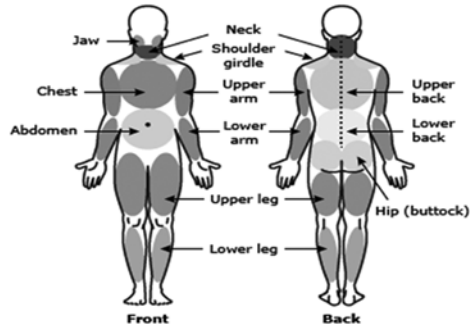
Widespread pain index (WPI)

(1 point per check box; score range: 1 to 19)

Please check the boxes below for each area in which you have had pain or tenderness during the past seven days.

☐ Shoulder girdle, left	☐ Lower leg, left
☐ Shoulder girdle, right	☐ Lower leg, right
☐ Upper arm, left	☐ Jaw, left
☐ Upper arm, right	☐ Jaw, right
☐ Lower arm, left	☐ Chest
☐ Lower arm, right	☐ Abdomen
☐ Hip (buttock), left	☐ Neck
☐ Hip (buttock), right	☐ Upper back
☐ Upper leg, left	☐ Lower back
☐ Upper leg, right	☐ None of these areas

WPI score: _____



Symptom severity (score range: 1 to 12)

For each symptom listed below, use the following scale to indicate the severity of the symptom during the past seven days.

	No problem 0	Slight or mild problem 1	Moderate problem 2	Severe problem 3
A. Fatigue	☐	☐	☐	☐
B. Trouble thinking or remembering	☐	☐	☐	☐
C. Waking up tired (unrefreshed)	☐	☐	☐	☐

During the past six months have you had any of the following symptoms?

Points	0	1
A. Pain or cramps in lower abdomen	☐ No	☐ Yes
B. Depression	☐ No	☐ Yes
C. Headache	☐ No	☐ Yes

SS score: _____

Additional criteria (no score)

Have the symptoms listed on this sheet, and widespread pain been present at a similar level for at least 3 months?

☐ No ☐ Yes

Total score: _____

Esse modelo mostra a modificação de 2011 dos Critérios de Diagnóstico Preliminar para Fibromialgia do *American College of Rheumatology* de 2010. Os critérios para o diagnóstico de fibromialgia incluem o seguinte:

- Índice de dor generalizado (WPI) > 7 e escala de gravidade dos sintomas (SS) > 5 ou WPI = 3 a 6 e escala SS > 9.
- Sintomas estão presentes há pelo menos três meses.
- Não há outro distúrbio que explique os sintomas do paciente.

• Características da dor

A escolha de uma estratégia terapêutica inicial adequada depende de avaliação precisa da causa da dor e do tipo de síndrome da dor crônica. Em particular, a dor neuropática deve ser distinguida da nociceptiva. Os descritores de dor relatados pelo paciente, mais característicos da dor neuropática, incluem formigamento ou alfinetes e agulhas, queimação e tiro ou choque elétrico. Embora tais características estejam incluídas na maioria das ferramentas de triagem publicadas para dor neuropática,⁶³⁻⁶⁶ histórico preciso e exame físico continuam sendo o padrão clínico para identificar a presença de dor neuropática.

• Gravidade e impacto da dor

A dor crônica e a eficácia da terapia devem ser avaliadas em termos de função e qualidade de vida, além da intensidade das dores. Escalas numéricas de classificação da dor não são medidas únicas adequadas à gravidade da dor.⁶⁷ Concorde-se com as diretrizes práticas para o tratamento da dor crônica, incluindo a diretriz do CDC de 2016 para prescrever opioides para dor crônica, que recomenda que a dor e a terapia da dor sejam avaliadas com um conjunto multidimensional de medidas, incluindo desfechos relatados pelo paciente. Essa abordagem é consistente com a experiência multidimensional de dor crônica.^{46,48}

Para avaliação multidimensional da gravidade da dor e do impacto no ambiente da atenção primária, pede-se que os pacientes completem os questionários a seguir para avaliação inicial e em cada visita de acompanhamento. Tal avaliação consiste no diagrama do corpo e compreende aproximadamente dez perguntas que podem ser concluídas rapidamente em papel ou usando um registro informatizado (Tabela 7).

- Utiliza-se a escala PEG (*pain, enjoyment, general*) de três perguntas com pontuação de 0 a 10 para avaliar dor e interferência da dor no prazer de viver e nas atividades gerais.⁶⁹ A ferramenta PEG permite mais de um único item de intensidade de dor, uma vez que a melhora na linha de base do prazer, da qualidade de vida e da função geral é o objetivo fundamental do tratamento da dor crônica. Cada um é pontuado em uma classificação numérica de 0 a 10 cumulativa, adicionado ou individualmente pontuado, sendo posteriormente rastreado para melhora em cada visita relacionada à dor. Escores de PEG individuais ou totais extremamente elevados são sugestões de mau estado de cuidado da dor. O uso da ferramenta PEG permite ao médico seguir tratamentos específicos voltados à melhora do prazer da vida e da função geral (por exemplo, identificar o que define o prazer de vida para esse indivíduo, indicando como objetivos de desempenho específicos podem ser alcançados). Esses domínios são avaliados e reavaliados, longitudinalmente, ao longo do tempo, em relação à linha de base. Esse relatório é reformulado para ser compartilhado com o paciente em cada visita para apoiar o engajamento (Modelo 2).
- O Questionário de Saúde do Paciente validado de Quatro Itens (PHQ-4) (Figura 3) para ansiedade e depressão inclui dois itens do Escore Geral de Ansiedade (GAD-7) e dois itens da medida de depressão do Questionário de Saúde Pessoal (PHQ-9).⁷⁰

Modelo 2. Escala de três itens PEG para avaliar a intensidade e a interferência da dor

1. Qual número melhor descreve sua dor, em média, na última semana?

012345678910

Sem dorDor tão ruim quanto você pode imaginar
2. Qual número melhor descreve como a dor interferiu no seu prazer de viver, durante a última semana?

012345678910

Não interfereInterfere completamente
3. Qual número melhor descreve como a dor interferiu na sua atividade geral, durante a última semana?

012345678910

Não interfereInterfere completamente

A escala PEG pode ser usada para avaliação inicial da dor crônica e avaliação contínua durante o tratamento.
PEG: intensidade da dor e interferência da dor no prazer de viver e nas atividades gerais.

Fonte: traduzido e adaptado de Tauben e Stacey, 2021.

Over the last 2 weeks, how often have you been bothered by the following problems?	Not at all	Several days	More than Half the days	Nearly every day
Feeling nervous, anxious or on edge	0	1	2	3
Not being able to stop or control worrying	0	1	2	3
Feeling down, depressed or hopeless	0	1	2	3
Little interest or pleasure in doing things	0	1	2	3

Total score ≥ 3 for first 2 questions suggests anxiety.
Total score ≥ 3 for last 2 questions suggests depression.

Fonte: Kroenke et al., 2009.

Figura 3. Questionário de Saúde do Paciente de 4 itens (PHQ-4) para ansiedade e depressão.

Quando a pontuação PHQ-4 for maior que 5, serão recomendados rastreamentos mais detalhados, como PHQ-9 completo (Figura 4), GAD-7 completo (Figura 5) e rastreamento PTSD de cinco perguntas da atenção primária^{71,72} (Figura 6), o que permite um direcionamento mais preciso das condições de saúde mental e encaminhamento para profissional adequado quando necessário.

Name:	Date:			
Over the last 2 weeks, how often have you been bothered by any of the following problems?	Not at all	Several days	More than half the days	Nearly every day
Little interest or pleasure in doing things	0	1	2	3
Feeling down, depressed, or hopeless	0	1	2	3
Trouble falling or staying asleep, or sleeping too much	0	1	2	3
Feeling tired or having little energy	0	1	2	3
Poor appetite or overeating	0	1	2	3
Feeling bad about yourself, or that you are a failure, or that you have let yourself or your family down	0	1	2	3
Trouble concentrating on things, such as reading the newspaper or watching television	0	1	2	3
Moving or speaking so slowly that other people could have noticed? Or the opposite, being so fidgety or restless that you have been moving around a lot more than usual.	0	1	2	3
Thoughts that you would be better off dead, or of hurting yourself in some way	0	1	2	3
Total ____ =	____	+ ____	+ ____	+ ____
PHQ-9 score ≥10: Likely major depression				
Depression score ranges:				
5 to 9: mild				
10 to 14: moderate				
15 to 19: moderately severe				
≥20: severe				
If you checked off any problems, how difficult have these problems made it for you to do your work, take care of things at home, or get along with other people?	Not difficult at all ____	Somewhat difficult ____	Very difficult ____	Extremely difficult ____

PHQ: Patient Health Questionnaire.

Fonte: Spitzer et al., 2001.

Figura 4. Questionário de Saúde do Paciente de 9 itens (PHQ-9).

GAD-7				
Over the last 2 weeks, how often have you been bothered by the following problems? (Use "✓" to indicate your answer)	Not at all	Several days	More than half the days	Nearly every day
1. Feeling nervous, anxious or on edge	0	1	2	3
2. Not being able to stop or control worrying	0	1	2	3
3. Worrying too much about different things	0	1	2	3
4. Trouble relaxing	0	1	2	3
5. Being so restless that it is hard to sit still	0	1	2	3
6. Becoming easily annoyed or irritable	0	1	2	3
7. Feeling afraid as if something awful might happen	0	1	2	3
(For office coding: Total Score T____ = ____ + ____ + ____)				

Interpretação dos resultados:

- 0 a 4 pontos: mínima ou nenhuma ansiedade.
- 5 a 9 pontos: ansiedade leve.
- 10 a 14 pontos: ansiedade moderada.
- 15 a 21 pontos: ansiedade grave.

Fonte: Spitzer et al., 2006.

Figura 5. Rastreo de transtorno de ansiedade generalizada em adultos (GAD-7).

Sometimes things happen to people that are unusually or especially frightening, horrible, or traumatic. For example: ■ A serious accident or fire ■ A physical or sexual assault or abuse ■ An earthquake or flood ■ A war ■ Seeing someone be killed or seriously injured ■ Having a loved one die through homicide or suicide	
Have you ever experienced this kind of event? If 'No,' screen total = 0; if 'Yes,' continue with screening.	YES/NO
In the past month, have you...	
1. Had nightmares about the event(s) or thought about the event(s) when you did not want to?	YES/NO
2. Tried hard not to think about the event(s) or went out of your way to avoid situations that reminded you of the event(s)?	YES/NO
3. Been constantly on guard, watchful, or easily startled?	YES/NO
4. Felt numb or detached from people, activities, or your surroundings?	YES/NO
5. Felt guilty or unable to stop blaming yourself or others for the events(s) or any problems the event(s) may have caused?	YES/NO

NOTE: Respondents were asked to answer "yes" or "no" to all items.

PTSD: Posttraumatic stress disorder.

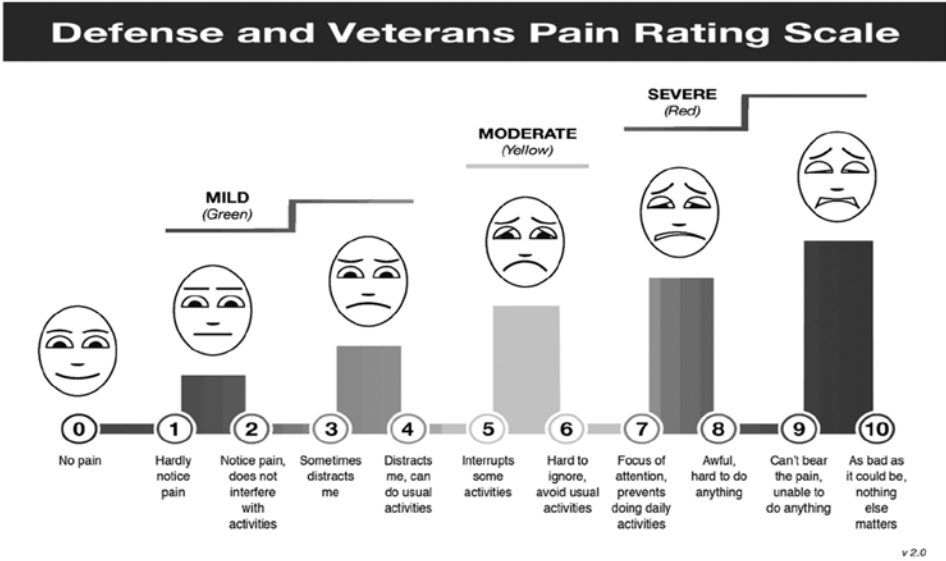
Fonte: Prins et al., 2016.

Figura 6. Rastreo de TEPT na atenção primária à saúde para *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*, quinta edição (DSM-5) (PC-PTSD-5).

A Escala de Classificação de Dor de Defesa e Veteranos (DVRPS) é uma ferramenta visualmente atraente e fácil de administrar para avaliação da dor crônica. Conta com cinco itens pontuados de 0 a 10 quanto à classificação para intensidade da dor e interferência da dor em atividade, sono, humor e estresse (Modelo 3). A DVRPS foi validada no serviço de atenção primária de medicina militar dos Estados Unidos,⁷³ mas ainda não é generalizável para outros ambientes da atenção primária.

Avaliaram-se todos os pacientes com dor crônica que referiram problemas com o sono. A cada visita, os autores solicitaram que eles classificassem de 0 a 10 a quantidade de dor que interferia na queda do sono e se a dor interferia em permanecer dormindo. Também foram rastreados novos pacientes para apneia do sono com o questionário *Stop-Bang* (Figura 7).

Modelo 3. Escala de classificação de dor de defesa e veteranos.



DoD/VA PAIN SUPPLEMENTAL QUESTIONS

For clinicians to evaluate the biopsychosocial impact of pain

1. Circle the one number that describes how, during the past 24 hours, pain has interfered with your usual **ACTIVITY**:

0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10
Does not interfere Completely interferes

2. Circle the one number that describes how, during the past 24 hours, pain has interfered with your **SLEEP**:

0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10
Does not interfere Completely interferes

3. Circle the one number that describes how, during the past 24 hours, pain has affected your **MOOD**:

0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10
Does not affect Completely affects

4. Circle the one number that describes how, during the past 24 hours, pain has contributed to your **STRESS**:

0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10
Does not contribute Contributes a great deal

Fonte: Cleeland e Ryan, 1994.

☐ Yes	☐ No	Snoring? Do you snore loudly (loud enough to be heard through closed doors, or your bed partner elbows you for snoring at night)?
☐ Yes	☐ No	Tired? Do you often feel tired, fatigued, or sleepy during the daytime (such as falling asleep during driving)?
☐ Yes	☐ No	Observed? Has anyone observed you stop breathing or choking/gasping during your sleep?
☐ Yes	☐ No	Pressure? Do you have or are being treated for high blood pressure ?
☐ Yes	☐ No	Body mass index more than 35 kg/m²?
☐ Yes	☐ No	Age older than 50 years old?
☐ Yes	☐ No	Neck size large? (measured around Adam's apple) For male, is your shirt collar 17 inches or larger? For female, is your shirt collar 16 inches or larger?
☐ Yes	☐ No	Gender = Male?
Scoring criteria:		
Low risk of OSA: Yes to 0 to 2 questions		
Intermediate risk of OSA: Yes to 3 to 4 questions		
High risk of OSA: Yes to 5 to 8 questions		

OSA: obstructive sleep apnea

Fonte: Chung et al., 2008; 2012.

Figura 7. Questionário *Stop-Bang*.

O manejo da dor é o principal método para melhorar o sono em pacientes com dor crônica, enquanto a insônia aumenta a intensidade e a frequência desta.⁷⁴ Muitas vezes, o tratamento da insônia melhora a função relatada pelo paciente, a qualidade de vida e a satisfação com o tratamento. Assim, melhorar a qualidade e a duração do sono é um objetivo importante para o alívio da dor. A dificuldade em iniciar o sono muitas vezes responde bem às técnicas de autogestão da higiene do sono e, quando necessário, à terapia cognitivo-comportamental para insônia.⁷⁵ Dificuldades com a manutenção do sono podem estar relacionadas a sintomas de ansiedade e depressão e/ou TEPT. Nesses casos, pode ser necessário encaminhamento ao especialista. O tratamento da insônia é discutido em detalhes, separadamente.

A apneia do sono é um problema frequente. Por esse motivo, é importante identificar pacientes com dor crônica, especialmente porque, em geral, relatam fadiga durante a revisão dos sistemas e muitos deles estão ingerindo sedativos e/ou opioides. Pacientes descondicionados por dor podem estar acima do peso ou obesos, portanto com risco aumentado de apneia do sono.

• Exame físico

Um exame físico abrangente deve ser realizado em todos os pacientes com dor crônica, inclusive durante a consulta realizada por especialistas em dor, para identificar anormalidades anatômicas e fisiológicas potencialmente relevantes para a queixa de dor. Como exemplos:

- Erupção cutânea ou pontada de unha podem corroborar o diagnóstico de artrite inflamatória ou miopatia.
- Hipersensibilidade generalizada da dor à palpação pode sugerir um processo centralizado de dor mais complexo.
- Hiper-reflexia pode indicar mielopatia medular (por exemplo, compressão, siringe ou esclerose múltipla) em um paciente que relate sensibilidade muscular focal no pescoço ou dormência em local distante, ou retirada dos medicamentos, entre outras possíveis causas.
- Exame focado no local da dor pode ser apropriado para avaliar dor localizada em paciente sem dor crônica preexistente.
- Presença de dormência ou relatos de sensação anormal, déficits motores ou reflexos e dor em resposta a toque leve (alodinia) ou à picada de agulha (hiperalgesia) provavelmente corrobora diagnóstico de dor neuropática. Maior grau de dor relatado à pressão aplicada de baixo nível pode sugerir diagnóstico de fibromialgia, sensibilização central ou outro distúrbio de dor generalizado (Tabela 3).

• Estudos diagnósticos para avaliação da dor

Exames laboratoriais de imagem e outros exames adequados podem ser úteis para avaliar ou acompanhar certas condições dolorosas.

Estudos de imagem

Imagem com uma radiografia simples será útil se um local específico de dor óssea ou articular relacionada a uma lesão ou doença não for claramente diagnosticado pela história nem pelo exame físico ou se cirurgia ou procedimento intervencionista, como injeção nas articulações, for considerado. No entanto, radiografias de rotina sem alvo diagnóstico ou terapêutico específico frequentemente apresentam baixo rendimento. Achados de radiografia podem não se correlacionar com a gravidade da dor em razão de mecanismos de sensibilização e tratamento para uma condição de hipersensibilidade sensorial ser mais eficaz do que direcionar as causas periféricas.^{76,77} É bem reconhecido que RM da coluna vertebral⁷⁸ pode identificar patologia de significância incerta, sem correlação

clara com a gravidade clínica ou desfechos. É importante comunicar ao paciente que achados anormais e degenerativos de RM podem ser normais para a idade do paciente, a fim de prevenir preocupações e pensamentos catastróficos de perigo e risco que pioram em vez de melhorar o tratamento da dor. Muitos especialistas em radiologia e centros de imagem adicionaram comentários interpretativos para normalizar achados degenerativos comuns como esperados.^{79,80} Indicações de imagem para dor nas costas e limitações de imagem são discutidas separadamente.

Bloqueio de nervo diagnóstico

Procedimentos diagnósticos, como anestésico seletivo para nervos periféricos, podem ser usados para localizar causa potencial em um local doloroso específico, mas bloqueio anestésico de ação curta normalmente não fornece alívio durável da dor. Bloqueio anestésico local pode aumentar a amplitude de movimento do paciente e, assim, facilitar a fisioterapia. O alívio da dor de bloqueios de nervos espinhais (axial) (por exemplo, bloqueio do ramo medial para dor facetária) pode indicar procedimento de ablação de radiofrequência de nervo sensorial focalmente destrutivo mais durável.

Bloqueios nervosos seletivos devem ser evitados em pacientes com dor generalizada e/ou altas medidas de sofrimento psicossocial, conforme avaliado por PEG ou PHQ-4 escores. Para esses pacientes, bloqueio nervoso seletivo será de baixo rendimento e poderá resultar em piora clínica por expectativas não atendidas, aumento da frustração com o cuidado, atraso em terapias eficazes e custo desnecessário.

Teste eletrodiagnóstico

O teste eletrodiagnóstico (por exemplo, estudos de condução nervosa) pode ser útil para definir neuropatia focal compressiva, como a de raiz espinhal (ou seja, radiculopatia), nervo periférico (por exemplo, túnel do carpo), ou para determinar se a dor neuropática é causada por mono ou polineuropatia sensorial (por exemplo, neuropatia diabética). Antes de solicitar tal estudo, que pode ser doloroso, considere se este contribuirá significativamente para o diagnóstico clínico e o plano terapêutico. A consulta com um neurologista ou especialista em medicina de reabilitação pode ajudar a determinar a necessidade de testes eletrodiagnósticos ou outra avaliação. Em nossa clínica especializada, muitas vezes é detectada neuropatia periférica no exame e realizado diagnóstico de diabetes, pré-diabetes ou deficiências de vitaminas com testes clínicos de laboratório de rotina, evitando testes eletrodiagnósticos.

• Triagem de riscos

A diretriz do CDC dos Estados Unidos de 2017 em relação à prescrição de opioides a longo prazo para dor crônica recomenda que medidas de triagem de risco sejam usadas como prática de prescrição de opioides de rotina, incluindo revisão do banco de dados do programa de monitoramento de medicamentos prescritos aplicável (PDMP),⁸¹ testes de urina para detecção de drogas antes e durante a terapia opioide⁸² e avaliação do paciente quanto a riscos de *overdose* e transtorno do uso de opioides (incluindo abuso e dependência).^{83,84}

Para pacientes que usam ou podem usar opioides, utiliza-se um dos vários questionários disponíveis para avaliar o uso indevido, como a Ferramenta de Risco de Opioides (ORT) (Modelo 4), a Medida de Uso Indevido de Opioides (COMM) (Figura 8 e Modelo 5), o Rastreo e Avaliação de Opioides para Pacientes com Dor (SOAPP) (Figura 9 e Modelo 6) ou CAGE-AID. Nenhum desses instrumentos é bem validado, por isso a escolha entre eles será baseada no julgamento clínico e na preferência do profissional (Tabela 8).

Modelo 4. ORT

Date:				
Patient name:				
		Mark each box that applies	Item score (female)	Item score (male)
1. Family history of substance abuse	■ Alcohol	☐	1	3
	■ Illegal drugs	☐	2	3
	■ Prescription drugs	☐	4	4
2. Personal history of substance abuse	■ Alcohol	☐	3	3
	■ Illegal drugs	☐	4	4
	■ Prescription drugs	☐	5	5
3. Age (mark box if 16 to 45)		☐	1	1
4. History of preadolescent sexual abuse		☐	3	0
5. Psychological disease	■ Attention deficit disorder	☐	2	2
	■ Obsessive compulsive disorder			
	■ Bipolar			
	■ Schizophrenia			
	■ Depression	☐	1	1
		TOTAL:	_____	_____
		Total score risk category: ■ Low risk: 0 to 3 ■ Moderate risk: 4 to 7 ■ High risk: ≥8		

Fonte: Webster e Webster, 2005.

Please answer each question as honestly as possible. Keep in mind that we are only asking about the past 30 days . There are no right or wrong answers. If you are unsure about how to answer the question, please give the best answer you can.					
Please answer the questions using the following scale:	Never	Seldom	Sometimes	Often	Very often
	0	1	2	3	4
1. In the past 30 days, how often have you had trouble with thinking clearly or had memory problems?	[]	[]	[]	[]	[]
2. In the past 30 days, how often do people complain that you are not completing necessary tasks? (i.e., doing things that need to be done, such as going to class, work or appointments)	[]	[]	[]	[]	[]
3. In the past 30 days, how often have you had to go to someone other than your prescribing physician to get sufficient pain relief from medications? (i.e., another doctor, the Emergency Room, friends, street sources)	[]	[]	[]	[]	[]
4. In the past 30 days, how often have you taken your medications differently from how they are prescribed?	[]	[]	[]	[]	[]
5. In the past 30 days, how often have you seriously thought about hurting yourself?	[]	[]	[]	[]	[]
6. In the past 30 days, how much of your time was spent thinking about opioid medications (having enough, taking them, dosing schedule, etc.)?	[]	[]	[]	[]	[]
7. In the past 30 days, how often have you been in an argument?	[]	[]	[]	[]	[]
8. In the past 30 days, how often have you had trouble controlling your anger (e.g., road rage, screaming, etc.)?	[]	[]	[]	[]	[]
9. In the past 30 days, how often have you needed to take pain medications belonging to someone else?	[]	[]	[]	[]	[]
10. In the past 30 days, how often have you been worried about how you're handling your medications?	[]	[]	[]	[]	[]
11. In the past 30 days, how often have others been worried about how you're handling your medications?	[]	[]	[]	[]	[]
12. In the past 30 days, how often have you had to make an emergency phone call or show up at the clinic without an appointment?	[]	[]	[]	[]	[]
13. In the past 30 days, how often have you gotten angry with people?	[]	[]	[]	[]	[]
14. In the past 30 days, how often have you had to take more of your medication than prescribed?	[]	[]	[]	[]	[]
15. In the past 30 days, how often have you borrowed pain medication from someone else?	[]	[]	[]	[]	[]
16. In the past 30 days, how often have you used your pain medicine for symptoms other than for pain (e.g., to help you sleep, improve your mood, or relieve stress)?	[]	[]	[]	[]	[]
17. In the past 30 days, how often have you had to visit the Emergency Room?	[]	[]	[]	[]	[]

* As of 2019, Inflexxion, Inc. is part of Integrative Behavioral Health, Inc.

Fonte: Inflexxion (2015).

Figura 8. Medida atual de uso indevido de opioides (COMM).

Modelo 5. Medida atual de uso indevido de opioides (instruções de pontuações)

Scoring Instructions for the Current Opioid Misuse Measure (COMM)^{*}

To score the COMM, simply add the rating of all the questions. A score of 9 or higher is considered a positive

Sum of Questions	COMM Indication
> or = 9	+
<9	-

As for any scale, the results depend on what cutoff score is chosen. A score that is sensitive in detecting patients who are abusing or misusing their opioid medication will necessarily include a number of patients that are not really abusing or misusing their medication. The COMM was intended to over-identify misuse, rather than to mislabel someone as responsible when they are not. This is why a low cut-off score was accepted. We believe that it is more important to identify patients who have only a possibility of misusing their medications than to fail to identify those who are actually abusing their medication. Thus, it is possible that the COMM will result in false positives - patients identified as misusing their medication when they were not.

The table below presents several statistics that describe how effective the COMM is at different cutoff values. These values suggest that the COMM is a sensitive test. This confirms that the COMM is better at identifying who is misusing their medication than identifying who is not misusing. Clinically, a score of 9 or higher will identify 77% of those who actually turn out to be at high risk. The Negative Predictive Values for a cutoff score of 9 is .95, which means that most people who have a negative COMM are likely not misusing their medication. Finally, the Positive likelihood ratio suggests that a positive COMM score (at a cutoff of 9) is over 2 times (2.26 times) as likely to come from someone who is actually misusing their medication (note that, of these statistics, the likelihood ratio is least affected by prevalence rates). All this implies that by using a cutoff score of 9 will ensure that the provider is least likely to miss someone who is really misusing their prescription opioids. However, one should remember that a low COMM score suggests the patient is really at low-risk, while a high COMM score will contain a larger percentage of false positives (about 34%). while at the same time retaining a large percentage of true positives. This could be improved, so that a positive score has a lower false positive rate, but only at the risk of missing more of those who actually do show aberrant behavior.

COMM Cutoff Score	Sensitivity	Specificity	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Positive Likelihood Ratio	Negative Likelihood Ratio
Score 9 or above	.77	.66	.66	.95	2.26	.35

Fonte: Inflexion (2015).

The following are some questions given to all patients at the Pain Management Center who are on or being considered for opioids for their pain. Please answer each question as honestly as possible. This information is for our records and will remain confidential. Your answers alone will not determine your treatment. Thank you.

	Never 0	Seldom 1	Sometimes 2	Often 3	Very often 4
1. How often do you have mood swings?	[]	[]	[]	[]	[]
2. How often do you smoke a cigarette within an hour after you wake up?	[]	[]	[]	[]	[]
3. How often have any of your family members, including parents and grandparents, had a problem with alcohol or drugs?	[]	[]	[]	[]	[]
4. How often have any of your close friends had a problem with alcohol or drugs?	[]	[]	[]	[]	[]
5. How often have others suggested that you have a drug or alcohol problem?	[]	[]	[]	[]	[]
6. How often have you attended an AA or NA meeting?	[]	[]	[]	[]	[]
7. How often have you taken medication other than the way that it was prescribed?	[]	[]	[]	[]	[]
8. How often have you been treated for an alcohol or drug problem?	[]	[]	[]	[]	[]
9. How often have your medications been lost or stolen?	[]	[]	[]	[]	[]
10. How often have others expressed concern over your use of medication?	[]	[]	[]	[]	[]
11. How often have you felt a craving for medication?	[]	[]	[]	[]	[]
12. How often have you been asked to give a urine screen for substance abuse?	[]	[]	[]	[]	[]
13. How often have you used illegal drugs (eg, marijuana, cocaine, etc) in the past five years?	[]	[]	[]	[]	[]
14. How often, in your lifetime, have you had legal problems or been arrested?	[]	[]	[]	[]	[]

Please include any additional information you wish about the above answers.
Thank you.

AA: Alcoholics Anonymous; NA: Narcotics Anonymous.

**As of 2019, Inflexion, Inc. is part of Integrative Behavioral Health, Inc.

Fonte: Inflexion (2016).

Figura 9. Avaliação de rastreio e opioides para pacientes com dor (SOAPP)

Modelo 6. Avaliação de rastreio e opioides para pacientes com dor (SOAPP) – Instruções de pontuações

Scoring instructions for the SOAPP® version 1.0 - 14Q

To score the SOAPP® V.1 - 14Q, simply add the ratings of all the questions:

A score of 7 or higher is considered positive.

Sum of Questions	SOAPP® indication
≥7	+
<7	-

What does the cutoff score mean?

For any screening test, the results depend on what cutoff score is chosen. A score that is good at detecting patients at-risk will necessarily include a number of patients that are not really at risk. A score that is good at identifying those at low-risk will, in turn, miss a number of patients at-risk. A screening measure like the SOAPP generally endeavors to minimize the chances of missing high-risk patients. This means that patients who are truly at low-risk may still get a score above the cutoff. The table below presents several statistics that describe how effective the SOAPP is at different cutoff values. These values suggest that the SOAPP is a sensitive test. This confirms that the SOAPP is better at identifying who is at high-risk than identifying who is at low-risk. Clinically, a score of 7 or higher will identify 91 percent of those who actually turn out to be at high-risk. The negative predictive values for a cutoff score of 7 is 0.90, which means that most people who have a negative SOAPP are likely at low-risk. Finally, the positive likelihood ratio suggests that a positive SOAPP score (at a cutoff of 7) is nearly 3 times (2.94 times) as likely to come from someone who is actually at high-risk (note that, of these statistics, the likelihood ratio is least affected by prevalence rates). All this implies that using a cutoff score of 7 will ensure that the provider is least likely to miss someone who is really at high-risk. However, one should remember that a low SOAPP score suggests the patient is really at low-risk, while a high SOAPP score will contain a larger percentage of false positives (about 30 percent), while at the same time retaining a large percentage of true positives. This could be improved, so that a positive score has a lower false positive rate, but only at the risk of missing more of those who actually do show aberrant behavior.

SOAPP® cutoff score	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value	Positive likelihood ratio	Negative likelihood ratio
Score 7 or above	0.91	0.69	0.71	0.90	2.94	0.13
Score 8 or above	0.86	0.73	0.75	0.86	3.19	0.19
Score 9 or above	0.77	0.80	0.77	0.80	3.90	0.28

Fonte: Inflexxion (2016).

A avaliação de risco antes da prescrição de opioides e durante a terapia opioide, incluindo problemas médicos (por exemplo, apneia do sono, doença pulmonar obstrutiva crônica), ferramentas de rastreamento de uso indevido, bancos de dados de monitoramento de medicamentos prescritos e rastreamento de drogas no exame de urina), será discutida em detalhes, separadamente.

A lista de verificação do CDC, que inclui prevenção e avaliação de riscos, é uma ferramenta útil na prescrição de opioides a pacientes com dor crônica (Tabela 10).

Tabela 10. Lista de verificação dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças para a prescrição de opioides para dor crônica

Para médicos da atenção primária que tratam de adultos (18+) com dor crônica por três meses ou mais, excluindo câncer, cuidados paliativos e de fim de vida.

Ao considerar terapia com opioides a longo prazo.

Estabeleça metas realistas para dor e função com base no diagnóstico (por exemplo, caminhar ao redor do quarteirão).

Verifique se as terapias não opioides foram testadas e otimizadas.

Discuta os benefícios e riscos (por exemplo, vício, *overdose*) com o paciente.

Avalie o risco de dano ou uso indevido.

Discuta os fatores de risco com o paciente.

Verifique os dados PDMP.

Verifique a tela de drogas na urina.

Defina critérios para interromper ou continuar os opioides.

Avalie a dor e a função basais (por exemplo, escala PEG).

Agende a reavaliação inicial dentro de 1 a 4 semanas.

Prescrever opioides de curta ação usando a dosagem mais baixa no rótulo do produto; coincidir com a duração da reavaliação agendada.

Se renovar sem a visita do paciente.

Verifique se a consulta de retorno está agendada para três meses ou mais após a última visita.

Ao reavaliar na visita de retorno.

Mantenha opioides somente após confirmar melhorias clinicamente significativas na dor e função sem riscos ou danos significativos.

Avalie a dor e a função (por exemplo, PEG); compare os resultados com a linha de base.

Avalie o risco de dano ou uso indevido.

Observe o paciente quanto a sinais de excesso de sedação ou risco de *overdose*.

Se sim: reduza a dose.

Verifique o PDMP.

Verifique se há distúrbio por uso de opioides, se indicado (por exemplo, dificuldade de controlar o uso).

Se sim: encaminhe para tratamento.

Verifique se as terapias não opioides estão otimizadas.

Determine se deseja continuar, ajustar, reduzir ou interromper os opioides.

Calcule a dosagem de opioides MME.

Se ≥ 50 MME/dia total (≥ 50 mg de hidrocodona; ≥ 33 mg de oxicodona), aumente a frequência de acompanhamento; considere oferecer naloxona.

Evite ≥ 90 MME/dia no total (≥ 90 mg de hidrocodona; ≥ 60 mg de oxicodona) ou justifique cuidadosamente; considere o encaminhamento a um especialista.

Agende a reavaliação em intervalos regulares (≤ 3 meses).

PDMP: Programa de Monitoramento de Medicamentos Prescritos; PEG: Pain/intensidade - interferência na dor; Enjoyment - vida; L: função renal; MME: equivalentes de miligramas de morfina.

Fonte: CDC (s.d).

Encaminhamento para especialista em dor

Pacientes com dor complexa e de difícil tratamento devem ser encaminhados a um especialista em dor ou a um centro de dor multidisciplinar para avaliação e tratamento. Os seguintes critérios são considerados razoáveis para o encaminhamento a um especialista:

- Pacientes que relatam dor persistente ou com evidências de impacto significativo na função, na qualidade de vida e na ansiedade e/ou depressão e não respondem aos planos de tratamento do profissional de cuidados primários ou especializados.
- Pacientes que continuam a procurar tratamento médico para dor persistente que não pode ser explicada.
- Pacientes possíveis candidatos a tratamento intervencionista.
- Pacientes com farmacologia ou polifarmácia relacionadas à dor de alto risco ou complexo (alta dose de opioides, sedativos, múltiplos agentes).
- Pacientes com dor neuropática persistente que não respondem a tratamentos de primeira linha.
- Pacientes candidatos a cuidados multidimensionais (gestão médica, reabilitação, tratamento de saúde mental).

Resumos e recomendações

- A dor crônica pode ser classificada como nociceptiva, neuropática e/ou centralizada e a distinção entre esses três tipos tem implicações no plano de tratamento (Tabela 3) (veja Fisiopatologia e definição de dor).
- A dor nociceptiva é causada por estímulos que ameaçam ou resultam de danos ao tecido corporal (veja Dor nociceptiva).
- A dor neuropática consiste em desordem central ou periférica da modulação da dor, como resultado de resposta mal-adaptativa a danos ou patologia do sistema nervoso (veja Dor neuropática).
- A dor centralizada resulta do processamento sensorial da dor alterado e da modulação da dor central prejudicada (veja Sensibilização central).
- A dor é vivenciada em contextos de desenvolvimento sociais e emocionais (Tabela 2). Assim, a avaliação do paciente com dor crônica requer a busca de causa biomédica, avaliações psicológica e social e da função física e do sono (veja Dor crônica no contexto).
- A avaliação da dor informa a escolha da terapia e deve ser usada para monitorar o efeito da terapia. Todos os esforços devem ser feitos para determinar

a causa da dor e se esta é neuropática, nociceptiva ou ambas (veja Características da dor).

- A avaliação da dor deve incluir histórico da dor, localização e características da dor, avaliação da gravidade e impacto e exame físico com foco na dor. A cada visita, são avaliados pacientes com ferramentas de triagem quanto a características, intensidade e impacto da dor, humor e sobre a iniciação e manutenção do sono (Tabela 7) (veja Avaliação da dor).
- Quando o diagnóstico permanece incerto, examina-se sensibilização central (usando a ferramenta de avaliação da dor generalizada) e, ocasionalmente, realiza-se uma avaliação mais detalhada para dor neuropática (veja Características da dor).
- Para pacientes com evidências de humor angustiado na triagem inicial, examinam-se ainda mais a ansiedade, a depressão e o estresse pós-traumático (Tabelas 7 e 8) (veja Gravidade da dor e impacto).
- Para pacientes que usam opioides ou para os quais são considerados opioides, efetua-se triagem para risco de uso indevido de opioides ou uso destes com uma ferramenta de triagem (Tabela 8). Antes de prescrevê-los, verifica-se o banco de dados do Programa de Monitoramento de Medicamentos Prescritos (PDMP) e realiza-se um teste de drogas de urina (veja Triagem de risco).
- Estudos de imagem, bloqueios nervosos, diagnósticos e testes eletrodiagnósticos podem ser úteis para o diagnóstico de condições que podem causar dor crônica (veja Estudos diagnósticos para a avaliação da dor).
- Pacientes com dor complexa e de difícil tratamento devem ser encaminhados a um especialista em dor ou a um centro de dor multidisciplinar para avaliação e tratamento (veja Encaminhamento para um especialista em dor).

Referências bibliográficas

1. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, et al. Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults – United States, 2016. *MMWR*. 2018;67:1001.
2. Institute of Medicine. *Relieving pain in America: a blueprint for transforming prevention, care, education, and research*. Washington, D. C.: The National Academies Press, 2011.
3. Tumin D, Drees D, Miller R, et al. Health care utilization and costs associated with pediatric chronic pain. *J Pain*. 2018;19:973.
4. Johannes CB, Le TK, Zhou X, et al. The prevalence of chronic pain in United States adults: results of an Internet-based survey. *J Pain*. 2010;11:1230.
5. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:17002.
6. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136:380.
7. U. S. Department of Health and Human Services. *Health, United States, 2006*. Disponível em: <https://www.cdc.gov/nchs/data/abus/abus06.pdf>. Acesso em: 4 out 2022.
8. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA*. 2013;310:591.
9. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161:1976.

10. Kucyi A, Davis KD. The dynamic pain connectome. *Trends Neurosci.* 2015;38:86.
11. Mason KJ, O'Neill TW, Lunt M, et al. Psychosocial factors partially mediate the relationship between mechanical hyperalgesia and self-reported pain. *Scand J Pain.* 2018;18:59.
12. Generaal E, Vogelzangs N, Macfarlane GJ, et al. Biological stress systems, adverse life events, and the improvement of chronic multisite musculoskeletal pain across a 6-year follow-up. *J Pain.* 2017;18:155.
13. Kucyi A, Davis KD. The neural code for pain: from single-cell electrophysiology to the dynamic pain connectome. *Neuroscientist.* 2017;23:397.
14. Olesen AE, Andresen T, Staahl C, et al. Human experimental pain models for assessing the therapeutic efficacy of analgesic drugs. *Pharmacol Rev.* 2012;64:722.
15. Arendt-Nielsen L, Yarnitsky D. Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. *J Pain.* 2009;10:556.
16. Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, et al. Neuropathic pain: central vs. peripheral mechanisms. *Curr Pain Headache Rep.* 2017;21:28.
17. Jia Y, Shen Z, Lin G, et al. Lumbar spinal cord activity and blood biochemical changes in individuals with diabetic peripheral neuropathy during electrical stimulation. *Front Neurol.* 2019;10:222.
18. Subedi B, Grossberg GT. Phantom limb pain: mechanisms and treatment approaches. *Pain Res Treat.* 2011;2011:864605.
19. Widerström-Noga E. Neuropathic pain and spinal cord injury: phenotypes and pharmacological management. *Drugs.* 2017;77:967.
20. Tampin B, Broe RE, Seow LL, et al. Field testing of the revised neuropathic pain grading system in a cohort of patients with neck and upper limb pain. *Scand J Pain.* 2019;19:523.
21. Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience.* 2016;338:114.
22. Mease PJ, Hanna S, Frakes EP, et al. Pain mechanisms in osteoarthritis: understanding the role of central pain and current approaches to its treatment. *J Rheumatol.* 2011;38:1546.
23. Lluch E, Torres R, Nijs J, et al. Evidence for central sensitization in patients with osteoarthritis pain: a systematic literature review. *Eur J Pain.* 2014;18:1367.
24. Cashman MD, Martin DK, Dhillon S, et al. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *Curr Rheumatol Rev.* 2016;12:13.
25. Dimcevski G, Sami SA, Funch-Jensen P, et al. Pain in chronic pancreatitis: the role of reorganization in the central nervous system. *Gastroenterology.* 2007;132:1546.
26. Steege JF, Siedhoff MT. Chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol.* 2014;124:616.
27. Lai HH, Gardner V, Ness TJ, et al. Segmental hyperalgesia to mechanical stimulus in interstitial cystitis/bladder pain syndrome: evidence of central sensitization. *J Urol.* 2014; 191:1294.
28. Carroll CP, Lanzkron S, Haywood C Jr, et al. Chronic opioid therapy and central sensitization in sickle cell disease. *Am J Prev Med.* 2016;51:569.
29. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2014;8:143.
30. Davis KD, Seminowicz DA. Insights for clinicians from brain imaging studies of pain. *Clin J Pain.* 2017;33:291.
31. Walitt B, Ceko M, Gracely JL, et al. Neuroimaging of central sensitivity syndromes: key insights from the scientific literature. *Curr Rheumatol Rev.* 2016;12:55.
32. Lacagnina MJ, Watkins LR, Grace PM. Toll-like receptors and their role in persistent pain. *Pharmacol Ther.* 2018;184:145.
33. Reddi D, Curran N. Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and prevention. *Postgrad Med J.* 2014;90:222.
34. Peng L, Ren L, Qin P, et al. Continuous femoral nerve block versus intravenous patient-controlled analgesia for knee mobility and long-term pain in patients receiving total knee replacement: a randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014; 2014:569107.
35. Hsia HL, Takemoto S, van de Ven T, et al. Acute pain is associated with chronic opioid use after total knee arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43:705.
36. Langford DJ, Theodore BR, Balsiger D, et al. Number and type of post-traumatic stress disorder symptom domains are associated with patient-reported outcomes in patients with chronic pain. *J Pain.* 2018;19:506.
37. Phifer J, Skelton K, Weiss T, et al. Pain symptomatology and pain medication use in civilian PTSD. *Pain.* 2011;152:2233.
38. Martel MO, Shir Y, Ware MA. Substance-related disorders: a review of prevalence and correlates among patients with chronic pain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;87:245.
39. Turk DC, Okifuji A. Psychological factors in chronic pain: evolution and revolution. *J Consult Clin Psychol.* 2002;70:678.
40. International Association for the Study of Pain. IASP taxonomy. Disponível em: <https://www.iasp-pain.org/Taxonomy>. Acesso em: Jan 2018.
41. Badr H, Shen MJ. Pain catastrophizing, pain intensity, and dyadic adjustment influence patient and partner depression in metastatic breast cancer. *Clin J Pain.* 2014;30:923.
42. Walco GA, Krane EJ, Schmader KE, et al. Applying a lifespan developmental perspective to chronic pain: pediatrics to geriatrics. *J Pain.* 2016;17:T108.

43. Andersen RD, Langius-Eklöf A, Nakstad B, et al. The measurement properties of pediatric observational pain scales: a systematic review of reviews. *Int J Nurs Stud.* 2017;73:93.
44. Kim YS, Park JM, Moon YS, et al. Assessment of pain in the elderly: a literature review. *Natl Med J India.* 2017;30:203.
45. Reddy UM, Davis JM, Ren Z, et al. Opioid use in pregnancy, neonatal abstinence syndrome, and childhood outcomes: executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, American College of Obstetricians and Gynecologists, American Academy of Pediatrics, Society for Maternal-Fetal Medicine, Centers for Disease Control and Prevention, and the March of Dimes Foundation. *Obstet Gynecol.* 2017;130:10.
46. AMDG. Interagency guideline on prescribing opioids for pain. Disponível em: <http://www.agencymeddirectors.wa.gov/Files/2015AMDGOpoidGuideline.pdf>. Acesso em: Jan 2020.
47. Scott JG, Scott RG, Miller WL, et al. Healing relationships and the existential philosophy of Martin Buber. *Philos Ethics Humanit Med.* 2009;4:11.
48. Belcher AM, Ferré S, Martinez PE, et al. Role of placebo effects in pain and neuropsychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;87:298.
49. Rose AR, Catchside PG, McEvoy RD, et al. Sleep disordered breathing and chronic respiratory failure in patients with chronic pain on long term opioid therapy. *J Clin Sleep Med.* 2014;10:847.
50. Vozoris NT, Wang X, Fischer HD, et al. Incident opioid drug use among older adults with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81:161.
51. Spindelegger CJ, Papageorgiou K, Grohmann R, et al. Cardiovascular adverse reactions during antidepressant treatment: a drug surveillance report of German-speaking countries between 1993 and 2010. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;18.
52. Clauw DJ. Fibromyalgia and related conditions. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:680.
53. Siveland J, Ruud T, Hauff E. Post-traumatic stress disorder moderates the relationship between trauma exposure and chronic pain. *Eur J Psychotraumatol.* 2017;8:1375337.
54. Sullivan MD, Ballantyne JC. What are we treating with long-term opioid therapy? *Arch Intern Med.* 2012;172:433.
55. Prybylkowski P, Ashburn MA. The pain medical home: a patient-centered medical home model of care for patients with chronic pain. *Anesthesiol Clin.* 2015;33:785.
56. Annagür BB, Uguz F, Apiliogullari S, et al. Psychiatric disorders and association with quality of sleep and quality of life in patients with chronic pain: a SCID-based study. *Pain Med.* 2014;15:772.
57. McWilliams LA, Cox BJ, Enns MW. Mood and anxiety disorders associated with chronic pain: an examination in a nationally representative sample. *Pain.* 2003;106:127.
58. Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, et al. Does pain interfere with antidepressant depression treatment response and remission in patients with depression and pain? An evidence-based structured review. *Pain Med.* 2014;15:1522.
59. Tang NK, Crane C. Suicidality in chronic pain: a review of the prevalence, risk factors and psychological links. *Psychol Med.* 2006;36:575.
60. Petrosky E, Harpaz R, Fowler KA, et al. Chronic pain among suicide decedents, 2003 to 2014: findings from the National Violent Death Reporting System. *Ann Intern Med.* 2018; 169:448.
61. Smith K, Mattick RP, Bruno R, et al. Factors associated with the development of depression in chronic non-cancer pain patients following the onset of opioid treatment for pain. *J Affect Disord.* 2015;184:72.
62. Wideman TH, Edwards RR, Walton DM, et al. The multimodal assessment model of pain: a novel framework for further integrating the subjective pain experience within research and practice. *Clin J Pain.* 2019;35:212.
63. Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology.* 1997;48:332.
64. Jensen MP, Dworkin RH, Gammaitoni AR, et al. Assessment of pain quality in chronic neuropathic and nociceptive pain clinical trials with the Neuropathic Pain Scale. *J Pain.* 2005; 6:98.
65. Bennett M. The LANS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain.* 2001;92:147.
66. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* 2005;114:29.
67. Sullivan MD, Ballantyne JC. Must we reduce pain intensity to treat chronic pain? *Pain.* 2016;157:65.
68. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain - United States, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 2016;65:1.
69. Krebs EE, Lorenz KA, Bair MJ, et al. Development and initial validation of the PEG, a three-item scale assessing pain intensity and interference. *J Gen Intern Med.* 2009;24:733.
70. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, et al. An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: the PHQ-4. *Psychosomatics.* 2009;50:613.
71. Prins A, Bovin MJ, Smolenski DJ, et al. The primary care PTSD screen for DSM-5 (PC-PTSD-5): development and evaluation within a veteran primary care sample. *J Gen Intern Med.* 2016;31:1206.
72. Spoont MR, Williams JW Jr, Kehle-Forbes S, et al. Does this patient have posttraumatic stress disorder? Rational clinical examination systematic review. *JAMA.* 2015;314:501.

73. Polomano RC, Galloway KT, Kent ML, et al. Psychometric testing of the Defense and Veterans Pain Rating Scale (DVPRS): a new pain scale for military population. *Pain Med.* 2016; 17:1505.
74. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain.* 2013;14:1539.
75. Shaughnessy AF. CBT effective for chronic insomnia. *Am Fam Physician.* 2016;93:60.
76. Arendt-Nielsen L. Pain sensitisation in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(suppl. 107):68.
77. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* 2011;152:S2.
78. Hansen BB, Hansen P, Carrino JA, et al. Imaging in mechanical back pain: anything new? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30:766.
79. McCullough BJ, Johnson GR, Martin BI, et al. Lumbar MR imaging and reporting epidemiology: do epidemiologic data in reports affect clinical management? *Radiology.* 2012; 262:941.
80. Jarvik JG, Comstock BA, James KT, et al. Lumbar Imaging with Reporting of Epidemiology (LIRE) – Protocol for a pragmatic cluster randomized trial. *Contemp Clin Trials.* 2015;45:157.
81. Patrick SW, Fry CE, Jones TF, et al. Implementation of prescription drug monitoring programs associated with reductions in opioid-related death rates. *Health Aff (Millwood).* 2016; 35:1324.
82. Argoff CE, Alford DP, Fudin J, et al. Rational urine drug monitoring in patients receiving opioids for chronic pain: consensus recommendations. *Pain Med.* 2018;19:97.
83. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain— United States, 2016. *JAMA.* 2016;315:1624.
84. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain.* 2009;10:113.

Capítulo 2

Manejo da dor crônica

Breno Jardim Grossi
Carlos Marcelo de Barros

A dor crônica é uma das razões mais comuns para que os pacientes procurem atendimento médico. Relaciona-se com fatores biológicos, psicológicos e sociais combinados e, na maioria das vezes, requer gerenciamento, levando-se em consideração a abordagem multifatorial. Este texto discutirá o manejo da dor crônica não cancerígena e fornecerá uma visão geral das terapias não farmacológicas. O manejo farmacológico e a avaliação da dor crônica não cancerígena serão discutidos separadamente.

Criando um plano de tratamento

• Abordagem geral

A abordagem geral do manejo da dor deve refletir a natureza biopsicossocial da dor crônica, normalmente exigindo uma estratégia de tratamento multidimensional. A definição revisada de dor da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP, 2020) esclarece a natureza complexa da dor e informa a abordagem do paciente com dor contínua (Tabela 1).⁵

Tabela 1. Definição revisada de dor

Dor
Experiência sensorial e emocional desagradável associada a, ou semelhante àquela associada a, dano real ou potencial ao tecido
Notas
A dor é sempre uma experiência pessoal influenciada por fatores biológicos, psicológicos e sociais em diferentes graus
Dor e nocicepção são fenômenos diferentes. A dor não pode ser inferida apenas pela atividade dos neurônios sensoriais
Por meio de suas experiências de vida, os indivíduos aprendem o conceito de dor
O relato de uma pessoa sobre uma experiência com dor deve ser respeitado*

Em geral, embora a dor desempenhe um papel adaptativo, pode apresentar efeitos adversos na função e no bem-estar social e no psicológico

A descrição verbal é apenas um dos vários comportamentos para expressar dor; a incapacidade de um ser humano ou animal não humano de se comunicar não significa que não experimente dor

* Declaration of Montréal. IASP.

Adaptada de: Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al., 2020.⁵

A estratégia terapêutica inicial adequada para dor crônica depende de uma avaliação precisa da causa da dor e do tipo de síndrome da dor crônica. Em particular, a dor neuropática deve ser diferenciada da nociceptiva e as condições de dor associadas à sensibilização central devem ser reconhecidas.

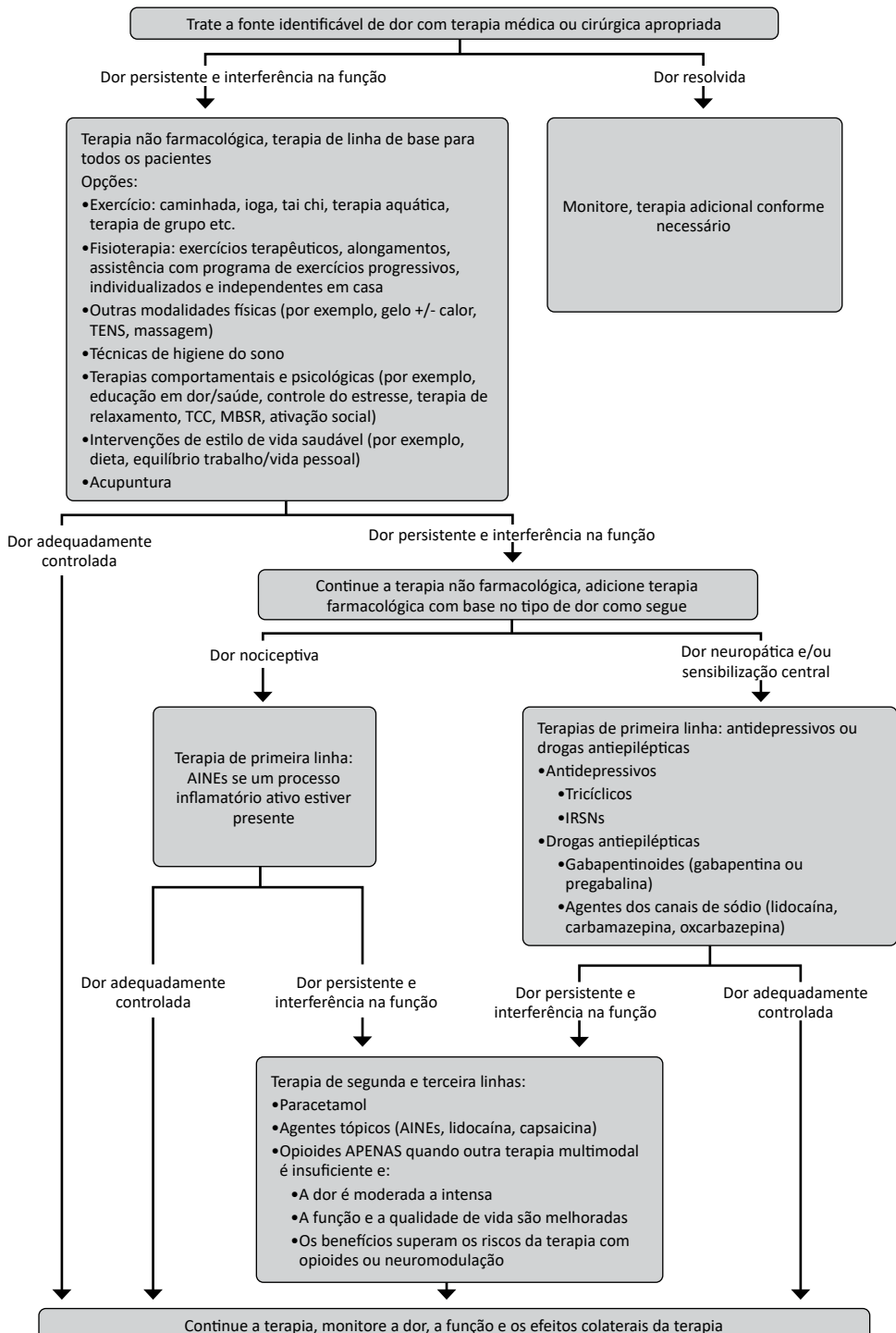
Origem nociceptiva para dor deve ser identificada e direcionada quando possível, embora a fonte possa não ser identificável, mesmo para dor de alta intensidade e impacto. Ocorre tratamento de pacientes com dor não nociceptiva por causas estruturais (por exemplo, disco intervertebral, doença articular degenerativa), distúrbios inflamatórios (por exemplo, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Crohn) ou outras condições nociceptivas em andamento (por exemplo, dor relacionada à doença falciforme que deve incluir, sempre que possível, tratamento direcionado à causa da dor). Exemplos desse tratamento incluem correção da deformidade estrutural, modificação de tratamentos antirreumáticos ou manutenção da adesão ao tratamento com hidroxiureia. O tratamento específico da doença pode reduzir ou, possivelmente, eliminar a necessidade de medicamentos analgésicos (Algoritmo 1).

O manejo inicial do paciente com dor neuropática também envolve estabelecimento do diagnóstico e tratamento direcionado sempre que possível. Como exemplo, se a função nervosa for prejudicada pela compressão (síndrome do túnel do carpo, neuralgia trigêmea), a ação necessária será aliviar a causa da compressão precocemente.

A centralização pode ocorrer como consequência da estimulação nociva persistente de mecanismos nociceptivo e neuropático e a maioria da dor centralizada (ou hipersensibilidade da dor, agora chamada de dor nociplástica) é uma mistura de ambos os mecanismos. As escolhas de tratamento são direcionadas para o tipo predominante de dor (ou seja, neuropática ou nociceptiva) ou ambas, quando sobrepostas.

Dores neuropática e centralizada podem ser manejadas com tratamentos semelhantes e, muitas vezes, combinados, incluindo os não medicamentosos (por exemplo, TCC, atividade física) e os medicamentosos (por exemplo, antidepressivo tricíclico ou inibidor da recaptação de norepinefrina e serotonina [IRNS], ou gabapentinoides).

Algoritmo 1. Terapia direcionada ao diagnóstico de dor crônica não oncológica



Esse algoritmo aborda o tratamento da dor crônica com base no diagnóstico da dor e no tipo dela. Não se destina a mostrar uma lista abrangente de opções para tratá-la. A escolha da terapia deve ser individualizada e levar em consideração comorbidades, valores e preferências do paciente e recursos disponíveis.

TENS: estimulação elétrica nervosa transcutânea; TCC: terapia cognitivo-comportamental; MBSR: redução de estresse com base em atenção plena; AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais; IRSNs: inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina.

* Para pacientes com dor muito impactante, terapia multimodal com adição precoce de terapia farmacológica pode ser apropriada. Dor nociceptiva é causada por estímulos que ameaçam ou resultam de dano ao tecido corporal e está associada a uma série de condições musculoesqueléticas e viscerais que envolvem lesões inflamatórias, isquêmicas, infecciosas ou mecânicas/compressivas. A dor neuropática consiste em um distúrbio central e/ou periférico da modulação da dor. Os pacientes costumam descrevê-la como formigamento ou alfinetadas e agulhadas, queimação e tiro ou choque elétrico. Em geral, exame físico revela alodinia ou hiperalgesia.

A sensibilização central envolve processamento e modulação alterados da dor central e pode causar alodinia, hiperalgesia e redução da eficácia das terapias contra a dor.

Δ A escolha entre os tratamentos para dor neuropática deve ser baseada na condição da dor (se conhecida), condições comorbadas do paciente, medicamentos simultâneos, perfil de efeitos colaterais dos medicamentos, custo e preferência do paciente em relação à frequência de dosagem. A sensibilização central envolve processamento e modulação alterados da dor central e pode causar alodinia, hiperalgesia e redução da eficácia das terapias contra a dor.

◇ Se AINEs forem ineficazes em pacientes com dor nociceptiva presumida, a possibilidade de dor neuropática ou sensibilização central deverá ser considerada e um ensaio de um antidepressivo analgésico ou antiepiléptico poderá ser apropriado.

Segundo os autores, a dor crônica é mais bem tratada no ambiente da atenção primária, com planejamento e apoio multidisciplinar colaborativo.⁶ A equipe idealmente inclui um psicólogo orientado para dor ou outro especialista em saúde comportamental e um fisioterapeuta ou outro profissional habilitado em atividade física.

• Definir as expectativas dos pacientes

Pacientes com dor crônica exigem avaliação contínua, educação e garantia, bem como ajuda na definição de expectativas razoáveis de resposta. Em geral, os tratamentos atuais para dor crônica resultam em melhora, mas não na eliminação da dor (redução de 30% em média).⁷ No entanto, mesmo diminuição de 30% da dor pode ser significativa na melhora da qualidade de vida e da função, particularmente quando alcançada na incorporação de entrevistas motivacionais e na educação em neurociência da dor.^{8,9}

• Educação do paciente em neurociência da dor

A educação do paciente é um componente crucial para uma autogestão eficaz. Na visita inicial aos pacientes com dor crônica, explica-se por que a dor continua mesmo após a cura dos tecidos, especialmente quando a causa de sua persistência não é muito aparente. Reduzir os medos normais (como “deve haver algo errado” e “doer significa sofrimento”) é o primeiro passo importante para a reativação e a participação em técnicas eficazes para a autogestão da dor. Pacientes que entendem as próprias condições da doença crônica são mais propensos a agentes efetivos em seus desfechos de tratamento.¹⁰

A explicação efetiva dos mecanismos biopsicossociais que contribuem para a dor crônica pode reduzir a maioria das preocupações com sintomas inexplicáveis.

Muitos pacientes trazem explicações extremamente graves para dor persistente. Ansiedade associada e pensamento catastrófico podem piorar a experiência individual da dor e levar a procedimentos diagnósticos desnecessários e tratamentos ineficazes. Em geral, clínicas de dor focadas em reabilitação incluem aulas de grupo educacional para pacientes com alta deficiência e angústia. Esses programas abordam perguntas dos pacientes sobre por que a dor doe sem danos e incluem técnicas de relaxamento e reativação que promovem autogestão da dor.

A Estratégia Nacional de Dor dos Estados Unidos¹¹ e o influente Instituto de Medicina, em 2010, Aliviando a Dor na América,¹² recomendam educação como um componente central para a transformação do cuidado com a dor. A importância da educação do paciente e da educação pública para enfrentar a epidemia de opioides também foi destaque no relatório de 2017 do Comitê de Gestão da Dor e Estratégias Regulatórias para o Abuso de Opioides Prescritos da Academia Nacional de Ciências.¹³

A educação também é um componente fundamental da fisioterapia psicologicamente informada e pode melhorar o controle da dor.¹⁴ Em um pequeno ensaio randomizado de pacientes com dor lombar crônica, a combinação de educação para dor em neurofisiologia com exercício terapêutico resultou em grande melhora na intensidade da dor em três meses, em comparação apenas com exercício terapêutico (escala numérica média: 2,7 *versus* 4,8; escala de 0 a 10).¹⁵ Além disso, muitas abordagens psicológicas para dor crônica (por exemplo, terapia cognitiva, MBSR, *biofeedback*, terapia de relaxamento e psicoterapia) incorporam componentes educacionais.

A formação do paciente e da família pode ser ministrada durante o atendimento clínico de rotina por uma gama de profissionais (médico, enfermeiro, psicólogo, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, assistente social, farmacêutico). A educação para a dor também pode ocorrer em uma ampla gama de ambientes fora da clínica, incluindo configurações de grupo lideradas por profissionais de saúde ou leigos;¹⁶ programas educacionais de base comunitária;¹⁷ sessões de organização de defesa pública; recursos da internet (por exemplo, US Veterans Administration, U Michigan Fibromyalgia, Understanding Pain in Less than 5 Minutes, Tame the Beast) e livros de autoajuda.

Uma variedade de recursos educacionais acessíveis ao público e programas de autogestão liderados por leigos estão disponíveis.^{17,18} Os recursos selecionados incluem:

- Guia de recursos e ferramentas da American Chronic Pain Association.
- Programa de gerenciamento de sintomas da fibromialgia da Universidade de Michigan.
- Recursos crônicos do Departamento de Assuntos de Veteranos dos Estados Unidos (EUA).

- *TED-Ed Talks*: “Como seu cérebro responde à dor?”; “Entendendo a dor em menos de cinco minutos e o que fazer sobre isso!”.
- Guia autor do paciente do Reino Unido para autogestão da dor e recursos.
- Recursos do paciente da Fundação da Dor dos EUA.
- Recursos da Associação Australiana da Dor.
- Recursos educacionais da Universidade de Washington para pacientes com dor crônica.

• **Tratar a perturbação do sono**

A perturbação do sono é uma consequência comum e impactante da dor crônica.¹⁹⁻²¹ Para pacientes com insônia ou sono interrompido, o tratamento se inicia com medidas não farmacológicas baseadas em evidências, incluindo melhor higiene do sono e controle de estímulo. Adiciona-se TCC para insônia, como o aplicativo gratuito para download do Departamento de Assuntos Árabes dos Estados Unidos, chamado CBT-i Coach. Para pacientes que necessitam de farmacoterapia para distúrbio do sono persistente, sugere-se melatonina e evitam-se benzodiazepínicos e outros hipnóticos sedativos. Se for necessário e apropriado, utilizam-se tricíclicos mais sedativos (por exemplo, doxepina, amitriptilina, imipramina) para benefícios antidepressivos e analgésicos.

• **Comece com terapia não farmacológica**

O tratamento efetivo da dor requer analgesia multimodal,²² com ênfase em modalidades não medicamentosas (por exemplo, educação e treinamento de autogestão, apoio à saúde comportamental e terapias de reabilitação física) (Tabela 2).

Tabela 2. Analgesia multimodal não farmacológica

Comportamental-cognitiva: identificar cognições e crenças negativas angustiantes, aumento da flexibilidade psicológica, redução do estresse com base na atenção plena, treinamento de relaxamento e <i>biofeedback</i>
Física: treinamento de atividades, exercícios graduais (terrestres e aquáticos) com treinamento físico, aula, treinador e/ou solo; TENS – utilizar enquanto estiver fisicamente ativo
Espiritual: identificar e buscar significado e um propósito de vida
Educação (paciente e família): melhorar a alfabetização em saúde, motivar os pacientes a iniciar e manter esforços que aumentem a função, o humor, o sono e a qualidade de vida

Adaptada de: Tauben e Stacey, 2021.

Em geral, inicialmente, aconselha-se terapia farmacológica, favorecendo intervenções ativas baseadas em movimento e/ou que abordam contribuintes psicossociais para a dor. A ênfase na terapia ativa é consistente com abordagem biopsicossocial da dor, contribui para o engajamento dos pacientes em seus cuidados e, mais diretamente, visa melhorar a função, e não apenas reduzir a dor. Intervenções passivas, como acupuntura ou manipulação espinhal, podem ser eficazes como tratamentos aditivos durante os sintomas e são as melhores combinações com outras intervenções ativas (Algoritmo 1).

Para pacientes que estão em processo ou fizeram a transição de dor aguda para crônica, sempre se revisam o tipo e a frequência de tratamentos não medicamentosos atuais e anteriores e reconsidera-se se eles precisam ser modificados e/ou reiniciados, o que, muitas vezes, é o caso.

Terapias não farmacológicas

O manejo bem-sucedido da dor crônica requer abordar todas as condições físicas e psicológicas desconfortáveis que resultam nela. Terapias não farmacológicas abrangem uma ampla gama de tratamentos que podem ser agrupados em terapia de exercícios, intervenções psicoeducacionais (por exemplo, TCC, terapia familiar, psicoterapia e educação do paciente), terapia mente-corpo (por exemplo, MBSR) e intervenções físicas (por exemplo, terapia física, acupuntura, manipulação, quiropraxia, massagem, entre outras) (Tabela 2). Terapias combinadas podem ser mais eficazes do que qualquer abordagem única para manter ganhos de longo prazo.²³ A escolha das terapias é individualizada com base em fatores do paciente, no tipo de dor, no acesso ao cuidado, no custo e nos valores e preferências do paciente. Exemplos de estudos que avaliaram várias terapias não intervencionistas e não farmacológicas para dor crônica são os seguintes:

- Em um estudo, 342 adultos com dor lombar crônica foram aleatoriamente designados para receber MBSR, TCC ou cuidados habituais por oito semanas.²⁴ O tratamento com ressonância magnética do crânio e TCC resultou em maiores níveis de melhora da dor nas costas e função em 26 semanas quando comparado ao cuidado habitual, com melhoras semelhantes com MBSR e TCC. A melhora clinicamente significativa na dor (definida como mais de 30% de melhora em um escore de incômodo da dor) ocorreu em 44% dos pacientes após MBSR e em 45% após TCC *versus* 26,6% após o cuidado habitual.
- Em um estudo que incluiu 56 pacientes com dor lombar crônica por seis meses ou mais que foram aleatoriamente designados para exercícios terapêuticos (ou seja, controle motor, alongamento, exercício aeróbico), com ou sem educação em neurofisiologia (PNE), aqueles que receberam PNE apresentaram menos dor e obtiveram melhora da função e redução da dor catastrófica em comparação aos que receberam apenas TE.¹⁵

- Uma intervenção colaborativa multifacetada envolvendo 400 pacientes com dor musculoesquelética crônica (12 semanas ou mais) gerenciada na atenção primária, por meio do Sistema de Administração de Veteranos dos Estados Unidos, foi avaliada em um ensaio clínico randomizado e controlado.²⁵ Pacientes aleatoriamente designados para receber atendimento colaborativo (ou seja, educação clínica e do paciente, programa multidisciplinar de atenção com base na avaliação individual do paciente e recomendações aos médicos da atenção primária) apresentaram pequenas melhoras na incapacidade relacionada à dor e nas escalas de dor, em comparação com aqueles que receberam cuidados habituais. Pacientes de cuidados colaborativos eram mais propensos a receber medicamentos adjuvantes não opioides e quando tais fármacos eram usados, tendiam a ser de longa duração.
- Um estudo de um único centro de 163 pacientes com dor crônica que foram inseridos em um programa intensivo de gerenciamento da dor interdisciplinar de duas semanas verificou melhores desfechos físicos, psicológicos e sociais em metade deles.²⁶ Pacientes com dor nociceptiva eram quatro vezes mais propensos a melhorar em comparação àqueles com dor neuropática e pacientes mais velhos eram mais propensos a melhorar em vários domínios avaliados. O programa incluiu fisioterapia, terapia com exercícios, TCC, nutrição e educação para dor.

• Fisioterapia

Sugere-se um programa de terapia física ou ocupacional individualizado e adaptado às limitações funcionais específicas dos pacientes com dor crônica, especialmente quando estão gravemente comprometidos. Melhorar a função física é o objetivo fundamental para pacientes com dor crônica. A fisioterapia inclui treinamento específico com exercícios que abordam tanto a prevenção do medo quanto o condicionamento, comumente observado em pacientes com dor crônica, por isso difere intrinsecamente da rotina dada àqueles com dor aguda (por exemplo, atletas lesionados, em pós-operatório de cirurgias de substituição articular). Sentir-se seguro enquanto está fisicamente ativo motiva o paciente a aumentar os níveis de atividade diária.

A fisioterapia demonstra efeitos pequenos a moderados na dor e na incapacidade e alguns benefícios para a qualidade de vida, a depressão e a ansiedade.²⁷ Considera-se o tratamento de pacientes com dor crônica uma subespecialidade da fisioterapia. Descobriu-se que os pacientes respondem melhor quando o terapeuta tem treinamento, interesse e foco na avaliação e motivação no que se refere ao tratamento daqueles com dor crônica.

• Exercício terapêutico

Introduzir exercícios gradualmente em casa pode reativar pacientes gravemente descondicionados, além de contribuir para a superação de crenças relacionadas ao medo.²⁸ Exercício aquático pode ser mais bem tolerado por pacientes com osteoartrite dolorosa.²⁹ Programas de exercícios terapêuticos podem estar disponíveis em centros comunitários ou ser acessados em casa, por meio de vídeos de *tai chi* instrutivos na internet, aulas de ioga e programas de *fitness* de baixo impacto (por exemplo, *sit and be fit*).

Evidências em apoio ao exercício terapêutico são limitadas. Uma revisão de 2017 que contou com 21 revisões sistemáticas de ensaios de pequeno porte envolvendo exercício e atividade física para dor crônica concluiu que o exercício pode reduzir a dor e melhorar a função, com poucos efeitos adversos, embora a qualidade das evidências tenha sido considerada baixa.³⁰ No entanto, concorda-se com o American College of Physicians 2017 - *Clinical Practice Guideline* - que recomenda exercícios estruturados, ioga, *tai chi*, exercício de controle motor, *biofeedbacks* progressivo e eletromiográfico, entre outras terapias de dor crônica de primeira linha.³¹

• Alongamento

Só os programas de alongamento resultaram em melhora da função e redução dos sintomas em razão de dor lombar crônica.^{32,33} O alongamento pretende restaurar a amplitude de movimento (ROM). Exercícios ROM podem progredir de passiva (na qual não há contração muscular voluntária nem aplicação da força externa total) para assistida ativa (na qual há contração parcial e força externa). Em última análise, a função musculoesquelética melhorada exigirá uma combinação de fortalecimento ativo, resistência, equilíbrio, bem como flexibilidade.³⁴

• Terapia psicológica

Consideram-se abordagens psicológicas para pacientes cuja dor impacta o humor, o sono, a qualidade de vida ou as relações com os outros, podendo-se incorporar novas habilidades em sua abordagem ao tratamento da dor. Evidências corroboram uma série de diferentes abordagens psicológicas para a gestão da dor crônica.^{35,36}

• Terapia cognitivo-comportamental

TCC é o tratamento psicológico mais comumente recomendado e melhor estudado para dor crônica. A aquisição de habilidades em saúde comportamental é mais eficaz quando ministrada com abordagem multidisciplinar, concomitantemente com ativação (por exemplo, fisioterapia, exercícios, ioga), educação do paciente e, quando indicada(s), farmacoterapia ou intervenções processuais.^{37,38}

TCC aborda a forma como os pensamentos do paciente (cognições) interagem reciprocamente com suas ações (comportamentos). TCC tem como alvo respostas comportamentais e cognitivas mal-adaptativas à dor, fatores sociais e ambientais, podendo se distinguir de outras terapias psicológicas para dor (por exemplo, terapia operante-comportamental, terapia baseada em *mindfulness* e terapia de aceitação e compromisso) e, ainda, de tratamentos psicológicos psicodinâmicos abertos ou de apoio.³⁹ A importância da avaliação do humor e da função social em pacientes com dor crônica não pode ser superestimada, particularmente para pacientes psicossocialmente angustiados.

Durante a TCC, os pacientes aprendem como mais conscientização dos pensamentos pode reduzir a gravidade dos sintomas dolorosos usando uma série de estratégias comportamentais específicas para modificar interações dentro de seu ambiente. TCC implanta uma abordagem de treinamento de habilidades de caixa de ferramentas direcionada ao comportamento (relaxamento, ritmo de atividade, comunicação), à ativação (agendamento de eventos prazerosos), à melhora do sono e a estratégias de reavaliação cognitivas.

- O treinamento de habilidade comportamental envolve educação relacionada aos princípios comportamentais, como condicionamento, reforço, comportamentos de dor/doença e treinamento atencional, e como esses princípios interagem com dor e incapacidade.
- Exercícios de relaxamento e respiração controlada são especialmente úteis na fase de aquisição de habilidades, pois podem ser facilmente aprendidos por quase todos os pacientes.
- O treinamento cognitivo típico para o tratamento da dor começa ajudando os pacientes a entender o próprio sistema de resposta cognitiva. Especificamente, os pacientes podem aprender a monitorar fatores situacionais que desencadeiam dor/estresse e o que eles realmente experimentam emocional, comportamental e fisicamente quando sentem dor/estresse.

Idealmente, a TCC é estruturada, individualmente direcionada a um objetivo, focada em problemas e limitada no tempo (muitas vezes de 10 a 20 sessões).³⁹ Embora muitas vezes ministrada como um curso estruturado de sessões um a um com um terapeuta, a TCC pode ser efetivamente administrada em uma variedade de outros formatos, inclusive em educação em grupo (veja Educação do paciente em neurociência da dor), via internet⁴⁰ ou por telefone. No ensaio randomizado de pacientes adultos com dor generalizada crônica, melhora dos sintomas aos seis meses foi relatada por 8% dos pacientes designados para cuidados habituais, 35% atribuídos à TCC via telefone e 37% atribuídos a uma combinação de TCC telefônica e exercícios.⁴¹

Pacientes que incorporam habilidades de TCC relatam menos angústia, mais controle sobre a dor, expectativas mais realistas, mais satisfação com o tratamen-

to e mais foco no tratamento autodirecionado. Pequenos benefícios da TCC têm sido relatados para a maioria das condições crônicas de dor, embora a literatura existente seja inconclusiva. Uma metanálise de 2020 de 59 ensaios randomizados de TCC *versus* não tratamento ou outras formas de terapia comportamental em pacientes com dor crônica, em razão de uma variedade de condições comuns (por exemplo, fibromialgia, dor lombar crônica, artrite reumatoide ou estados de dor mista), constatou pequenos benefícios da TCC para dor, incapacidade ou angústia.³⁶ A qualidade geral das evidências foi julgada baixa a moderada.

• Terapias mente-corpo

A terapia mente-corpo (TMC) descreve uma ampla e heterogênea gama de tratamentos para o alívio da dor que incorporam pensamentos, emoções, comportamentos, movimento e percepção corporal. TMC inclui a tradicional redução de estresse baseada em TCC e *mindfulness* (MBSR) e suas técnicas frequentemente se sobrepõem (por exemplo, relaxamento, respiração profunda e meditação).

Concorda-se com a Diretriz de Prática Clínica do American College of Physicians 2017 que recomenda exercícios estruturados, ioga, *tai chi*, exercício de controle motor, relaxamento progressivo e *biofeedback* eletromiográfico, entre outras terapias de dor crônica de primeira linha.³²

A evidência que sustenta uma série dessas TMCs para dor crônica é de baixa a moderada qualidade, mas outras sugerem algum benefício. Em uma revisão sistemática de terapias não farmacológicas não invasivas para vários distúrbios de dor crônica, movimento, alongamento e terapia baseada em respiração, como o ioga, foram associados a melhoras moderadas duráveis na dor e na incapacidade e *tai chi* melhorou a função e/ou a dor por pelo menos um mês.²⁷ Hipnose pode apresentar benefícios aditivos quando combinada com OBT.⁴² Uma metanálise de 2020 de 60 estudos que avaliaram uma variedade de TMC em pacientes tratados com opioides com dor crônica e aguda verificou melhoras moderadas gerais na dor e pequenas reduções na dose de opioides com o uso de TMC.⁴³

• Terapias complementares e integrativas de saúde

Os autores consideram rotineiramente e muitas vezes mais convencionais terapias de saúde complementar e integrativa (CIH) para dor crônica, em razão de evidências que sustentam sua eficácia e segurança. Terapia integrativa pode ser vista como um modelo de cuidado no qual as abordagens atuais da prática médica convencional são integradas a qualquer um dos grandes tratamentos complementares, incluindo algumas terapias psicológicas descritas anteriormente.

Exemplos de CIH incluem TMC (por exemplo, redução de estresse baseada em *mindfulness*, terapia de relaxamento, imagens, hipnose, *biofeedback*, medita-

ção) e massoterapia. Outras terapias de CIH ainda menos bem estudadas incluem terapias de biocampo (por exemplo, *Reiki*, toque terapêutico, toque de cura) e homeopatia. A maioria dos tratamentos complementares não se associa a danos conhecidos. Se os praticantes de CIH têm disponibilidade e o custo é acessível, geralmente não há razões para desencorajar os pacientes a incluir tais tratamentos com outras terapias convencionais. Terapias alternativas com danos potenciais (por exemplo, remédios à base de ervas com potenciais toxicidades ou interações conhecidas com outras terapias) devem ser desencorajadas.

Terapias integrativas para a dor do câncer são discutidas em detalhes separadamente. A maioria dos conceitos e princípios pode ser aplicada a pacientes com dor crônica não cancerosa também.

• Manipulação espinhal

A manipulação da coluna vertebral pode ser benéfica a curto prazo na gestão da dor lombar crônica. O uso da manipulação da coluna vertebral no tratamento da dor musculoesquelética é discutido separadamente.

• Acupuntura

Encaminham-se pacientes com dor crônica receptivos ou interessados em acupuntura para um ensaio de terapia de acupuntura. A acupuntura tem sido um tratamento amplamente utilizado para dor crônica por milhares de anos e continua a ser frequentemente procurada para alívio dessa condição.

Embora haja dificuldades significativas no estudo da acupuntura, ensaios randomizados sugerem que acupuntura e acupuntura simulada podem ter eficácia semelhante, sendo ambas marcadamente superiores ao não tratamento. Concorda-se com as recomendações do American College of Physicians de que a acupuntura deve estar entre as opções não farmacológicas de primeira linha para pacientes com dor lombar crônica³² e com o Instituto Nacional de Excelência em Cuidados de Saúde do Reino Unido (NICE) que sugere a acupuntura como opção para dor de cabeça crônica ou enxaqueca que não responde ao tratamento farmacológico.⁴⁴ Mecanismos propostos, aplicações clínicas e evidências de eficácia são discutidos separadamente.

Embora as evidências permaneçam limitadas, outras técnicas não tradicionais que envolvem agulhas secas, estimulação intramuscular e injeções no ponto de gatilho relataram eficácia em uma série de configurações para o tratamento da dor miofascial.⁴⁵

• Modalidades físicas

As modalidades físicas (por exemplo, estimulação transcutânea do nervo [TENS], neuroestimulação transcraniana, estimulação do nervo occipital) apre-

sentam benefícios incertos para a maioria dos tipos de dor crônica, mas podem servir como adjunto a outros tratamentos mais ativos.

• Estimulação nervosa transcutânea

Com base na experiência e em evidências publicadas,⁴⁶ ocasionalmente se sugere que um estudo de tratamento TENS seja realizado por um fisioterapeuta quando a dor limita o desempenho do exercício terapêutico em pacientes com fibromialgia e outras condições miofasciais localizadas e recomenda-se o uso contínuo quando os benefícios são demonstrados.

TENS é um sistema de neuromodulação aplicado à superfície para tratamento de vários tipos de dor crônica. Em geral, o dispositivo TENS é prescrito e testado por um fisioterapeuta. Fornece uma corrente elétrica de baixa tensão de uma pequena bateria para a pele através de eletrodos superficiais.^{47,48} Dispositivos TENS *over-the-counter* encontram-se disponíveis e, embora possam ser mais convenientes, são caros e sua eficácia não foi estudada.

Pesquisas sobre TENS para alívio da dor sofreram com a falta de rigorosos ensaios randomizados controlados e revisões sistemáticas encontraram resultados variáveis e inconclusivos de eficácia de TENS no manejo da dor crônica.⁴⁹⁻⁵³ Mais evidências são necessárias para determinar a eficácia, parâmetros de efeitos específicos e a custo-efetividade do TENS.

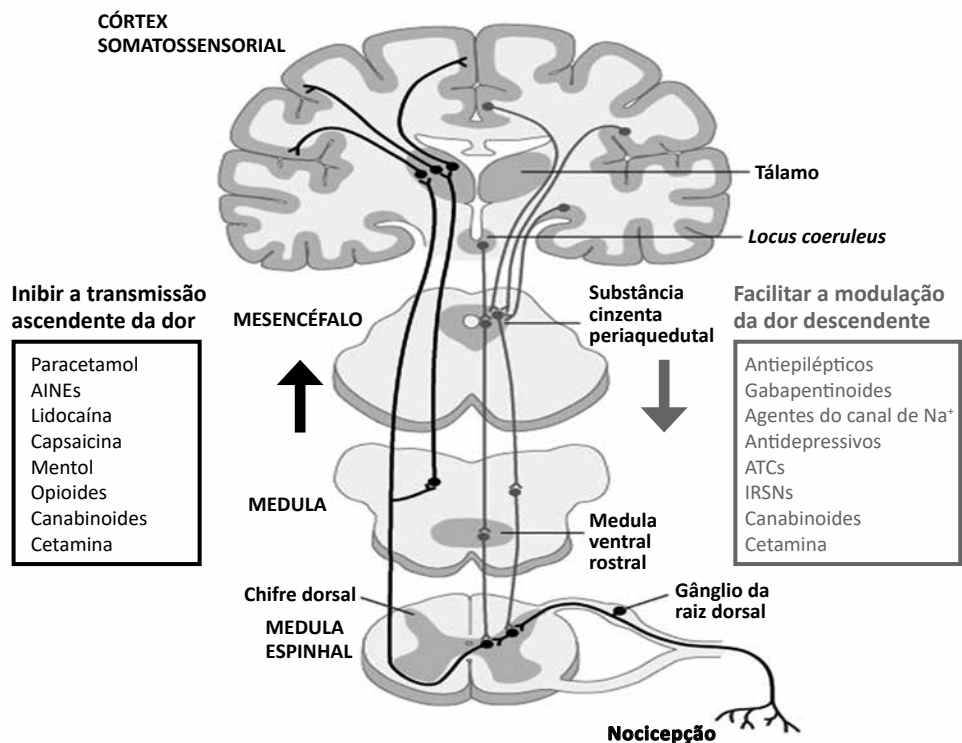
• Outras modalidades físicas

Neuroestimulação transcraniana e estimulação do nervo occipital são terapias emergentes para alguns tipos de dor crônica, com dados limitados sobre a eficácia. Essas terapias são discutidas separadamente.

Não há evidências suficientes acerca da eficácia para recomendar várias outras modalidades popularmente conhecidas para o tratamento de dor crônica, incluindo ultrassom, *laser* de baixa potência, diatermia de micro-ondas e almofadas magnéticas.

Terapia farmacológica

Para pacientes com analgesia inadequada, apesar de terapias não farmacológicas, adicionaram-se terapias farmacológicas cuidadosamente selecionadas e baseadas no tipo de dor (ou seja, nociceptiva, neuropática, sensibilização central ou uma combinação). Vias de dor e efeitos da terapia medicamentosa por essas vias são mostrados na figura 1.



AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais; ATCs: antidepressivos tricíclicos; IRSNs: inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina.

Fonte: Martyn et al., 2019; Chen e Michalsen, 2017; Al-Hasani e Bruchas, 2011.

Figura 1. Vias da dor.

Uma visão geral da terapia farmacológica para dor crônica é discutida separadamente (veja Manejo farmacológico da dor crônica não cancerígena em adultos, seção sobre Princípios gerais da seleção de medicamentos).

A terapia farmacológica para condições específicas de dor crônica é discutida detalhadamente nas revisões de tópicos dessas condições.

Programa abrangente de reabilitação da dor

Quando disponível, o encaminhamento para um programa de dor abrangente (CPP) pode ser considerado para pacientes selecionados com dor crônica de alto impacto que não conseguem atingir objetivos terapêuticos importantes (por exemplo, retornar ao trabalho ou funções da vida diária) com cuidados clínicos de rotina.⁵⁴ CPPs diferem das terapias específicas do tratamento da dor (por exemplo, intervencionistas ou massagem). Programas abrangentes coordenam o cuidado em uma equipe interdisciplinar de médicos, incluindo médicos treinados

em reabilitação, enfermeiros, psicólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e orientadores vocacionais.⁵⁵ Apesar da necessidade de melhorar o acesso ao cuidado multidisciplinar da dor e da evidência de que programas abrangentes demonstram a eficácia clínica⁵⁶ e a custo-efetividade,⁵⁷ o número desses programas diminuiu significativamente, em grande parte pelas restrições de reembolso de seguros de saúde.⁵⁸

Terapia intervencionista para dor crônica

Abordagens intervencionistas, que normalmente tentam atingir os supostos geradores de dor, podem desempenhar um papel complementar para outras estratégias. Encaminham-se pacientes selecionados para terapias intervencionistas com reabilitação e farmacoterapia adequada. Os melhores candidatos a tratamento intervencionista apresentam dor focal persistente com menos duração, expectativas adequadas e sofrimento psicossocial bem manejado. Pacientes com características opostas podem ter pior resposta ou até piora da dor.

Intervenções para dor crônica variam de simples injeções em músculos ou articulações realizadas em consultório a procedimentos neurodestrutivos ou neuromodulatórios usados para tratar dor mais generalizada. Em ambientes de cuidados primários, intervenções para dor crônica incluem injeções de esteroides e/ou anestésicos locais em articulações, bursa e músculos (injeções de ponto-gatilho para dor miofascial). Essas ferramentas estão amplamente disponíveis e podem ser adjuntos eficazes para exercícios e outras medidas conservadoras.

Entre os procedimentos intervencionistas de dor realizados por especialistas em dor, os mais comuns são para tratar dor na coluna. Para dor radicular, injeções de esteroides peridurais com orientação fluoroscópica⁵⁹ podem promover redução de curto prazo na dor, mas sua utilidade na dor axial e estenose lombar⁶⁰ não foi claramente estabelecida. Para dor axial, opções intervencionistas incluem bloqueios diagnósticos dos nervos que fornecem fontes presumidas de dor (articulações das facetas e sacroilíacas). Se os bloqueios diagnósticos resultarem em redução da dor a curto prazo, ablação por radiofrequência poderá proporcionar alívio mais sustentado.

A estimulação da medula espinhal (EMS) é um sistema analgésico de neuromodulação espinhal minimamente invasivo e reversível. Uma nova tecnologia com novos mecanismos de ação levou a melhores resultados para pacientes com dor nas costas, dor persistente após cirurgia na coluna vertebral, dor neuropática, síndrome de dor regional complexa (SDRC), angina intratável e dolorosa e doença vascular periférica.

Monitoramento durante a terapia

Como acontece com todas as outras doenças crônicas, o monitoramento contínuo dos tratamentos para dor crônica é essencial para propiciar resultados eficazes e seguros a longo prazo. A avaliação e o acompanhamento envolvem o monitoramento da eficácia e dos efeitos colaterais dos medicamentos, além do reforço à importância da terapia não farmacológica.

A frequência de visitas programadas de acompanhamento depende da gravidade do impacto na função, no humor e na qualidade de vida, da complexidade e do risco de tratamentos para dor, especialmente quando medicamentos de maior risco são prescritos, do número de autoencaminhamentos em busca de alívio da dor para outros especialistas e da utilização de atendimento de urgência e emergência para crises de dor. Para novos pacientes com dor crônica e para aqueles em transição de dor aguda para crônica, agendam-se consultas de acompanhamento com frequência a cada duas ou quatro semanas, a fim de estabelecer um vínculo terapêutico e manter o engajamento do paciente.

Em seguida, estendem-se os intervalos de visita a cada três meses ou mais com base no progresso mensurável. Avalia-se a melhora com muitas das mesmas ferramentas de avaliação da dor como na visita inicial (exceto aquelas medidas históricas que não seriam esperadas para mudar, como a ferramenta de risco opioide ou o *screener* de transtorno de estresse pós-traumático [Tabela 3]). Nas visitas de acompanhamento, também se reforça a educação para a dor, motivam-se exercícios e o compromisso com o tratamento bem-sucedido e modifica-se o tratamento conforme necessário.

Tabela 3. Avaliação da dor crônica não oncológica: componentes e ferramentas de rastreamento

História e exame físico
Identifique a possível etiologia da dor
Identifique comorbidades que podem afetar as opções de tratamento
Examine se há alodinia e/ou alterações sensoriais na parte dolorida do corpo
Para pacientes que usam opioides ou aqueles com fatores de risco para uso indevido de opioides ou distúrbio de uso: • Verifique PDMP • Triagem de risco de opioides com ORT, SOAPP, COMM ou semelhante
Diagrama do corpo
Útil para todos os pacientes
Para pacientes com dor em vários locais, faça a triagem de distúrbios de dor crônica generalizada com Índice de Dor Amplo e Pontuação de Gravidade de Sintomas

História da dor				
OLDCARTS				
Onset (“Quando começou sua dor?”)				
Location (“Onde dói?”)				
Duração (“Quanto tempo dura sua dor?”)				
Characteristic (“Como é sua dor?”, ou seja, dor, queimação, pontadas, formigamento)				
Alleviating/Aggravating (“O que faz sua dor melhorar/piorar?”) e Attribution (“O que você acha que é a causa?”)				
Radiação (“Essa dor se espalha para algum outro lugar?”)				
Timing (padrão temporal) (“Sua dor varia ao longo do curso de um dia?”)				
Severity (“Como o impacto de sua dor afeta sua função física, seu humor e seu sono?”)				
Gravidade e impacto da dor				
Intensidade da dor, interferência da dor no prazer da vida e função geral (PEG)				
Qual número (0 a 10) melhor descreve sua dor, em média, na última semana?				
Qual número (0 a 10) melhor descreve como, na última semana, a dor interferiu na sua alegria de viver?				
Qual número (0 a 10) melhor descreve como, na última semana, a dor interferiu em suas funções gerais?				
Avaliação de humor				
PHQ-4 [1]				
Nas últimas duas semanas, você se incomodou com esses problemas?	De jeito nenhum	Muitos dias	Mais dias do que não	Quase todos os dias
Sentindo-se nervoso, ansioso ou no limite	0	1	2	3
Não ser capaz de parar nem controlar as preocupações	0	1	2	3
Sentindo-se para baixo, deprimido ou sem esperança	0	1	2	3

Pouco interesse ou prazer em realizar atividades	0	1	2	3
Sentindo-se nervoso, ansioso ou no limite	0	1	2	3
Pontuação: • Adicione pontuação total • Para pontuação > 5, triagem para ansiedade, depressão e estresse pós-traumático, com GAD-7, PHQ-9 e PTSD-5				
Avaliação do sono				
Iniciação e manutenção do sono				
A dor interfere no sono?				
A dor interfere em continuar dormindo?				
Rastreio de apneia obstrutiva do sono - STOP-Bang^{2,3}				
Sim	Não	Snore - Você ronca alto (alto o suficiente para ser ouvido através de portas fechadas ou sua (seu) parceira(o) de cama lhe dar uma cotovelada por roncar à noite)?		
Sim	Não	Tired - Você costuma se sentir cansado ou sonolento durante o dia?		
Sim	Não	Observed - Alguém observou você parar de respirar ou engasgar/durante o sono?		
Sim	Não	Pressure - Você tem ou está em tratamento para pressão alta?		
Sim	Não	Body mass index índice de massa corporal > 35 kg/m ² ?		
Sim	Não	Age idade superior a 50 anos?		
Sim	Não	Nose tamanho do nariz grande (masculino: ≥ 17 polegadas; feminino: ≥ 16 polegadas)?		
Sim	Não	Gender - masculino?		
Pontuação • Baixo risco de OSA: sim para zero a duas perguntas • Risco intermediário de OSA: sim para três a quatro perguntas • Alto risco de OSA: sim a cinco perguntas ou mais				

PDMP: programas de monitoramento de medicamentos prescritos; ORT: ferramenta de risco de opioides; SOAPP: Screener and Opioid Assessment for Patient with Pain; COMM: tela de uso incorreto de opioides; PEG: intensidade da dor, interferência da dor no prazer da vida e atividade geral; PHQ: Questionário de Saúde do Paciente; GAD: transtorno de ansiedade generalizada; PTSD: transtorno de estresse pós-traumático; AOS: apneia obstrutiva do sono.

Fonte: ¹ Kroenke et al., 2009; ^{2,3} Chung et al., 2008; 2012.

Diretriz da sociedade e links

Links para a sociedade e diretrizes patrocinadas pelo governo de países e regiões selecionadas ao redor do mundo são fornecidos separadamente.

Implicações da Covid-19 para a dor crônica

É muito cedo para prever como a pandemia pelo novo coronavírus (Covid-19) afetará as dores crônicas na sociedade como um todo ou em indivíduos pós-Covid. No entanto, dor crônica pode aumentar como resultado da pandemia, em razão de alterações no sistema nervoso ou musculoesquelético, aumento de estresse para indivíduos e sociedade, interrupções nos cuidados de saúde ou outras mudanças na vida cotidiana.¹

A Covid-19 tem impactado o atendimento de saúde em geral, inclusive para pacientes com dor crônica. No início da pandemia, a avaliação e o tratamento da dor crônica foram, em sua maioria, triados como questões não urgentes, de tal forma que o atendimento foi adiado para muitos deles. Preocupações com a transmissão do vírus levaram à rápida expansão dos serviços de telemedicina e consultas remotas, em vez de presenciais.

Consultas remotas possibilitam maior acesso a uma gama mais ampla de especialidades multidisciplinares de cuidados com dor crônica, especialmente para pacientes que necessitam de consultas de acompanhamento frequentes.² Ao mesmo tempo que o distanciamento social pode aumentar a segurança física para profissionais e pacientes em relação à Covid-19, as implicações clínicas das consultas remotas ainda são desconhecidas. As diretrizes de boas práticas estão sendo formuladas para os prestadores de cuidados primários, tratamento de saúde mental e gerenciamento da dor processual.²⁻⁴

O controle de infecções e o manejo de doenças psiquiátricas durante a pandemia da Covid-19 serão discutidos separadamente.

Resumos e recomendações

- O tratamento da dor crônica começa e deve incluir sempre abordagens não farmacológicas (veja Comece com terapia não farmacológica).
- A terapia inicial adequada para dor crônica depende da causa da dor e do tipo de síndrome da dor crônica. Dor neuropática deve ser distinguida da dor nociceptiva e dor centralizada deve ser reconhecida (veja Abordagem geral).
- A educação do paciente deve incluir a compreensão de como a dor pode doer sem danos, opções de tratamento disponíveis e expectativas razoáveis

para a resposta ao tratamento (veja Definir as expectativas dos pacientes e Educação do paciente em neurociência da dor).

- Para pacientes com dor crônica com insônia ou sono interrompido, comece com medidas não farmacológicas (por exemplo, melhor higiene do sono, TCC) e só adicione medidas farmacológicas quando necessário, evitando benzodiazepínicos (veja Tratar a perturbação do sono).
- Tratamento eficaz da dor requer analgesia multimodal com ênfase em modalidades não medicamentosas (por exemplo, autogestão, suporte à saúde comportamental e fisioterapia). Quando necessário, adicionam-se terapias farmacológicas multidirecionadas (Algoritmo 1) (veja Comece com terapia não farmacológica).
- Sugere-se exercício terapêutico para todos os pacientes com dor crônica (grau 2C). Utiliza-se um programa de terapia física ou ocupacional individualizada adaptado às limitações do paciente, com o objetivo de melhorar a função física (veja Fisioterapia).
- Consideram-se abordagens psicológicas (por exemplo, TCC, terapias corporais mentais) para pacientes cuja dor afeta o humor, o sono, a qualidade de vida ou as relações com os outros e estão abertos a incorporar novas habilidades à abordagem do tratamento da dor (veja Terapia psicológica).
- Consideram-se e, muitas vezes, sugerem-se terapias não tradicionais de saúde complementar e integrativa (CIH) para dor crônica em razão de evidências emergentes que corroborem sua eficácia e segurança.
- Encaminham-se pacientes com dor crônica receptivos ou interessados em acupuntura para um ensaio de terapia de acupuntura (veja Acupuntura).
- Para pacientes com analgesia inadequada, apesar de terapias não farmacológicas, adicionam-se terapias farmacológicas multidirecionadas cuidadosamente eleitas com base no tipo de dor (ou seja, nociceptiva, neuropática, sensibilização central ou uma combinação).
- Visitas agendadas de acompanhamento promovem educação do paciente, vínculo terapêutico, engajamento terapêutico e autogestão e apoiam o monitoramento e a modificação dos tratamentos. Meça a interação das dores com a função, o humor, o sono e a qualidade de vida em cada visita e rastreie esses desfechos para determinar quais tratamentos recomendar e quais deles interromper (Tabela 3) (veja Monitoramento durante a terapia).
- Encaminham-se pacientes selecionados para terapias intervencionistas com reabilitação e farmacoterapia adequadas. Os melhores candidatos a tratamento intervencionista apresentam dor persistente com menos duração, expectativas adequadas e sofrimento psicossocial bem administrado (veja Terapia intervencionista para dor crônica).

- Considere o encaminhamento para um programa de dor abrangente para pacientes motivados com dor crônica de alto impacto que ainda são incapazes de alcançar importantes metas funcionais e de qualidade de vida identificadas, apesar do cumprimento da rotina e de cuidados multidisciplinares menos intensos (veja Programa abrangente de reabilitação da dor).

Referências bibliográficas

1. Clauw DJ, Häuser W, Cohen SP, et al. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain*. 2020;161(8):1694-7.
2. Tauben DJ, Langford DJ, Sturgeon JA, et al. Optimizing telehealth pain care after COVID-19. *Pain*. 2020;161(11):2437-45.
3. Cohen SP, Baber ZB, Buvanendran A, et al. Pain management best practices from multispecialty organizations during the COVID-19 pandemic and public health crises. *Pain Med*. 2020;21(7):1331-46.
4. Eccleston C, Blyth FM, Dear BF, et al. Managing patients with chronic pain during the COVID-19 outbreak: considerations for the rapid introduction of remotely supported (eHealth) pain management services. *Pain*. 2020;161(5):889-93.
5. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020; 161(9):1976-82.
6. Driscoll MA, Kerns RD. Integrated, team-based chronic pain management: bridges from theory and research to high quality patient care. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 904:131-47.
7. Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. *Lancet*. 2011;377(9784):2226-35.
8. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*. 2001;94(2):149-58.
9. Nijs J, Wijma AJ, Willaert W, et al. Integrating motivational interviewing in pain neuroscience education for people with chronic pain: a practical guide for clinicians. *Phys Ther*. 2020;100(5):846-59.
10. Sullivan M. The patient as agent of health and health care: autonomy in patient-centered care for chronic conditions. Nova York: Oxford University, 2017.
11. Interagency Pain Research Coordinating Committee. National pain strategy. Disponível em: <https://www.iprcc.nih.gov/National-Pain-Strategy/Objectives-Updates>. Acesso em: Feb 2020.
12. Institute of Medicine. Relieving pain in America: a blueprint for transforming prevention, care, education, and research. Washington, D. C.: National Academies Press, 2011.
13. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Sciences Policy; Committee on Pain Management and Regulatory Strategies to Address Prescription Opioid Abuse. Evidence on strategies for addressing the opioid epidemic. In: Phillips JK, Ford MA, Bonnie RJ (eds.). *Pain management and the opioid epidemic: balancing societal and individual benefits and risks of prescription opioid use*. Washington: National Academies Press, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK458653/>. Acesso em: Feb 2020.
14. Keefe FJ, Main CJ, George SZ. Advancing psychologically informed practice for patients with persistent musculoskeletal pain: promise, pitfalls, and solutions. *Phys Ther*. 2018;98(5):398-407.
15. Pardo GB, Gírbés EL, Roussel NA, et al. Pain neurophysiology education and therapeutic exercise for patients with chronic low back pain: a single-blind randomized-controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018;99(2):338-47.
16. Lorig K. Chronic disease self-management program: insights from the eye of the storm. *Front Public Health*. 2014;2:253.
17. LeFort SM, Gray-Donald K, Rowat KM, et al. Randomized controlled trial of a community-based psychoeducation program for the self-management of chronic pain. *Pain*. 1998;74(2-3):297-306.
18. Dear BF, Gandy M, Karin E, et al. The pain course: 12- and 24-month outcomes from randomized controlled trial of an internet-delivered pain management program provided with different levels of clinician support. *J Pain*. 2018;19(12):1491-503.
19. Mathias JL, Cant ML, Burke ALJ. Sleep disturbances and sleep disorders in adults living with chronic pain: a meta-analysis. *Sleep Med*. 2018;52:198-210.
20. Whibley D, Braley TJ, Kratz AL, et al. Transient effects of sleep on next-day pain and fatigue in older adults with symptomatic osteoarthritis. *J Pain*. 2019;20(11):1373-82.
21. Koffel E, Kats AM, Kroenke K, et al. Sleep disturbance predicts less improvement in pain outcomes: secondary analysis of the SPACE randomized clinical trial. *Pain Med*. 2020;21(6):1162-7.
22. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: a review. *JAMA Surg*. 2017;152(7):691-7.
23. Scascighini L, Toma V, Dober-Spielmann S, et al. Multidisciplinary treatment for chronic pain: a systematic review of interventions and outcomes. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(5):670-8.
24. Cherkin DC, Sherman KJ, Balderson BH, et al. Effect of mindfulness-based stress reduction vs. cognitive behavioral therapy or usual care on back pain and functional limitations in adults with chronic low back pain: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(12):1240-9.
25. Dobscha SK, Corson K, Perrin NA, et al. Collaborative care for chronic pain in primary care: a cluster randomized trial. *JAMA*. 2009;301(12):1242-52.
26. Day MA, Brinums M, Craig N, et al. Predictors of responsivity to interdisciplinary pain management. *Pain Med*. 2018;19(9):1848-61.
27. Skelly AC, Chou R, Dettori JR, et al. (eds.). *Non invasive nonpharmacological treatment for chronic pain: a systematic review*. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2018.

28. Wertli MM, Rasmussen-Barr E, Held U, et al. Fear-avoidance beliefs – A moderator of treatment efficacy in patients with low back pain: a systematic review. *Spine J.* 2014;14(11):2658-78.
29. Bartels EM, Juhl CB, Christensen R, et al. Aquatic exercise for the treatment of knee and hiposteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD005523.
30. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, et al. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:CD011279.
31. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Nonpharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):493-505.
32. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):514-30.
33. Sherman KJ, Cherkin DC, Wellman RD, et al. A randomized trial comparing yoga, stretching, and a self-care book for chronic low back pain. *Arch Intern Med.* 2011;171(22):2019-26.
34. Stanos SP, McLean J, Rader L. Physical medicine rehabilitation approach to pain. *Med Clin North Am.* 2007;91(1):57-95.
35. Skelly AC, Chou R, Dettori JR, et al. (eds). Non invasive nonpharmacological treatment for chronic pain: a systematic review update. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2020.
36. Williams ACC, Fisher E, Hearn L, et al. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8:CD007407.
37. Gatchel RJ, McGeary DD, McGeary CA, et al. Interdisciplinary chronic pain management: past, present, and future. *Am Psychol.* 2014;69(2):119-30.
38. Debar LL, Kindler L, Keefe FJ, et al. A primary care-based interdisciplinary team approach to the treatment of chronic pain utilizing a pragmatic clinical trials framework. *Transl Behav Med.* 2012;2(4):523-30.
39. Sturgeon JA. Psychological therapies for the management of chronic pain. *Psychol Res Behav Manag.* 2014;7:115-24.
40. Sander LB, Paganini S, Terhorst Y, et al. Effectiveness of a guided web-based self-help intervention to prevent depression in patients with persistent back pain: the PROD-BP randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2020;77(10):1001-11.
41. McBeth J, Prescott G, Scotland G, et al. Cognitive behavior therapy, exercise, or both for treating chronic widespread pain. *Arch Intern Med.* 2012;172(1):48-57.
42. Jensen MP, Patterson DR. Hypnotic approaches for chronic pain management: clinical implications of recent research findings. *Am Psychol.* 2014;69(2):167-77.
43. Garland EL, Brintz CE, Hanley AW, et al. Mind-body therapies for opioid-treated pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2020;180(1):91-105.
44. NICE. Headache in over 12s: diagnosis and management. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg150/resources/headaches-in-over-12s-diagnosis-and-management-pdf-35109624582853>. Acesso em: 5 nov 2022.
45. Fogelman Y, Kent J. Efficacy of dry needling for treatment of myofascial pain syndrome. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2015;28(1):173-9.
46. Dailey DL, Rakel BA, Vance CG, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation reduces pain, fatigue and hyperalgesia while restoring central inhibition in primary fibromyalgia. *Pain.* 2013;154(11):2554-62.
47. Walsh DM, Basford JR. Transcutaneous electrical nerve stimulation. In: Smith HS (ed.). *Current therapy in pain.* Filadélfia: Saunders/Elsevier, 2009. p. 541-6.
48. Coutaux A. Non-pharmacological treatments for pain relief: TENS and acupuncture. *Joint Bone Spine.* 2017;84(6):657-61.
49. Nnoaham KE, Kumbang J. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD003222.
50. Gibson W, Wand BM, O'Connell NE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 9(9):CD011976.
51. Johnson MI, Claydon LS, Herbison GP, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 10(10):CD012172.
52. Gibson W, Wand BM, Meads C, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain – An overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4(4):CD011890.
53. Newberry SJ, Fitzgerald J, SooHoo NF, et al. (eds). Treatment of osteoarthritis of the knee: an update review. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2017.
54. Sletten CD, Kurklinsky S, Chinburapa V, et al. Economic analysis of a comprehensive painrehabilitation program: a collaboration between Florida Blue and Mayo Clinic Florida. *Pain Med.* 2015;16(5):898-904.
55. Davin S, Lapin B, Mijatovic D, et al. Comparative effectiveness of an interdisciplinary pain program for chronic low back pain, compared to physical therapy alone. *Spine (Phila Pa 1976).* 2019;44(24):1715.
56. Guzmán J, Esmail R, Karjalainen K, et al. Multidisciplinary bio-psycho-social rehabilitation for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1) CD000963.
57. Gatchel RJ, Okifuji A. Evidence-based scientific data documenting the treatment and cost-effectiveness of comprehensive pain programs for chronic nonmalignant pain. *J Pain.* 2006;7(11):779-93.
58. Jeffery MM, Butler M, Stark A, et al. Comparative effectiveness technical briefs, n. 8. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2011.
59. Sharma AK, Vorobeychik Y, Wasserman R, et al. The effectiveness and risks of fluoroscopically guided lumbar interlaminar epidural steroid injections: a systematic review with comprehensive analysis of the published data. *Pain Med.* 2017;18(2):239-51.
60. Friedly JL, Comstock BA, Turner JA, et al. A randomized trial of epidural glucocorticoid injections for spinal stenosis. *N Engl J Med.* 2014;371(1):11-21.

Capítulo 3

Farmacologia da dor crônica

Breno Jardim Grossi
Carlos Marcelo de Barros

Além das terapias não farmacológicas, muitos pacientes necessitam de medicações para o controle da dor. Este texto abordará o manejo farmacológico com base no tipo da dor e fornecerá uma visão geral sobre as escolhas dos medicamentos.

Princípios gerais da seleção de fármacos

A escolha ideal da terapia farmacológica depende do tipo de síndrome da dor crônica. Em particular, a dor neuropática deve ser distinguida da dor nociceptiva, uma vez que os tratamentos diferem entre si. Para pacientes com dor predominantemente nociceptiva, se o tratamento farmacológico usual (como parte de um plano de tratamento multidisciplinar) se mostrar ineficaz, será necessário reconsiderar se realmente se trata de dor neuropática ou centralizada, ou de uma combinação de outras possíveis causas, e modificar o tratamento de acordo com cada caso (Tabela 1 e Algoritmo 1).

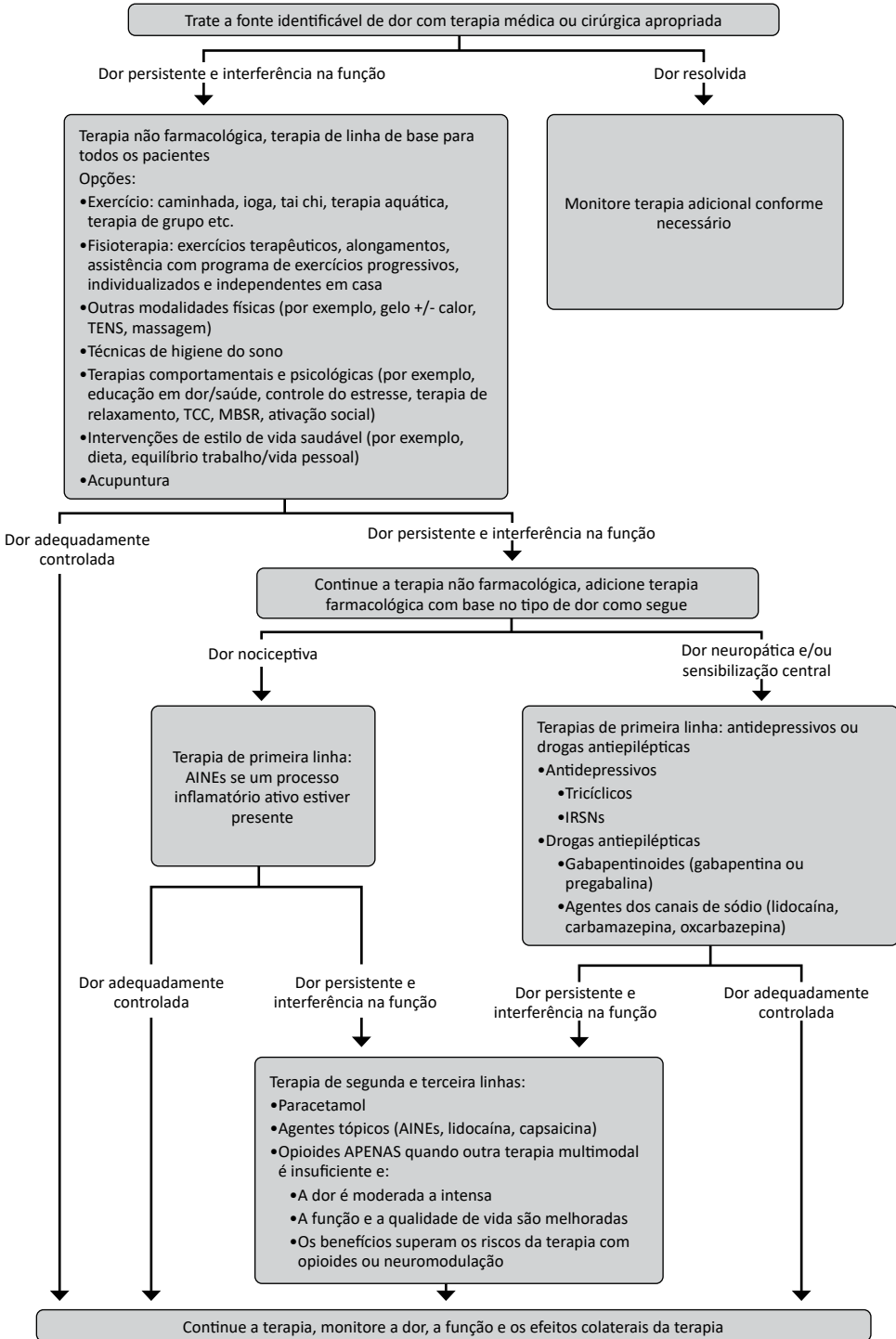
Tabela 1. Tratamento farmacológico baseado no tipo da dor

Tipo de dor	Terapia de primeira linha	Considerações para o uso de opioides
Nociceptivo	AINEs	Quando outras opções de tratamento são inadequadas a dores fortes o suficiente para exigir tratamento potencialmente diário, ininterrupto e de longo prazo. Limite a dose e a duração sempre que possível. Incentive o uso, conforme necessário, vinculado ao cumprimento de metas de atividades específicas
Neuropático	Antidepressivos (ADTs ou IRSNs)	
	ou	
	Fármacos antiepilépticos	
Sensibilização central	Antidepressivos (ADTs ou IRSNs)	Evite sempre que outras opções de tratamento multidisciplinar não tenham sido testadas de forma sistemática, suficiente e consistente. Em geral, opioides pioram os resultados do tratamento de sensibilização central
	ou	
	fármacos antiepilépticos	

AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais; ADTs: antidepressivos tricíclicos; IRSNs: inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina.

Fonte: Management of Chronic Non-cancer Pain (s. d.); Health Care Guideline, 2019.

Algoritmo 1. Terapia direcionada ao diagnóstico de dor crônica não oncológica



Esse algoritmo aborda o tratamento da dor crônica com base no diagnóstico da dor e no tipo dela. Não se destina a mostrar uma lista abrangente de opções para tratá-la. A escolha da terapia deve ser individualizada e levar em consideração comorbidades, valores e preferências do paciente e recursos disponíveis.

TENS: estimulação elétrica nervosa transcutânea; TCC: terapia cognitivo-comportamental; MBSR: redução de estresse com base em atenção plena; AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais; IRSNs: inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina.

* Para pacientes com dor muito impactante, terapia multimodal com adição precoce de terapia farmacológica pode ser apropriada.

Dor nociceptiva é causada por estímulos que ameaçam ou resultam de dano ao tecido corporal e está associada a uma série de condições musculoesqueléticas e viscerais que envolvem lesões inflamatórias, isquêmicas, infecciosas ou mecânicas/compressivas.

A dor neuropática consiste em um distúrbio central e/ou periférico da modulação da dor. Os pacientes costumam descrevê-la como formigamento ou alfinetadas e agulhadas, queimação e tiro ou choque elétrico. Em geral, exame físico revela alodinia ou hiperalgesia.

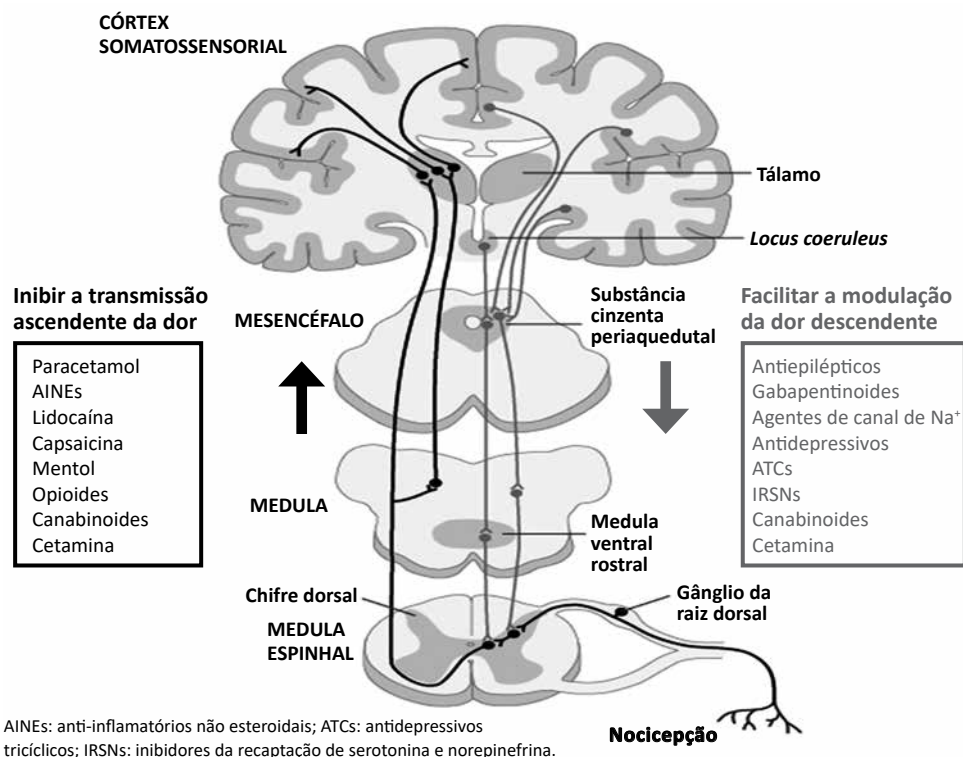
A sensibilização central envolve processamento e modulação alterados da dor central e pode causar alodinia, hiperalgesia e redução da eficácia das terapias contra a dor.

Δ A escolha entre os tratamentos para dor neuropática deve ser baseada na condição da dor (se conhecida), condições comórbidas do paciente, medicamentos simultâneos, perfil de efeitos colaterais dos medicamentos, custo e preferência do paciente em relação à frequência de dosagem. A sensibilização central envolve processamento e modulação alterados da dor central e pode causar alodinia, hiperalgesia e redução da eficácia das terapias contra a dor.

◇ Se AINEs forem ineficazes em pacientes com dor nociceptiva presumida, a possibilidade de dor neuropática ou sensibilização central deverá ser considerada e um ensaio de um antidepressivo analgésico ou antiepiléptico poderá ser apropriado.

O estado de saúde do paciente (por exemplo, problemas cardiovasculares, hepáticos, renais e cognitivos) pode afetar a escolha do fármaco, em razão do potencial de efeitos colaterais medicamentosos, da eliminação e das interações medicamentosas. Consistente com um modelo biopsicossocial de cuidado, a terapia multimodal que inclui melhora do sono e do humor deprimido ou ansioso pode aumentar significativamente a resposta a outros tratamentos medicamentosos e intervencionistas.¹ Envolver familiares e cuidadores pode melhorar a adesão ao tratamento e o conhecimento sobre apoio social (por exemplo, assistência ao transporte) pode afetar decisões sobre a frequência de visitas de acompanhamento para monitoramento e ajuste de doses de medicamentos.

Sempre se reservam opioides a pacientes que não respondem adequadamente a outras terapias ou aos quais, por alguma razão, estas são contraindicadas. Prescrevem-se opioides na dose mais baixa e por curto período, somente se eles melhorarem, de forma mensurável, a função e a qualidade de vida. Vias de dor e efeitos dos fármacos nessas vias são mostrados na Figura 1.



Fonte: Martyn et al., 2019; Chen e Michalsen, 2017; Al-Hasani e Bruchas, 2011.

Figura 1. Vias da dor.

• Terapia farmacológica para dor nociceptiva

AINEs são a base do tratamento da dor musculoesquelética caso a terapia farmacológica seja necessária, além de terapia multimodal. No entanto, a eficácia dos AINEs para dor musculoesquelética crônica sem evidência de inflamação contínua é baixa (por exemplo, dor lombar crônica).² Sempre que possível, causas estruturais, inflamatórias ou relacionadas à doença para dor devem ser direcionadas, o que pode reduzir ou eliminar a necessidade de analgésicos.

Para pacientes com dor musculoesquelética com múltiplas articulações envolvidas, sem contraindicações a AINEs, os AINEs orais são os medicamentos de primeira linha e indicados para o tratamento. AINEs tópicos podem ser usados para pacientes com artrite localizada de articulações superficialmente localizadas (por exemplo, mão e punho, pé e tornozelo, ou joelho), com o potencial de alcançar níveis terapêuticos de fármacos de tecido sinovial com níveis mais baixos de medicamentos sistêmicos em comparação com terapia oral. Agentes tópicos também podem ser apropriados a condições de dor miofasciais focais.

Acetaminofeno não é considerado terapia de primeira linha para osteoartrite crônica nem dor lombar, em razão da falta de eficácia e preocupações com a hepatotoxicidade quando usado em dose maior do que a recomendada.

Para pacientes que se presume terem dor nociceptiva, quando AINEs se mostrarem ineficazes, o diagnóstico de sensibilização central ou dor neuropática, ou a combinação de ambos, poderá ser considerado e antidepressivo aliviante da dor ou, possivelmente, antiepilético poderá ser usado como alternativa.

Evita-se o uso de opioides a longo prazo, sempre que possível, em pacientes com dor nociceptiva, podendo-se utilizá-los apenas quando os benefícios superarem os riscos potenciais, quando outras terapias falharam em fornecer alívio e melhora adequados da dor, na menor dose efetiva e por menos tempo possível, em geral combinadas com outras terapias não opioides e não farmacológicas. Embora opioides possam ser altamente eficazes para dor aguda, o papel deles para dor crônica nociceptiva é incerto. Em uma metanálise de 2018 de ensaios randomizados de pacientes com dor crônica não oncológica, os benefícios dos opioides em relação à dor e à função foram semelhantes aos das terapias alternativas não opioides, embora isso tenha sido baseado em estudos de baixa a moderada qualidade.³

• Terapia farmacológica para dor neuropática

Para a maioria dos pacientes com dor neuropática crônica, o tratamento inicial envolve antidepressivos selecionados (ou seja, ADTs ou IRSNs, ou fármacos antiepiléticos, ou seja, gabapentina ou pregabalina), com terapia tópica adjuvante (lidocaína tópica, adesivo de capsaicina), quando a dor é localizada⁴⁻⁸ (Tabela 2).

Tabela 2. Classes de medicamentos recomendados para o tratamento da dor neuropática

Medicamento	Dose efetiva	Comentários
Terapia de primeira linha		
Fármacos antiepiléticos		• Podem causar tontura e sedação; minimize com titulação lenta • Use doses mais baixas para pacientes mais velhos • Evite o uso concomitante com opioides; pode causar depressão respiratória
Gabapentina	IR: 300 a 1.200 mg, via oral, três vezes ao dia ER: 600 a 1.800 mg, via oral, duas vezes ao dia	• Inicie o tratamento com dose baixa (normalmente, 300 mg, via oral, à noite), aumentando gradualmente até ocorrer alívio da dor ou efeitos colaterais limitantes

Medicamento	Dose efetiva	Comentários
Pregabalina	150 a 300 mg, via oral, duas vezes ao dia	• Inicie o tratamento com dose baixa (normalmente, 75 mg, via oral, à noite)
Antidepressivos		
IRSNs		
Duloxetina	IR: 30 a 120 mg, via oral, uma vez ao dia	Início
Venlafaxina	ER: 75 a 225 mg, via oral, uma vez ao dia	
ADTs		• Inicie o tratamento com dose baixa e aumente, lentamente, em intervalos semanais • Pode levar de seis a oito semanas, incluindo duas semanas na dose mais alta tolerada, para ensaio adequado
Nortriptilina	25 a 75 mg, via oral, uma vez ao dia	• Preferido entre os ADTs em razão de menos sedação e menos efeitos anticolinérgicos
Amitriptilina	25 a 125 mg, via oral, uma vez ao dia	ADT mais sedativo
Terapia de segunda linha		
Adesivo de capsaicina a 8%	Um a quatro adesivos na área dolorida, por 30 a 60 minutos, a cada três meses	• Para dor periférica • Segurança de longo prazo não estabelecida
Adesivo de lidocaína	Um a três adesivos na área dolorida, por ≤ 12 horas, em um período de 24 horas, período sem adesivo de ≥ 12 horas	• Para dor periférica
Tramadol	IR: 100 a 200 mg, via oral, três vezes ao dia ER: 100 a 200 mg, via oral, duas vezes ao dia	
Terapia de terceira linha		
Toxina botulínica A	50 a 200 unidades, via subcutânea, na área dolorida, a cada três meses	• Uso especializado para dor periférica

Medicamento	Dose efetiva	Comentários
Opioides fortes	Titulação individual	• Não são usados rotineiramente para dor crônica • Use apenas na dose eficaz mais baixa, após avaliação de risco e com avaliação contínua de riscos e benefícios • Use em combinação com terapia não farmacológica e não opioide

IR: liberação imediata; ER: liberação prolongada.

Adaptada de: Tauben e Stacey, 2021.

Os efeitos de medicamentos sistêmicos em receptores e neurotransmissores envolvidos com a dor são mostrados na tabela 3.

Tabela 3. Mecanismo de ação dos medicamentos usados para dor neuropática

Gabapentina/pregabalina: modulam os canais de cálcio voltagem-dependentes

Carbamazepina/oxcarbazepina: bloqueiam os canais de sódio voltagem-dependentes

ADTs: inibem a recaptação de NE > 5-HT e bloqueiam os canais de sódio e cálcio e os receptores NMDA

Inibidores de recaptação de 5-HT/NE: inibem a recaptação de 5-HT/NE

NE: norepinefrina; 5-HT: 5-hidroxitriptamina (serotonina).

Adaptada de: Tauben e Stacey, 2021.

A escolha entre os tratamentos deve ser individualizada com base na condição de dor (se conhecida), características específicas do paciente, condições mórbidas, perfil de efeito colateral da medicação, custo e valores e preferências do paciente. Na prática, comorbidades e medicamentos simultâneos muitas vezes favorecem uma classe medicamentosa ou outra (por exemplo, comece com um antidepressivo se o paciente também estiver deprimido ou ansioso, ou um gabapentinoide quando interações medicamentosas ou efeitos colaterais são problemáticos) (Tabela 4). A escolha mais restrita dentro de uma classe também é influenciada pela idade do paciente, preferências em relação à dosagem, a efeitos colaterais e a considerações de custo/formulação.

Tabela 4. Farmacoterapia para dor neuropática: comorbidades relevantes para a seleção de medicamentos

Classe de medicamentos	Comorbidades que favorecem o uso	Comorbidades que favorecem o não uso
IRSNs • Duloxetine* • Venlafaxina	• Depressão • Ansiedade	• Síndrome das pernas inquietas • Disfunção sexual (para venlafaxina) • Glaucoma de ângulo fechado • Doença hepática ou renal grave
ADTs [¶] • Nortriptilina • Desipramina • Amitriptilina	• Depressão • Ansiedade • Insônia (particularmente para amitriptilina)	• Doença cardíaca • QTc prolongado • Hipotensão ortostática • Disfunção sexual • Retenção urinária • Glaucoma de ângulo fechado
Anticonvulsivantes gabapentinóides: • Pregabalina ^Δ • Gabapentina [◇]	• Síndrome das pernas inquietas • Tremor essencial • Insônia	• Abuso de substâncias • Edema periférico • Doença renal grave

A tabela 4 mostra algumas comorbidades que podem ser consideradas na seleção de medicamentos para o tratamento da dor neuropática. Além das comorbidades, a escolha entre os tratamentos deve ser individualizada com base na etiologia da dor (se conhecida), na idade do paciente, em medicamentos concomitantes, no perfil de efeitos colaterais dos medicamentos, no custo e na preferência do paciente em relação à frequência de dosagem.

* Aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos para neuropatia diabética, fibromialgia, dor lombar crônica e osteoartrite.

¶ Nenhum dos ADTs traz indicação da FDA para controle da dor.

Δ Aprovada pela FDA para neuropatia diabética dolorosa, neuralgia pós-herpética e dor neuropática associada à lesão da medula espinhal.

◇ Aprovada pela FDA para tratamento de neuralgia pós-herpética.

Adaptada de: Tauben e Stacey, 2021.

A terapia de combinação com fármacos antidepressivos e antiepilépticos é frequentemente necessária, porque menos da metade dos pacientes com dor neuropática responderá a um único agente.⁹ No entanto, as evidências são escassas quanto à eficácia de combinações específicas e à segurança do tratamento combinado.^{10,11}

Opióides podem ser considerados uma opção de segunda ou terceira linha, especialmente quando há expectativa de que possam ser prescritos a longo prazo. Podem ser considerados no início do tratamento de pacientes selecionados, como aqueles com dor intratável de alta gravidade, exacerbações episódicas de dor grave ou dor oncológica neuropática.⁷ A eficácia dos opióides para dor neuropática é incerta. Em uma revisão de 2013 de 31 ensaios randomizados de opióides

para dor neuropática, entre pacientes tratados por vários dias a 12 semanas, 57% experimentaram 33% de alívio da dor com opioides, em comparação com 34% daqueles que receberam placebo, mas o risco de viés nos estudos incluídos foi alto⁸ (Tabela 2).

Tabela 5. Analgésicos não opioides e AINEs disponíveis por via oral: dosagem usual para adultos com dor ou inflamação

Medicamento	Dose inicial opcional*	Dose usual de analgésico (oral)	Dose máxima por dia (mg)	Características selecionadas e papel na terapia
Derivado de para-aminofenol				
Paracetamol	Nenhum	325 a 650 mg, a cada quatro a 6 horas Ou 1.000 mg, a cada 6 horas, até três vezes por dia	3.000 mg	• Eficaz para dor não inflamatória; pode ser poupador de opioides • Doses inferiores a 2.000 mg/dia não elevam o risco de complicações gastrointestinais graves • Não altera o funcionamento das plaquetas • Pode causar hepatotoxicidade em <i>overdose</i> crônica ou aguda • Evite ou use uma dose diária total mais baixa (máximo de 2.000 mg/dia) em idosos, pacientes com risco de hepatotoxicidade (por exemplo, uso regular de álcool, desnutridos) ou com disfunção orgânica • Para uso de curto prazo ou uma única vez, pode-se utilizar dose total de até 4.000 mg/dia em pacientes selecionados sob supervisão médica • Interage com varfarina (prolonga o INR), isoniazida e fármacos indutores do CYP450 [†] (transaminite) • Avise os pacientes sobre o conteúdo de paracetamol na prescrição combinada (por exemplo, oxicodona-paracetamol) e preparações OTC

AINEs

Aplica-se a todos os AINEs não seletivos:

- Eficazes para o tratamento de condições inflamatórias e dolorosas agudas e crônicas. Podem diminuir as necessidades de opioides. AINEs de ações curta a moderada (por exemplo, naproxeno, ibuprofeno) são preferidos pela maioria dos pacientes
- Risco de gastropatia relacionado à dose e à idade
- Podem causar ou piorar comprometimento renal
- AINEs não seletivos inibem reversivelmente o funcionamento das plaquetas e podem alterar os efeitos cardioprotetores da aspirina
- Evite AINEs em pacientes com insuficiência renal ($\text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$), sangramento gastrointestinal, disfunção plaquetária, débito cardíaco reduzido, hipertensão difícil de controlar, hipovolemia, hiponatremia, asma sensível à aspirina ou cirrose
- Preocupações com a segurança do uso de AINEs em pacientes com doença cardiovascular ou eventos trombóticos, ou com risco elevado destes, são abordadas em um tópico separado no UpToDate
- Use com cuidado ou evite em pacientes que estejam recebendo comedicação com anticoagulantes, glicocorticoides sistêmicos, lítio, diuréticos de alça e outros medicamentos de interação^A
- Embora alguns adultos mais velhos possam se beneficiar de um curso breve de AINEs na dose eficaz mais baixa, o uso na maioria dos adultos mais velhos deve ser evitado. Consulte os tópicos do UpToDate sobre o tratamento da dor em idosos e idosos com disfunção orgânica

Medicamento	Dose inicial opcional*	Dose usual de analgésico (oral)	Dose máxima por dia (mg)	Características selecionadas e papel na terapia
Salicilato (acetilado)				
Aspirina	2.600 mg	325 a 650 mg, a cada 4 a 6 horas	4.000 mg	• Padrão para comparação, mas agora raramente usado para tratamento de dor crônica e inflamação • Ao contrário de outros AINEs, inibe irreversivelmente o funcionamento das plaquetas por toda a vida (sete a dez dias)

Medicamento	Dose inicial opcional*	Dose usual de analgésico (oral)	Dose máxima por dia (mg)	Características selecionadas e papel na terapia
Salicilatos (não acetilados)				
Diflunisal	1.000 mg	500 mg, a cada 8 a 12 horas	1.500 mg	• Aplica-se a todos os salicilatos não acetilados: • Nenhum efeito significativo na função plaquetária em doses analgésicas usuais • Menos frequentemente associado a sangramento gastrointestinal do que AINEs não seletivos em doses analgésicas usuais • Geralmente tolerado por adultos com asma em doses diárias mais baixas: diflunisal $\leq$ 1.000 mg, trissalicilato de colina e magnésio e salsalato $\leq$ 2.000 mg • Início relativamente lento • A dose de 500 mg de diflunisal tem efeito analgésico comparável com 650 mg de paracetamol ou aspirina
Trissalicilato de colina e magnésio	1.500 mg	750 mg, a cada 8 a 12 horas	3.000 mg	
Salsalato	1.500 mg	750 a 1.000 mg, a cada 8 a 12 horas	3.000 mg	

Medicamento	Dose inicial opcional*	Dose usual de analgésico (oral)	Dose máxima por dia (mg)	Características selecionadas e papel na terapia
Ácidos propiônicos (ácido fenilpropiônico)				
Naproxeno	500 mg (base de naproxeno) 550 mg (naproxeno sódico)	250 a 500 mg, a cada 12 horas (base naproxeno) 275 a 550 mg, a cada 12 horas (naproxeno sódico)	1.250 mg agudo 1.000 mg crônico (base naproxeno) 1.375 mg agudo 1.100 mg crônico (naproxeno sódico)	- Boa opção para o tratamento da dor aguda ou crônica e inflamação na maioria dos pacientes se a terapia com AINEs for indicada - Doses altas (por exemplo, 500 mg, duas vezes ao dia) podem apresentar menos toxicidade cardiovascular do que doses comparáveis de outros AINEs^o - Para o tratamento de doenças reumatológicas, a dose diária total pode ser aumentada para um máximo de 1.500 mg de base (1.650 mg de naproxeno sódico), quando necessário - Naproxeno sódico tem absorção e início de efeito mais rápidos do que a base naproxeno
Ibuprofeno	800 mg	400 mg, a cada 4 a 6 horas	3.200 mg (agudo) 2.400 mg (crônico)	- A dose de 200 a 400 mg tem efeito analgésico comparável a 650 mg de paracetamol ou aspirina - Curta duração do efeito - Alternativa útil a naproxeno em pacientes sem riscos cardiovasculares
Cetoprofeno	100 mg	50 mg, a cada 6 horas, ou 75 mg, a cada 8 horas	300 mg	- A dose de 25 mg tem efeito analgésico comparável à de ibuprofeno 400 mg - Curta duração do efeito

Medicamento	Dose inicial opcional*	Dose usual de analgésico (oral)	Dose máxima por dia (mg)	Características selecionadas e papel na terapia
Flurbiprofeno	100 mg	50 a 100 mg, a cada 6 a 12 horas	300 mg	• Preparação para pastilhas disponível em alguns países
Oxaprozina	Nenhum	1.200 mg, uma vez ao dia	26 mg/kg até 1.800 mg (o que for menor)	• Efeito de longa duração

Ácidos acéticos (ácido pirano-indolacético)

Diclofenaco (sódio ou potássio)	75 ou 100 mg	50 mg, a cada 8 horas	150 mg Para artrite reumatoide, a rotulagem nos Estados Unidos permite até 200 mg/dia no máximo, se necessário; a dose diária máxima aprovada no Canadá é de 100 mg	• Diclofenaco também está disponível como adesivo tópico, solução e gel para o tratamento da dor musculoesquelética e osteoartrite das articulações superficiais, podendo ser útil como alternativa aos AINEs sistêmicos • Interage com medicamentos que são fortes inibidores ou indutores do metabolismo de fármacos CYP2C9; use Lexi-Interact para determinar interações específicas • Nos Estados Unidos, uma preparação de ácido livre também está disponível; a dosagem difere daquela de diclofenaco de sódio ou potássio

Medicamento	Dose inicial opcional*	Dose usual de analgésico (oral)	Dose máxima por dia (mg)	Características selecionadas e papel na terapia
Etodolaco	400 a 600 mg	IR: 200 a 400 mg, a cada 6 a 8 horas ER: 400 a 1.000 mg, uma vez ao dia	RI: 1.000 mg ER: 1.200 mg	• Relativamente seletivo para COX-2 em dose diária total mais baixa de 600 a 800 mg • A dose de 200 mg tem efeito analgésico comparável a 400 mg de ibuprofeno
Indometacina	75 mg	IR: 25 a 50 mg, a cada 8 a 12 horas Liberação controlada: 75 mg, uma ou duas vezes ao dia	150 mg	• Útil para o tratamento de gota aguda e tipos específicos de dor de cabeça • Potentes efeitos inibitórios na síntese renal de prostaglandinas • Mais frequentemente associada a efeitos colaterais do sistema nervoso central (por exemplo, dor de cabeça) em comparação com outros AINEs • Selecione e monitore cuidadosamente os pacientes para reduzir o risco de toxicidades renais e cardiovasculares
Tolmetina	600 mg	400 a 600 mg, a cada 8 horas	1.800 mg	

Medicamento	Dose inicial opcional*	Dose usual de analgésico (oral)	Dose máxima por dia (mg)	Características selecionadas e papel na terapia
Sulindaco	300 mg	150 a 200 mg, a cada 12 horas	400 mg	• Mais frequentemente associado à inflamação hepática (idiossincrática ou com características de hipersensibilidade) em comparação com outros AINEs • Metabólitos de sulindaco implicados na formação de cálculos renais • A prescrição deve ser limitada a especialistas com experiência no tratamento de dor crônica e inflamação
Oxicams (ácidos enólicos)				
Meloxicam	7,5 mg (comprimido convencional ou ODT) 5 mg (cápsula)	7,5 a 15 mg, uma vez ao dia (comprimido convencional ou ODT) 5 a 10 mg, uma vez ao dia (cápsula)	15 mg (comprimido convencional ou ODT) 10 mg (cápsula)	• Longa duração do efeito; início lento. Em geral, outros AINEs orais são preferidos para dor aguda • Efeito relativamente seletivo e mínimo para COX-2 na função plaquetária com dose diária total mais baixa de 7,5 mg • Raramente associado a reações alérgicas cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson • Nos Estados Unidos, as cápsulas de meloxicam são aprovadas para osteoartrite

Medicamento	Dose inicial opcional*	Dose usual de analgésico (oral)	Dose máxima por dia (mg)	Características selecionadas e papel na terapia
Piroxicam	10 mg	10 a 20 mg, uma vez ao dia	20 mg	• Uma opção de ação prolongada para o tratamento da dor crônica e inflamação que responde mal a outros AINEs • Doses diárias de 20 mg ou superiores elevam o risco de complicações gastrointestinais graves • Sugere-se gastroproteção farmacológica concomitante • Raramente associado a reações alérgicas cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson • A prescrição deve ser limitada a especialistas com experiência no tratamento de dor crônica e inflamação
Fenamatos (ácidos antranílicos)				
Meclofenamato (ácido meclofenâmico)	150 mg	50 mg, a cada 4 a 6 horas	400 mg	• Escolha alternativa de AINE para tratamento de dor aguda ou crônica, inflamação e dismenorria • Parece estar associado a maior incidência de distúrbios gastrointestinais (incluindo diarreia) em comparação com outros AINEs não seletivos

Medicamento	Dose inicial opcional*	Dose usual de analgésico (oral)	Dose máxima por dia (mg)	Características selecionadas e papel na terapia
Ácido mefenâmico	500 mg	250 mg, a cada 6 horas	1.000 mg	• Escolha alternativa de AINE para tratamento de dor aguda e dismenorreia • A duração do uso não deve exceder sete dias (dor aguda) nem três dias (dismenorreia) • A eficácia anti-inflamatória é comparativamente baixa • Não indicado para tratamento de dor crônica nem inflamação
Não ácido (naftilcanona)				
Nabumetona	1.000 mg	500 a 750 mg, a cada 8 a 12 horas, ou 1.000 a 1.500 mg, uma vez ao dia	2.000 mg	• Duração moderada do efeito; início lento • Relativamente seletiva para COX-2 em dose diária total inferior a 1.000 mg ou menos • Efeito mínimo na função plaquetária com dose diária total de 1.000 mg ou menos
Inibidores seletivos de COX-2^s				
Celecoxibe	400 mg	200 mg/dia ou 100 mg, a cada 12 horas	400 mg	• Redução relativa da toxicidade gastrointestinal em comparação com AINEs não seletivos • Nenhum efeito na função plaquetária • Riscos cardiovasculares e renais estão relacionados à dose e parecem semelhantes aos dos AINEs não seletivos • Pacientes com indicação de cardioproteção requerem suplemento de aspirina; indivíduos podem necessitar de gastroproteção concomitante

Medicamento	Dose inicial opcional*	Dose usual de analgésico (oral)	Dose máxima por dia (mg)	Características selecionadas e papel na terapia
Etoricoxibe (não disponível nos Estados Unidos)	Nenhum	30 a 60 mg, uma vez ao dia	60 mg (dor crônica e inflamação) 120 mg (dor aguda por até oito dias)	• Pode estar associado a efeitos cardiovasculares relacionados a doses mais frequentes e graves (por exemplo, hipertensão) em comparação com AINEs não seletivos e outros AINEs seletivos para COX-2 • Caso contrário, os mesmos riscos e benefícios de celecoxibe (veja anteriormente)

INR: razão normalizada internacional; CYP450: citocromo P450; OTC: sem receita; sem receita médica; CrCl: depuração de creatinina; COX-2: ciclo-oxigenase, isoforma 2; CYP2C9: citocromo 2C9; ODT: comprimido de desintegração oral.
* Para a maioria dos tratamentos de doenças inflamatórias crônicas, o uso de uma dose de ataque não é necessário.
Δ AINEs podem interagir com aspirina, varfarina, metotrexato, anti-hipertensivos, antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina [ISRSs] (por exemplo, antidepressivos cíclicos, venlafaxina) e outros medicamentos.

Adaptada de: Trauben e Stacey, 2021.

• **Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais**

Tanto os AINEs não seletivos quanto os inibidores mais seletivos de ciclo-oxigenase 2 (COX-2) são indicados principalmente para dor leve a moderada, particularmente de origem musculoesquelética, embora uma série de compostos mais novos carregue indicação de dor grave. AINEs podem ser úteis para dor crônica que persiste em razão de mecanismos inflamatórios subjacentes (por exemplo, artrite). Doses usuais, características selecionadas e funções terapêuticas de AINEs são mostradas na tabela 5.

O principal efeito dos AINEs é inibir a COX, que catalisa o metabolismo do ácido araquidônico que produz prostanoídes, que desempenham um papel significativo na inflamação e em certas condições de dor. O efeito analgésico dos AINEs deriva tanto de sua ação periférica sobre a enzima COX como um efeito no sistema nervoso central, pelo menos em certos estados de dor.¹² A inflamação sensibiliza nociceptores periféricos, o que pode criar um meio hipernociceptivo e, assim, aumentar a sinalização nociceptiva ascendente.¹³

AINEs são sinérgicos com opioides, produzindo um efeito modesto de poupar doses na dor pós-operatória, embora não sejam estudados em dor crônica. Os autores tentarão uma combinação de AINEs e opioides quando a dor nociceptiva inflamatória for simultânea, como artrite reumatoide. Há clara variação individu-

al nas respostas terapêuticas e adversas aos AINEs. Tais anti-inflamatórios estão associados a gastropatia, toxicidade renal, inibição de plaquetas e risco cardiovascular, além de interações medicamentosas.

Para pacientes que ingerem cronicamente AINEs, devem ser considerados ensaios clínicos com e sem AINEs, para evitar polifarmácias desnecessárias e riscos médicos.

• Acetaminofeno

Embora comumente utilizado, a evidência de eficácia do acetaminofeno para dor crônica é muito limitada e, na melhor das hipóteses, um subconjunto de pacientes que aceitam analgesia significativa sustentada.^{14,15} O mecanismo analgésico do acetaminofeno é incerto.¹⁶ Não apresenta efeitos anti-inflamatórios periféricos, mas, às vezes, é categorizado como um AINE, uma vez que as evidências sugerem um efeito predominantemente no sistema nervoso central na síntese de prostaglandina.¹⁷

Apesar das evidências esparsas, acetaminofeno fornece analgesia para alguns pacientes. Assim, é razoável considerar o acetaminofeno um adjunto para dor musculoesquelética leve a moderada ou episódios de dor aguda ou crônica em pacientes que relatam benefícios.

A combinação de acetaminofeno com um AINE não foi avaliada para dor crônica, embora seja comumente usada para dor aguda.

Há controvérsia sobre a dose diária máxima segura de acetaminofeno, principalmente relacionada à toxicidade hepática. A FDA recomenda que a dose máxima de acetaminofeno seja de 4 g/dia.¹⁸ No entanto, para uso a longo prazo, muitos especialistas e fabricantes limitam a dose diária a 3.000 mg, via oral (2.000 mg/dia para pacientes mais velhos e para pacientes com doença hepática).

Além da hepatotoxicidade, o uso crônico de acetaminofeno pode estar associado a doença renal crônica, hipertensão, dor de cabeça crônica diária e úlcera péptica.

Antidepressivos

Algumas categorias específicas de antidepressivos são usadas no tratamento de primeira linha para muitos distúrbios neuropáticos da dor. Antidepressivos são um grupo heterogêneo de medicações aprovadas para tratar os principais transtornos depressivos. ADTs e ISRSs possuem qualidades analgésicas. A evidência da eficácia de inibidores altamente seletivos da recaptação de serotonina é mais fraca para dor musculoesquelética, pois não são considerados tratamento de primeira linha para qualquer condição de dor crônica.¹⁹

ADTs ou ISRSs são indicados para tratamento de dor mesmo na ausência de distúrbio de humor. Antidepressivos analgésicos fornecem alívio da dor separado de seus efeitos antidepressivos, com efeitos analgésicos conhecidos em pacientes não deprimidos. No entanto, para alguns pacientes, efeito sobre a depressão subjacente, especialmente para inibidores seletivos de serotonina, também pode contribuir para o alívio da dor.

Vários estudos descobriram que ADTs ou ISRSs podem proporcionar alívio eficaz da dor em condições neuropáticas com número necessário para tratar de 3,6 a 6,4, para que o paciente atinja pelo menos 50% de alívio da dor.⁴ Antidepressivos são eficazes para uma ampla gama de condições de dor, incluindo dor lombar, vários tipos de dor neuropática e fibromialgia.²⁰⁻²³ Antidepressivos com mais efeito sobre a norepinefrina parecem ter mais efeito analgésico.^{20,21} A resposta analgésica da reabsorção de norepinefrina resulta da subsequente regulação das vias de dor inibitória descendentes.^{24,25}

Efeitos analgésicos (e antidepressivos) perceptíveis podem exigir de duas a quatro semanas de terapia antidepressiva, possivelmente pelo tempo necessário para aumentar a produção de proteínas neuroprotetoras, como fator neurotrófico derivado do cérebro.²⁶ Segundo a experiência dos autores, muitas supostas falhas de tratamento são resultado de dose muito baixa e/ou muito curta para que ocorra melhora clinicamente significativa.

Reduzir e descontinuar antidepressivos pode ser um desafio. Interromper ou diminuir abruptamente a administração pode causar uma variedade de sintomas, incluindo agitação, ansiedade, calafrios, diaforese, tontura, disforia, fadiga, dor de cabeça, insônia, irritabilidade, mialgias, náuseas, parestesias, rinorreia e tremor. Recomenda-se um cronograma de redução muito baixo ao longo de duas a quatro semanas, embora os autores tenham adicionado às vezes uma dose moderada baixa de fluoxetina de ação prolongada - (LA) (por exemplo, 10 a 20 mg), enquanto descontinuem o antidepressivo inicial ao longo de duas a quatro semanas e, depois, a fluoxetina.

• Antidepressivos tricíclicos

ADTs são um pilar do tratamento para uma variedade de estados de dor crônica, com ou sem depressão coexistindo, apesar de nenhum deles ter indicação primária pela FDA dos EUA como principal indicação para o tratamento da dor. A maioria dos estudos que corroboram seu uso é menor e mais antiga do que os estudos de IRSNs.

ADTs podem ser divididos em aminas terciárias e seus derivados de aminas secundárias desmetiladas. Além disso, maprotilina (Ludimil®) é frequentemente considerada nessa classe de medicamentos, embora seja um antidepressivo tetra-

cíclico. A amitriptilina tem sido o ADT mais estudado em dor crônica.^{27,28} Uma série de outros, incluindo doxepina, imipramina, nortriptilina e desipramina, também tem sido usada efetivamente. A amitriptilina é o único ADT com eficácia comprovada em prevenir enxaqueca, embora outros sejam amplamente utilizados.

ADTs têm efeitos analgésicos independentes, além de aliviar sintomas depressivos associados à dor crônica.²⁹ A maioria dos ADTs apresenta efeitos colaterais anti-histamínicos que podem ser desejáveis em pacientes com problemas com iniciação e manutenção do sono. Efeitos anticolinérgicos não podem contribuir para a analgesia, são comuns e podem levar à limitação da dose e à descontinuação.

- **Dosagem:** ADTs devem ser iniciados em baixa dose, sendo gradualmente aumentada conforme tolerada. Como exemplo, nortriptilina pode ser iniciada a 10 mg/dia, sendo aumentada em intervalos semanais em incrementos de 10 a 25 mg, com base na resposta e tolerabilidade a uma dose máxima de 75 a 150 mg/dia, na hora de dormir. Pode levar de 6 a 12 semanas, incluindo duas semanas na dose mais alta tolerada, para um teste adequado de tratamento com ADT. Embora analgesia ineficaz tenha sido relatada em doses menores do que as necessárias para o tratamento da depressão,^{7,30} não há evidências fortes para corroborar essa abordagem. Às vezes, os autores prescrevem doses em níveis mais altos de antidepressivos quando alvos analgésicos não são atendidos em doses mais baixas e efeitos adversos não são limitadores de dose. Os autores observaram que muitas supostas falhas no tratamento são resultado de dose muito baixa e/ou duração excessiva para que melhora clinicamente significativa ocorra (Tabela 2).

Doses iniciais de tricíclicos devem ser reduzidas pela metade para pacientes mais velhos, que devem ser observados cuidadosamente para efeitos desagradáveis à medida que as doses são reescaladas lentamente. Note que os critérios da *American Geriatrics Society Beers* para uso potencialmente inadequado de medicamentos em idosos incluem ADTs.³¹

- **Efeitos colaterais:** ADTs estão associados a múltiplos efeitos adversos indesejáveis que variam dependendo do agente individual (Tabela 6). Os efeitos adversos estão relacionados à dose e incluem efeitos anticolinérgicos e anti-histamínicos, bloqueio do receptor adrenérgico alfa-1 e efeitos cardíacos (ou seja, aumento da condução intraventricular, intervalo QT prolongado, condução prolongada através do nó atrioventricular). ADTs são relativamente contraindicados a pacientes com doença cardíaca grave, particularmente distúrbios de condução. Embora historicamente recomendados,⁷ os autores não obtêm rotineiramente ECGs pré e pós-tratamento, a menos que haja histórico de doenças cardíacas ou arritmias, ou se ADT será coprescrito com fármacos antiarrítmicos.

Entre os ADTs, amitriptilina é o mais sedativo e também apresenta efeitos anticolinérgicos mais potentes. Assim, raramente se prescreve amitriptilina como a primeira escolha para dor crônica, a menos que a iniciação e a manutenção do sono sejam queixas problemáticas. Nortriptilina é o ADT inicial preferido, uma vez que é menos sedativo e apresenta menos efeitos colaterais anticolinérgicos do que a amitriptilina. Efeitos adversos anticolinérgicos, incluindo boca seca, hipotensão ortostática, constipação e retenção urinária, podem ser reduzidos, começando com baixas doses administradas na hora de dormir e com titulação lenta para maior dose.

• Inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina

Entre os ISRSs, a venlafaxina e a duloxetina têm sido utilizadas para o tratamento de dor periférica, duloxetina e milnaciprano têm sido usados para o tratamento da fibromialgia e duloxetina apresenta as melhores evidências de eficácia para dor crônica musculoesquelética. Milnaciprano é um inibidor mais potente de recaptação de norepinefrina do que os demais ISRSs, portanto seria esperado ser um analgésico mais potente, mas a resposta analgésica não foi diretamente comparada entre os fármacos dessa classe.

Duloxetina

De todos os antidepressivos, a duloxetina tem a maior base de evidências para corroborar a eficácia analgésica, sendo eficaz e aprovada pela FDA para o tratamento de neuropatia diabética dolorosa, fibromialgia, dor lombar crônica e osteoartrite.³²⁻³⁴ Além dessas indicações, a duloxetina foi aprovada pela FDA para tratamento de depressão grave e ansiedade.

Os efeitos colaterais mais comuns incluem náusea, boca seca, insônia, sonolência, constipação intestinal, fadiga e tontura (Tabela 6). Os efeitos colaterais são induzidos pela administração de duloxetina 30 mg, via oral, uma vez ao dia, durante uma semana, antes de se aumentar para a dose usual de 60 mg, uma vez ao dia. Ocasionalmente, os autores aumentam a dose até 120 mg/dia para maximizar a analgesia do aumento da recaptação de norepinefrina que ocorre em doses mais altas, com atenção ao potencial de efeitos colaterais da serotonina.

A duloxetina deve ser evitada por pacientes com insuficiência renal hepática ou grave. Redução gradual é recomendada na descontinuação para evitar sintomas de abstinência.

Milnaciprano

Milnaciprano é um novo ISRS aprovado pela FDA para fibromialgia e, na Europa e no Japão, como antidepressivo. Inibe a recaptação da norepinefrina mais do que da serotonina, portanto pode ser mais potente para o gerenciamento de condições de dor neuropática e centralizada.

Venlafaxina

A venlafaxina pode ser usada para tratar dor neuropática aguda e crônica.³⁵ Em doses muito baixas, apresenta atividade semelhante à de ISRS, mas suas propriedades de recaptação de norepinefrina prevalecem à medida que a dose é aumentada (Tabela 2).

Anormalidades de condução cardíaca foram relatadas em um pequeno número de pacientes e aumentos da pressão arterial podem ocorrer. Portanto, venlafaxina deve ser prescrita com cautela a pacientes com doença cardíaca (Tabela 6). Os sintomas de descontinuação são particularmente prováveis com a interrupção da venlafaxina em razão de sua meia-vida curta.

Tabela 6. Efeitos colaterais de medicamentos antidepressivos

Medicamento	Anticolinérgico	Sonolência	Insônia/agitação	Hipotensão ortostática	Prolongamento do QTc*	Toxicidade gastrointestinal	Ganho de peso	Disfunção sexual
ISRSs[§]								
Citalopram	0	0	1+	1+	3+ ^Δ	1+ [§]	1+	3+
Escitalopram	0	0	1+	1+	2+	1+ [§]	1+	3+
Fluoxetina	0	0	2+	1+	1+	1+ [§]	0	3+
Fluvoxamina	0	1+	1+	1+	1+	1+ [§]	1+	3+
Paroxetina	1+	1+	1+	2+	0 a 1+	1+ [§]	2+	4+
Sertralina	0	0	2+	1+	1 a 2+	2+ ^{§º}	1+	3+
Agentes atípicos								
Agomelatina [§] (não disponível nos Estados Unidos)	0	1+	1+	0	0	1+	0	0 a 1+
Bupropiona	0	0	2+ (IR) 1+ (liberação sustentada)	0	1+	1+	0	0
Mirtazapina	1+	4+	0	0	1+	0	4+	1+
IRSNS^{§, ¥}								
Desvenlafaxina [‡]	0	0	1+	0	0	2+	Desconhecido	1+
Duloxetina	0	0	1+	0	0	2+ [§]	0 a 1+	1+
Levomilnaciprano [‡]	0 [‡]	0	0 a 1+	0 a 1+	0	2+ [§]	0	1+
Milnaciprano [‡]	0	1+	0	0	0	2+ [§]	0	1+
Venlafaxina [‡]	0	1+	1+	0	1 a 2+	2+	0 a 1+	3+
Moduladores de serotonina								
Nefazodona ^{**}	1+	2+	0	1+	0	2+	0	0
Trazodona	0	4+	0	1+ (dose hipnótica) 3+ (dose de antidepressivo)	1 a 2+	1+ (dose hipnótica) 3+ (dose de antidepressivo)	0 (dose hipnótica) 1+ (dose de antidepressivo)	1+ ^{§§}

Medicamento	Anticolinérgico	Sonolência	Insônia/ agitação	Hipotensão ortostática	Prolongamento do QTc*	Toxicidade gastrointestinal	Ganho de peso	Disfunção sexual
Vilazodona	0	0	2+	0	0	4+ ^{ΔΔ}	0	2+
Vortioxetina	0	0	0	0	0	3+	0	1+
Antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos								
Amitriptilina	4+	4+	0	3+	1 a 2+	1+ ⁰⁰	4+	3 a 4+
Amoxapina	2+	2+	2+	2+	1+	0 ⁰⁰	2+	WL
Clomipramina	4+	4+	1+	2+	3+	1+ ⁰⁰	4+	4+
Desipramina	1+	2+	1+	2+	1 a 2+	0 ⁰⁰	1+	WL
Doxepina	3+	3+	0	2+	3+	0 ⁰⁰	4+	3+
Imipramina	3+	3+	1+	4+	3+	1+ ⁰⁰	4+	3+
Maprotilina	2+	3+	0	2+	1+	0 ⁰⁰	2+	WL
Nortriptilina	2+	2+	0	1+	1 a 2+	0 ⁰⁰	1+	WL
Protriptilina	2+	1+	1+	2+	1+	1+ ⁰⁰	1+	3 a 4+
Trimipramina	4+	4+	1+	3+	1+	0 ⁰⁰	4+	WL
Inibidores da monoaminoxidase								
Isocarboxazida	1+	1+	2+	2+	0	1+	1+	4+
Fenelzina	1+	2+	1+	3+	0	1+	2+	4+
Selegilina	1+	0	1+	1+	0	0	0	0
Tranilcipromina	1+	1+	2+	2+	0	1+	1+	4+

Escala: 0 = nenhum; 1+ = leve; 2+ = baixo; 3+ = moderado; 4+ = alto; ND = dados inadequados.

* Prolongamento médio relativo do QTc em doses terapêuticas; o potencial arritmogênico pode ser significativamente aumentado na sobredosagem (por exemplo, para antidepressivos cíclicos, bupropiona, citalopram, duloxetine, venlafaxina e alguns outros). As classificações de prolongamento do QTc são baseadas nas orientações da FDA dos EUA.⁶ O uso de outros critérios de classificação pode fazer que alguns agentes sejam classificados de forma diferente por outras fontes.

Todos os ISRSs e IRSNs podem causar náuseas transitórias e desconforto gastrointestinal ao iniciar a terapia ou aumentar a dose.

Δ Com base em relatórios de prolongamento do QTc relacionado à dose e à arritmia, a dose máxima recomendada de citalopram é de 40 mg/dia na maioria dos pacientes; para pacientes com risco aumentado de concentrações séricas elevadas (por exemplo, idade superior a 60 anos, insuficiência hepática significativa, que estejam recebendo medicamentos de interação), a dose diária máxima é de 20 mg.

◇ Sertralina se associa a taxas mais altas de diarreia.

§ Agomelatina pode ser hepatotóxica e é contraindicada em qualquer grau de insuficiência hepática. O monitoramento da transaminase é necessário.

¥ IRSNs não têm efeitos anticolinérgicos significativos. No entanto, podem produzir efeitos semelhantes aos dos anticolinérgicos (que parecem ser mediados pela estimulação noradrenérgica), como boca seca e constipação, e devem ser usados com cautela no glaucoma de ângulo estreito. Levomilnaciprano se associa à hesitação urinária.

‡ Pode causar aumentos persistentes relacionados à dose na pressão arterial (principalmente diastólica) e à frequência cardíaca. Monitore a pressão arterial regularmente.

† Levomilnaciprano pode causar hesitação urinária dependente da dose.

** Cuidado: pode causar insuficiência hepática; é necessário o monitoramento da transaminase. Retirado do mercado em razão de hepatotoxicidade em muitos países.

¶¶ Raramente trazodona se associa a priapismo, que é considerado uma emergência médica.

ΔΔ Efeitos gastrointestinais incluem náuseas, vômitos e diarreia.

◊◊ As formas gastrointestinais de efeitos colaterais anticolinérgicos incluem boca seca, constipação, desconforto epigástrico e diminuição do tônus esofagogástrico. Consulte a coluna de dados «Anticolinérgicos» para classificações de frequência.

Fonte: Wenzel-Seifert et al., 2011; Reichenpfader et al., 2014; Howland, 2011; Lexicomp Online (s. d); Baldwin et al., 2016; FDA, 2017; APA, 2017.

Adaptada de: Tauben e Stacey, 2021.

Fármacos antiepilépticos

Três fármacos antiepilépticos (gabapentina, pregabalina e carbamazepina) estão entre os cinco aprovados pela FDA dos EUA para o tratamento da dor neuropática³⁶ (Tabela 2).

• Gabapentina e pregabalina

Gabapentinoides apresentam eficácia comprovada *versus* placebo em várias condições de dor neuropática.^{7,37-39} Gabapentinas foram estudadas e consideradas eficazes para o tratamento de neuralgia pós-herpética e neuropatia diabética dolorosa; a evidência de eficácia em outros tipos de dor neuropática é limitada.^{40,41} Uma revisão sistemática de 2019 de 45 ensaios randomizados que utilizaram pregabalina em pacientes com neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética dolorosa ou dor neuropática mista verificou mais eficácia que placebo em doses de 300 mg a 600 mg diárias.⁴² As taxas de resposta foram menores para pacientes com dor neuropática central ou fibromialgia, em comparação com pacientes com neuralgia pós-herpética ou neuropatia diabética dolorosa. Não houve evidência de eficácia para pacientes com neuropatia do HIV. Pregabalina é a única medicação aprovada pela FDA para o tratamento de dores neuropáticas associadas à lesão medular.

Gabapentina e pregabalina se ligam aos canais de cálcio fechados de tensão na subunidade alfa 2-delta no sistema nervoso central. Embora os locais de ligação sejam bem caracterizados, os mecanismos que levam ao alívio da dor são provavelmente diversos.^{43,44}

- **Dosagem de gabapentina:** o tratamento com gabapentina deve ser iniciado em dose baixa com aumentos graduais até que o alívio da dor ou os efeitos adversos que limitam a dose seja(m) alcançado(s). Gabapentina é tipicamente iniciada na dose de 300 mg, à noite. Em pacientes com sensibilidade ou vulnerabilidade aos efeitos nocebos, considere a dose inicial de 100 mg/noite para minimizar os efeitos colaterais iniciais.

A faixa de dose diária típica eficaz para IR de gabapentina é de 1.200 a 2.400 mg/dia, três vezes ao dia, com dose diária de 3.600 mg. Como a gabapentina pode ser sedativa, os autores recomendam dose maior à noite para facilitar o sono. Para a formulação de ER, inicia-se com 300 mg, via oral, uma vez ao dia, aumentando gradualmente para um máximo de 1.800 mg, via oral, uma vez ao dia, se necessário. O ajuste para insuficiência renal é necessário tanto para IR quanto para ER, não sendo o uso de ER recomendado a pacientes com comprometimento renal grave.

A gabapentina pode não ser absorvida de forma confiável, em razão de um sistema ativo de transporte L-amino no intestino delgado proximal que é

saturável e dependente de dose. Um ensaio adequado de tratamento com gabapentina pode exigir dois meses ou mais.⁴⁰

- **Dosagem de pregabalina:** a dose inicial recomendada de pregabalina (IR) é de 150 mg, dividida em duas ou três doses diárias, e aumentada para dose total diária de 300 mg com base na tolerabilidade e no efeito. Outra titulação (até 600 mg diárias), após duas a quatro semanas, pode ser considerada, se necessário. Assim como a gabapentina, às vezes os autores recomendam uma dose maior à noite para facilitar o sono. Uma preparação de ER é aprovada pela FDA para dosagem uma vez ao dia, para neuropatia periférica diabética e neuralgia pós-herpética, mas não para fibromialgia. Ajuste para insuficiência renal é necessário para IR e ER, não sendo recomendado o uso de ER a pacientes com comprometimento renal grave.

Pregabalina pode fornecer analgesia mais rapidamente do que gabapentina, tanto porque dose inicial mais baixa pode ser eficaz e menos tempo é requisito para titular uma dose completa.⁴⁵ Pregabalina é bem absorvida com alta biodisponibilidade.

- **Efeitos adversos:** gabapentina e pregabalina podem produzir tonturas e sedação, dependendo da dose, as quais podem ser reduzidas começando com doses mais baixas e titulando lentamente. É importante ressaltar que depressão respiratória tem sido relatada em pacientes mais velhos e naqueles que recebem gabapentina com outros analgésicos e sedativos.^{46,47} Em um estudo de base populacional de aproximadamente 6.500 pacientes que estavam recebendo opioides prescritos, a prescrição concomitante de pregabalina esteve associada a aumento relacionado à dose no risco de mortalidade relacionada a opioides (razão de chances [OR]: 1,52 [IC95%: 10,4-2,2] para pregabalina de baixa dose, OR: 2 [IC95%: 1,24-5,06] para alta dose de pregabalina).⁴⁸ Resultados semelhantes foram relatados para a coadministração de opioides e gabapentina.⁴⁹ Dados sobre depressão respiratória e potencial de abuso com ambos os fármacos estão em andamento.

Gabapentinóides podem estar associados a aumento dos riscos de distúrbios de saúde mental (por exemplo, depressão, suicídio), *overdose* não intencional e acidentes automobilísticos.^{50,51} Cautela também é aconselhada ao prescrever esses medicamentos a pacientes encarcerados e indivíduos com transtornos do uso de substâncias, uma vez que essa classe de medicamentos tem potencial de abuso por seu efeito psicoativo, especialmente em doses mais altas.^{52,53}

• Outros antiepilépticos

Dados sobre o uso de carbamazepina e oxcarbazepina para dor neuropática são limitados. Carbamazepina é a primeira linha de terapia para neuralgia do triângulo, sendo melhor estudada para essa indicação. Oxcarbazepina é uma alternativa a pacientes que não respondem nem toleram carbamazepina.

Algumas evidências de ensaios de curto prazo sugerem que carbamazepina é moderadamente eficaz para outras dores neuropáticas crônicas,⁵⁴ mas seu uso pode ser limitado por efeitos colaterais.

Outros fármacos antiepilépticos, incluindo topiramato, lamotrigina, levetiracetam, fenitoína, valproato de sódio, zonisamida, tiagabina, benzodiazepínico e clonazepam, têm sido utilizados episodicamente e em ensaios randomizados para várias condições de dor.⁵⁵ A evidência de sua eficácia é limitada e, em geral, tais agentes devem ser reservados a cuidados especializados e a tratamentos de terceira linha em pacientes que não respondem nem podem tolerar outros medicamentos.

A revisão sistemática de lamotrigina para dor aguda e crônica concluiu que esse fármaco não tem lugar no tratamento da dor, dadas outras terapias mais ineficazes.⁵⁶ Uma revisão sistemática de estudos de levetiracetam de 2014 não encontrou evidências que corroborem seu uso para dor neuropática,⁵⁷ consistente com uma forte recomendação contra o uso em uma revisão de 2015 da farmacoterapia para dor neuropática.⁴

Acompanhamento laboratorial para pacientes que recebem anticonvulsivos é discutido separadamente.

Outros medicamentos adjuvantes

Quando os regimes medicamentosos usuais não são eficazes, um certo grau de exploração e inovação pode ser necessário, incluindo a administração de outros medicamentos adjuvante para potencializar a analgesia. Para minimizar a polifarmácia, os ensaios *on-off-on* podem ajudar a determinar se os medicamentos são benéficos. Deverão ser descontinuados se não houver melhora.

Além dos laxantes, raramente se adicionam medicamentos para tratar efeitos colaterais associados a analgésicos e certamente não se recomenda a adição de estimulantes para superar a sedação.

• Agentes tópicos

Agentes tópicos apresentam várias vantagens potenciais em relação a fármacos sistêmicos, como aplicação no local doloroso da lesão, menores taxas iniciais de

absorção sistêmica e, portanto, menos efeitos sistêmicos e preferência do paciente. No entanto, concentrações sistêmicas significativas e efeitos colaterais sistêmicos são possíveis. Agentes tópicos podem ser oferecidos como terapia de primeira linha para condições de dor nociceptiva ou neuropática muito bem localizadas, embora sejam mais comumente prescritos como um adjunto à medicação sistêmica.

Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais transdérmicos

Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (FAINEs) tópicos, na forma de gel, *spray* ou creme, podem proporcionar alívio para dor musculoesquelética aguda⁵⁸ e ser benéficos a pacientes com osteoartrite articular única.⁵⁹ Faltam evidências da eficácia desses agentes para outras condições crônicas de dor. O risco de toxicidades gastrointestinal, renal e cardiovascular é muito menor com fármacos anti-inflamatórios tópicos em comparação com sua formulação oral pela redução da absorção sistêmica (5 a 17 vezes menos para diclofenaco tópico em comparação com oral).^{60,61} FAINEs tópicos podem ser melhor tolerados do que preparações orais, sendo erupções cutâneas leves o efeito colateral mais comumente relatado.

Lidocaína tópica

Lidocaína tópica é considerada terapia de segunda linha para algumas formas de dor neuropática.⁴ Para dor crônica, é usada na forma de adesivo ou emplastro. Dados que corroboram sua eficácia são limitados⁶² e melhores evidências sugerem que pode ser benéfica para neuralgia pós-herpética e, possivelmente, para neuropatia diabética dolorosa.

Um único adesivo de 5% de lidocaína contém 700 mg de lidocaína. Até três adesivos podem ser aplicados em uma única aplicação, em um período de 24 horas, por até 12 horas, deixando um período sem aplicação de pelo menos 12 horas. Quando utilizada de acordo com esse regime, absorção sistêmica de lidocaína é baixa (aproximadamente 3%),⁶³ mas a lidocaína tópica deve ser usada com cautela em pacientes com disfunção hepática, renal ou cardíaca.

Creme de capsaicina

O creme de capsaicina tem sido usado em pacientes com neuralgia pós-herpética, neuropatia do HIV, neuropatia diabética e com osteoartrite em uma ou algumas articulações.

Capsaicina é um alcaloide derivado da pimenta-malagueta. Acredita-se que a aplicação repetida elimine a substância P dos neurônios primários aferentes.⁶⁴ Está disponível sem prescrição médica na forma de creme (0,025% ou 0,1%) e como adesivo de alta concentração (8%, o que requer prescrição; nessa dose, requer pré-tratamento com lidocaína tópica ou injetável).

O creme de capsaicina deve ser aplicado três a quatro vezes por dia, em toda a área dolorosa, por até seis a oito semanas, antes que o alívio ideal da dor possa ser alcançado, enquanto o adesivo, administrado sob supervisão médica rigorosa, é aplicado uma única vez, por um período de 60 minutos. Os principais efeitos adversos da capsaicina são queimação, ardência e eritema no local da aplicação, causando intolerância em até um terço dos pacientes.

• *Cannabis* e canabinoides

O uso de *Cannabis* e canabinoides para dor crônica é controverso. Considerações em relação a *Cannabis* medicinal incluem:

- contraindica-se o uso de *Cannabis* em pacientes com transtorno de uso de *Cannabis* ou transtorno de uso de substâncias anteriores ou atuais;
- recomenda-se descontinuação de *Cannabis* usada como analgésico em situações em que não foram evidenciadas redução nem a melhora da dor na função e na qualidade da vida;
- alertam-se os pacientes sobre o impacto da *Cannabis* na operação de seguro de automóveis e outros equipamentos, especialmente em combinação com álcool;
- não se suspende rotineiramente a prescrição de outros medicamentos analgésicos prescritos, incluindo opioides, quando o paciente relata o uso de *Cannabis* medicinal ou recreativa, desde que seja um participante ativo em todos os outros aspectos recomendados do manejo da dor multimodal;
- não se monitora rotineiramente a presença de *Cannabis* na urina, uma vez que sua presença biológica dura semanas (quando usada episodicamente) ou meses (quando utilizada diariamente).

Revisões sistemáticas e metanálises de ensaios, incluindo múltiplas populações de pacientes e formulações de *Cannabis* e canabinoides, relataram resultados mistos sobre a eficácia na dor crônica.⁶⁵⁻⁷² Um relatório de 2017 da Academia Nacional de Ciências, Engenharia e Medicina encontrou evidências de redução significativa da dor crônica com o uso de *Cannabis* ou canabinoides.

Em uma metanálise de 2018 de 47 ensaios randomizados do uso de *Cannabis* para vários tipos de dor crônica, houve evidências moderadas de que reduziu a dor em 30%, no entanto taxas de eventos adversos foram elevadas.⁶⁵ Com base nas taxas de eventos, o número necessário para tratar o benefício foi de 24 (IC95%: 15 a 61) e o número necessário para prejudicar foi de 6 (IC95%: 5 a 8). Na maioria dos estudos, *Cannabis* foi usada como adjunta para outras terapias de dor.

Além de *Cannabis*, fármacos do tipo canabinoide estão amplamente e cada vez mais disponíveis comercialmente nos Estados Unidos. Um número crescen-

te de profissionais médicos está vivendo em estados que legalizaram a *Cannabis* medicinal, sendo provável que pacientes com dor crônica busquem aprovação ou recomendação específica para o uso de *Cannabis* ou canabidiol (CBD).

Efeitos adversos de curto prazo de *Cannabis* e dos canabinoides incluem tontura, boca seca, náusea, vômito, fadiga, sonolência, euforia, confusão, alucinação e perda de equilíbrio.⁶⁶ Efeitos adversos a longo prazo do uso de *Cannabis* medicinal não são conhecidos. Um estudo prospectivo de coorte acompanhou 431 pacientes com dor crônica durante um ano e comparou pacientes que usavam *Cannabis* medicinal com não usuários.⁷³ Não houve diferença quanto a eventos adversos graves entre os dois grupos. No entanto, o grupo de *Cannabis* medicinal apresentou maior taxa de eventos adversos respiratórios não graves.

• Toxina botulínica

A literatura limitada sugere que a injeção subcutânea de toxina botulínica tipo A (BTX-A), uma potente neurotoxina, pode reduzir a prescrição de opioides para analgesia a pacientes com neuralgia pós-herpética grave.⁷⁴

• Adjuvantes não recomendados

Relaxantes musculares

Deve-se evitar o uso de medicamentos denominados relaxantes musculares (por exemplo, metocarbamol, metaxalona, carisoprodol) em pacientes com dor crônica. Uma grande variedade de condições de dor pode ser acompanhada por músculos doloridos e, às vezes, espasmos. No entanto, não há evidências de que essas medicações relaxam diretamente os músculos. Relaxantes musculares apresentam diversas ações farmacológicas, mas nenhuma delas age diretamente no próprio músculo.⁷⁵

O alívio da dor e o do espasmo sem espasticidade estão provavelmente relacionados aos efeitos do sistema nervoso central, incluindo sedação, em vez de efeitos analgésicos. Quando a verdadeira espasticidade muscular está presente, fármacos antiespasticidade, como baclofeno ou tizanidina, podem aliviar a dor de contrações musculares tônicas persistentes.

Carisoprodol não deve mais ser utilizado em qualquer indicação, em razão da falta de eficácia comprovada, altas taxas de dependência física e risco de agitação e *delirium tremens* quando retirado abruptamente.

Ciclobenzaprina é um fármaco inicial alternativo a pacientes com sintomas leves a moderados de fibromialgia. É um tricíclico que se assemelha à amitriptilina, com mecanismo presumido não relacionado ao relaxamento muscular. Ciclobenzaprina foi aprovada pela FDA apenas para uso de curto prazo.

Tizanidina e ciclobenzaprina são melhor estudadas para dor lombar aguda, com evidência mínima de eficácia para dor crônica nas costas.⁷⁶

Relaxantes musculares apresentam propriedades anticolinérgicas, podendo também causar depressão do sistema nervoso central. Devem ser usados com cautela em pacientes mais velhos e quando combinados com outros medicamentos depressivos do sistema nervoso central ou antidepressivos.

Benzodiazepínicos

Evita-se o uso de benzodiazepínicos em pacientes com dor crônica, incluindo aqueles com ansiedade ou transtorno de estresse pós-traumático. Benzodiazepínicos não são ansiolíticos de primeira linha nem auxiliares da insônia e não há evidências de eficácia analgésica para dor crônica. As desvantagens incluem seu potencial de abuso e dependência e, o mais importante, a potencialização da depressão respiratória e o aumento da mortalidade por todas as causas com o uso de opioides concomitantes.

Em um estudo com 1.220 pacientes com dor não oncológica em uso de opioides de longo prazo, o uso simultâneo de benzodiazepínicos esteve associado a maior gravidade da dor, prescrição de doses mais altas de opioides, uso de substâncias e comorbidades de saúde mental mais comuns.⁷⁷

Opioides

• Considerações gerais

Com base em evidências convincentes de risco e ausência de fortes evidências de eficácia,^{78,79} opioides de longo prazo não devem ser usados rotineiramente para dor crônica. Se opioides forem necessários, devem ser utilizados na menor dose efetiva, com reavaliação contínua de riscos e benefícios.⁸⁰ Há preocupações semelhantes para crianças e adolescentes, embora as evidências relacionadas disponíveis sejam escassas e de baixa qualidade.⁸¹

Opioides só devem ser usados quando os benefícios superarem os riscos potenciais e geralmente quando outras terapias falharam em fornecer alívio adequado da dor e melhora na função. Opioides devem ser sempre combinados com terapia não farmacológica e muitas vezes não hormonal, sendo cuidadosamente monitorados para a avaliação de benefícios, riscos e tratamentos.

Terapia opioide crônica deve ser reservada a pacientes avaliados como de baixo risco para abuso de substâncias, que apresentam dor persistente, apesar de tratamentos medicamentosos e não medicamentos contínuos, nos quais não se obteve resposta com analgésicos não opioides nem com antidepressivos ou antiepilépticos, em que os benefícios potenciais superam os riscos. Para pacientes com

comorbidades com risco aumentado de depressão respiratória relacionada com opioides (por exemplo, apneia do sono ou outra insuficiência respiratória, renal significativa ou hepática), opioides devem ser evitados, se possível.

Se opioides forem indicados, formulações de IR devem ser usadas na dose mais baixa e eficaz, devendo-se coprescrever naloxona. Opioides de ER ou de LA devem ser reservados apenas àqueles pacientes antecipadamente informados de que provavelmente permanecerão em uso contínuo de opioides a longo prazo. O uso de opioides de ER/LA combinados com opioides IR para dor irruptiva deve ser limitado àqueles em uso de opioides ER/LA e que estejam recebendo procedimentos dolorosos intermitentes como parte de seus cuidados (por exemplo, dor relacionada a câncer).

O uso de opioides de IR para crises de dor é desencorajado a pacientes com opioides de ER/LA, uma vez que isso contribui para a escalada de doses, sendo mais bem gerenciado com intervenções não farmacológicas (por exemplo, TCC e outras estratégias mente-corpo discutidas anteriormente). Opioides usados em combinação com fármacos sedativos elevam o risco de depressão respiratória, por isso devem ser evitados.

Para pacientes que estão em terapia analgésica com opioide de longo prazo, considere reduzi-lo para uma dose menor ou o interromper totalmente se tal terapia não melhorou significativamente a dor nem a função, o aumento das doses não tem sido benéfico, os efeitos colaterais dos opioides reduziram a qualidade de vida ou a função ou se o equilíbrio do risco-benefício não foi claro. Essa abordagem é consistente com o Guia de saúde e serviços humanos dos Estados Unidos de 2018 para os médicos sobre redução apropriada da dosagem ou descontinuação de analgésicos opioides de longo prazo.⁸²

Embora todos os pacientes devam ser periodicamente considerados para a redução da dose de opioides, os benefícios dos opioides podem superar os riscos para pacientes selecionados com dor crônica não oncológica grave, apesar da adesão a terapias não medicamentosas e não opioides (incluindo o cumprimento de terapias modificadoras da doença primária).

Segundo a experiência dos autores, os exemplos incluem condições de dor nociceptiva persistente ou recorrentemente grave (por exemplo, artrite inflamatória, distúrbios inflamatórios do intestino, dor relacionada à doença falciforme) e dor neuropática inflamatória ou relacionada à lesão (por exemplo, distúrbios autoimunes desmielinizadores, lesão medular e, ocasionalmente, dor fantasma e síndrome da dor regional complexa).

• Tramadol

Tramadol é um opioide de mecanismo misto com fraca afinidade pelo receptor μ -opioide e também com recaptção de serotonina e norepinefrina. Como outros

opioides, pode ser usado como agente de segunda linha para pacientes com fibromialgia que não responderam à terapia inicial com outros agentes. A eficácia de tramadol para outros tipos de dor crônica, incluindo dor neuropática, não é clara.⁴

A combinação de tramadol com outros ISRSs pode elevar o risco de síndrome de serotonina/toxicidade de serotonina e convulsões.

• Tapentadol

Tapentadol também é um opioide de mecanismo misto com mais afinidade pelo receptor μ -opioide do que tramadol (embora mais fraco que os agonistas puros) e inibição de recaptação noradrenérgica. É o único opioide com indicação específica da FDA dos EUA para dor neuropática (formulário ER para neuropatia diabética dolorosa). No entanto, enquanto tapentadol pode estar associado a menos efeitos colaterais gastrointestinais do que opioides potentes em doses similarmente ineficazes, os autores reservam-no para uso de terceira linha. As diretrizes para o tratamento da dor neuropática não distinguem tapentadol de outros opioides com risco ou eficácia.

Como tramadol, a combinação de tapentadol com outros ISRSs pode elevar o risco de síndrome de serotonina/toxicidade da serotonina e as crises podem aumentar.

• Buprenorfina

A buprenorfina é um opioide frequentemente usado para farmacoterapia de manutenção para transtorno de uso de opioides, mas também pode ser prescrito para dor crônica. Pode conferir algumas vantagens de segurança quando prescrito para dor crônica, uma vez que produz menos dependência física e hiperalgesia induzida por opioides do que outros opioides e menos depressão respiratória do que outros opioides de LA.⁸³

No entanto, apresenta as mesmas preocupações de segurança de outros opioides. Depressão respiratória significativa pode ocorrer se for usado com outros benzodiazepínicos, álcool ou depressores respiratórios. Além disso, buprenorfina é um fármaco abusável.

Para indicações de dor crônica, encontra-se disponível como adesivo transdérmico ou filme bucal. Tais produtos estão disponíveis nos Estados Unidos, em formulações de baixa a moderada dosagem, inferiores às doses tipicamente utilizadas para transtorno de uso de opioides. Considera-se^{84,85} o uso *off-label* de doses mais altas para pacientes que estão tentando reduzir a terapia completa μ -opioide a longo prazo, mas são incapazes de fazê-lo. O uso de buprenorfina nesse cenário foi endossado pelo Guia de saúde e serviços humanos dos EUA.

Terapias de infusão

• Cetamina

A cetamina é um antagonista N-metil-D-aspartato (NMDA) usado principalmente como agente anestésico dissociativo. Tem sido usado há muito tempo em ambientes hospitalares e de emergência para fornecer analgesia em situações agudas de dor (queimaduras, fraturas e outros traumas, dor pós-operatória), mas, nos últimos anos, tem sido cada vez mais administrado como infusão intravenosa para síndrome da dor regional complexa (CRPS), dor neuropática e outros estados de dor crônica intratáveis. Embora não existam dados de alta qualidade para corroborar infusões de cetamina, dados disponíveis sugerem que infusões administradas por várias horas repetidas ao longo de vários dias podem ter o potencial de fornecer semanas a meses de alívio,⁸⁶⁻⁸⁸ com melhor evidência de eficácia em pacientes com CRPS.

A maioria dos estudos sobre eficácia da cetamina para dor crônica mede a intensidade da dor como resultado primário. A cetamina tem efeitos além da analgesia, sendo prescrita para depressão unipolar resistente a tratamento e ideação suicida. Assim, é possível que melhora do humor possa ser um fator importante, contribuindo para melhorar os escores de dor em pacientes que recebem cetamina para dor crônica.

Um estudo mais aprofundado é necessário antes de recomendar a infusão de cetamina para tipos específicos de dor crônica e para recomendar doses, medicamentos administrativos ou adjuvantes.

• Lidocaína

Lidocaína é o anestésico local mais usado para anestesia local ou regional e menos comumente para tratar arritmias ventriculares. A infusão de lidocaína intravenosa também é usada para analgésicos multimodais para dor perioperatória e tem sido usada para tratar neuropatia crônica. Em ambientes ambulatoriais, doses de 3 a 5 mg/kg administradas ao longo de 30 a 60 minutos podem aliviar a dor neuropática a curto prazo, com analgesia sustentada em alguns pacientes.^{89,90}

Resposta positiva à lidocaína intravenosa é, às vezes, vista como indicação para prosseguir com outros anestésicos locais (tipicamente exequitina) ou agentes de bloqueio de canais de sódio administrados oralmente. Doses ideais, regimes de administração e a seleção dos pacientes não foram determinados. A infusão de lidocaína deve ser reservada a pacientes que não responderam a outros tratamentos.

Resumos e recomendações

- Tratamento eficaz da dor requer analgesia multimodal com ênfase em modalidades não medicamentosas (por exemplo, autogestão, suporte à saúde comportamental e fisioterapia). Quando necessário, adicionam-se terapias farmacológicas multidirecionadas (Algoritmo 1).
- A escolha da terapia farmacológica depende do tipo de síndrome da dor crônica. Em particular, a dor neuropática deve ser distinguida da dor não nociceptiva, uma vez que os tratamentos diferem (Tabela 1) (veja Princípios gerais da seleção de fármacos).
- Para pacientes com dor nociceptiva, a escolha da terapia farmacológica depende, em parte, da localização da dor e também das comorbidades do paciente. AINEs orais ou tópicos são a terapia de primeira linha para muitas condições crônicas de dor nociceptiva. Se o tratamento usual é ineficaz para pacientes que se acredita terem dor predominantemente nociceptiva, pode-se presumir que tenham dor neuropática ou centralizada, devendo o tratamento ser alterado (Veja Terapia farmacológica para dor nociceptiva).
- Para a maioria dos pacientes com dor neuropática crônica, o tratamento inicial envolve antidepressivos (ou seja, ADTs, IRSNs ou antiepilépticos [gabapentina ou pregabalina]) com terapia tópica adjuntiva (por exemplo, lidocaína tópica, adesivo de capsaicina a 8%) quando a dor é localizada (Tabela 2) (veja Terapia farmacológica para dor neuropática).
- Opioides devem ser administrados em condições crônicas apenas a pacientes avaliados como de baixo risco para abuso de substâncias, que apresentam dor persistente, apesar do uso de analgésicos não opioides e antidepressivos ou antiepilépticos, e nos quais os benefícios potenciais superam os riscos. Opioides devem ser sempre combinados com terapias farmacológicas e muitas vezes não farmacológicas, sendo cuidadosamente monitorados para adesão ao benefício, ao risco e ao tratamento (veja Opioides).
- Medicamentos adjuvantes, incluindo lidocaína tópica ou capsaicina e canabinoides, podem ser benéficos a alguns pacientes. Evita-se o uso de relaxantes musculares (por exemplo, tizanidina, ciclobenzaprina, carisoprodol) e benzodiazepínicos em pacientes com dor crônica (veja Outros medicamentos adjuvantes).
- Infusão de cetamina e lidocaína são terapias emergentes com resultados mistos para dor crônica. Doses ideais, regimes terapêuticos e a eleição dos pacientes não foram determinados (veja Terapias de infusão).

Referências bibliográficas

1. Dale R, Stacey B. Multimodal treatment of chronic pain. *Med Clin North Am.* 2016; 100(1):55-64.
2. Enthoven WTM, Roelofs PD, Koes BW. NSAIDs for chronic low back pain. *JAMA.* 2017;317(22):2327-8.
3. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, et al. Opioids for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2018;320(23):2448-60.
4. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162-73.
5. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - An overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(11);CD010567.
6. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(4):532-45.
7. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain.* 2007;132(3):237-51.
8. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(8);CD006146.
9. Freynhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. *BMJ.* 2009;339:b3002.
10. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(7);CD008943.
11. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(3 suppl.):S3-14.
12. McCormack K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. *Pain.* 1994;59(1):9-43.
13. Verri WA Jr, Cunha TM, Parada CA, et al. Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: targets for analgesic drug development? *Pharmacol Ther.* 2006; 112(1):116-38.
14. Ennis ZN, Dideriksen D, Vaegter HB, et al. Acetaminophen for chronic pain: a systematic review on efficacy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;118(3):184-9.
15. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, et al. Overview review: comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. *Eur J Pain.* 2015;19(9):1213-23.
16. Smith HS. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician.* 2009;12(1):269-80.
17. Aminoshariae A, Khan A. Acetaminophen: old drug, new issues. *J Endod.* 2015; 41(5):588-93.
18. U. S. Food and Drug Administrative. Disponível em: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/informationbydrugclass/ucm239871.htm>. Acesso em: 6 Jun 2014.
19. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain: a Cochrane review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(12):1372-3.
20. Salerno SM, Browning R, Jackson JL. The effect of antidepressant treatment on chronic back pain: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2002;162(1):19-24.
21. Onghena P, Van Houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain.* 1992; 49(2):205-19.
22. Mease PJ, Dundon K, Sarzi-Puttini P. Pharmacotherapy of fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(2):285-97.
23. Stanos S, Brodsky M, Argoff C, et al. Rethinking chronic pain in a primary care setting. *Postgrad Med.* 2016;128(5):502-15.
24. Verdu B, Decosterd I, Buclin T, et al. Antidepressants for the treatment of chronic pain. *Drugs.* 2008;68(18):2611-32.
25. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(1):6-17.
26. Ninan I. Synaptic regulation of affective behaviors; role of BDNF. *Neuropharmacology.* 2014;76 Pt C(0):684-95.
27. Pilowsky I, Hallett EC, Bassett DL, et al. A controlled study of amitriptyline in the treatment of chronic pain. *Pain.* 1982;14(2):169-79.
28. Jaeschke R, Adachi J, Guyatt G, et al. Clinical usefulness of amitriptyline in fibromyalgia: the results of 23 N-of-1 randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 1991;18(3):447-51.
29. Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology.* 1987;37(4):589-96.
30. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain.* 2005;118(3):289-305.
31. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(11):2227-46.
32. Duloxetine (Cymbalta) for diabetic neuropathic pain. *Med Lett Drugs Ther.* 2005;47(1215-1216):67.
33. Duloxetine (Cymbalta) for fibromyalgia. *Med Lett Drugs Ther.* 2008;50(1291):57-8.
34. Duloxetine (Cymbalta) for chronic musculoskeletal pain. *Med Lett Drugs Ther.* 2011;53:33.
35. Aiyer R, Barkin RL, Bhatia A. Treatment of neuropathic pain with venlafaxine: a systematic review. *Pain Med.* 2017;18(10):1999-2012.
36. Dobecki DA, Schocket SM, Wallace MS. Update on pharmacotherapy guidelines for the treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2006;10(3):185-90.

37. Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, et al. An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. *Med Gen Med*. 2007;9(2):36.
38. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*. 2010;150(3):573-81.
39. Finnerup NB, Jensen TS. Clinical use of pregabalin in the management of central neuropathic pain. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3(6):885-91.
40. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD007938.
41. Chou R, Carson S, Chan BK. Gabapentin versus tricyclic antidepressants for diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia: discrepancies between direct and indirect meta-analyses of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med*. 2009; 24(2):178-88.
42. Derry S, Bell RF, Straube S, et al. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD007076.
43. Stahl SM, Porreca F, Taylor CP, et al. The diverse therapeutic actions of pregabalin: is a single mechanism responsible for several pharmacological activities? *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34(6):332-9.
44. Hayashida KI, Eisenach JC. Descending noradrenergic inhibition: an important mechanism of gabapentin analgesia in neuropathic pain. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1099:93-100.
45. Stacey BR, Barrett JA, Whalen E, et al. Pregabalin for postherpetic neuralgia: placebo-controlled trial of fixed and flexible dosing regimens on allodynia and time to onset of pain relief. *J Pain*. 2008;9(11):1006-17.
46. Cavalcante AN, Sprung J, Schroeder DR, et al. Multimodal analgesic therapy with gabapentin and its association with post operative respiratory depression. *Anesth Analg*. 2017;125(1):141-6.
47. Weingarten TN, Jacob AK, Njathi CW, et al. Multimodal analgesic protocol and postanesthesia respiratory depression during phase I recovery after total joint arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40(4):330-6.
48. Gomes T, Greaves S, van den Brink W, et al. Pregabalin and the risk for opioid-related death: a nested case-control study. *Ann Intern Med*. 2018;169(10):732-4.
49. Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, et al. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: a population-based nested case-control study. *PLoS Med*. 2017;14(10):e1002396.
50. Molero Y, Larsson H, D'Onofrio BM, et al. Associations between gabapentinoids and suicidal behaviour, unintentional overdoses, injuries, road traffic incidents, and violent crime: population based cohort study in Sweden. *BMJ*. 2019;365:l2147.
51. King MA. Pregabalin and gabapentin associated with depression and suicidal ideation. *BMJ*. 2018;363:k4979.
52. Mersfelder TL, Nichols WH. Gabapentin: abuse, dependence, and withdrawal. *Ann Pharmacother*. 2016;50(3):229-33.
53. Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR. Abuse and misuse of pregabalin and gabapentin. *Drugs*. 2017;77(4):403-26.
54. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(1):CD005451.
55. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007;47(2):170-80.
56. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(12):CD006044.
57. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Levetiracetam for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(7):CD010943.
58. Derry S, Moore RA, Gaskell H, et al. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(6):CD007402.
59. Haroutiunian S, Drennan DA, Lipman AG. Topical NSAID therapy for musculoskeletal pain. *Pain Med*. 2010;11(4):535-49.
60. Kienzler JL, Gold M, Nolleaux F. Systemic bioavailability of topical diclofenac sodium gel 1% versus oral diclofenac sodium in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(1):50-61.
61. Roth SH, Fuller P. Diclofenac topical solution compared with oral diclofenac: a pooled safety analysis. *J Pain Res*. 2011;4:159-67.
62. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(7):CD010958.
63. Campbell BJ, Rowbotham M, Davies PS, et al. Systemic absorption of topical lidocaine in normal volunteers, patients with post-herpetic neuralgia, and patients with acute herpes zoster. *J Pharm Sci*. 2002;91(5):1343-50.
64. Lee SS, Sohn YW, Yoo ES, et al. Neurotoxicity and long lasting analgesia induced by capsaicinoids. *J Toxicol Sci*. 1991;16(suppl. 1):3-20.
65. Stockings E, Campbell G, Hall WD, et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain*. 2018;159(10):1932-54.

66. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(24):2456-73.
67. Hill KP. Medical marijuana for treatment of chronic pain and other medical and psychiatric problems: a clinical review. *JAMA*. 2015;313(24):2474-83.
68. Andrae MH, Carter GM, Shaparin N, et al. Inhaled Cannabis for chronic neuropathic pain: a meta-analysis of individual patient data. *J Pain*. 2015;16(12):1221-32.
69. Department of Health. Disponível em: <http://www.health.state.mn.us/topics/cannabis/intractable/medicalcannabisreport.pdf>. Acesso em: 7 jul 2022.
70. Nugent SM, Morasco BJ, O'Neil ME, et al. The effects of Cannabis among adults with chronic pain and an overview of general harms: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2017;167(5):319-31.
71. Meng H, Johnston B, Englesakis M, et al. Selective cannabinoids for chronic neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2017; 125(5):1638-52.
72. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, et al. The health effects of Cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. In: *The National Academies Collection: reports funded by National Institutes of Health*. Washington (D. C.): National Academies Press, 2017.
73. Ware MA, Wang T, Shapiro S, et al. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J Pain*. 2015;16(12):1233-42.
74. Xiao L, Mackey S, Hui H, et al. Subcutaneous injection of botulinum toxin a is beneficial in postherpetic neuralgia. *Pain Med*. 2010;11(12):1827-33.
75. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2004;28(2):140-75.
76. Shaheed CA, Maher CG, Williams KA, et al. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2017;21(2):228-37.
77. Nielsen S, Lintzeris N, Bruno R, et al. Benzodiazepine use among chronic pain patients prescribed opioids: associations with pain, physical and mental health, and health service utilization. *Pain Med*. 2015;16(2):356-66.
78. Chou R, Turner JA, Devine EB, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med*. 2015;162(4):276-86.
79. Chou R, Hartung D, Turner J, et al. Opioid Treatments for chronic pain. Comparative Effectiveness Review, n. 229. Agency for Healthcare Research and Quality, 2020.
80. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain – United States, 2016. *JAMA*. 2016;315(15):1624-45.
81. Cooper TE, Fisher E, Gray AL, et al. Opioids for chronic non-cancer pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7(7):CD012538.
82. U. S. Department of Health and Human Services Working Group on Patient-Centered or Discontinuation of Long-term Opioid Analgesics. HHS guide for clinicians on the appropriate dosage reduction or discontinuation of long-term opioid analgesics. U.S. Department of Health and Human Services, 2019.
83. Gudín J, Fudín J. A narrative pharmacological review of buprenorphine: a unique opioid for the treatment of chronic pain. *Pain Ther*. 2020;9(1):41-54.
84. Sturgeon JA, Sullivan MD, Parker-Shames S, et al. Outcomes in long-term opioid tapering and buprenorphine transition: a retrospective clinical data analysis. *Pain Med*. 2020;21(12):3635-44.
85. Fishman MA, Kim PS. Buprenorphine for chronic pain: a systemic review. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(12):83.
86. Orhurhu V, Orhurhu MS, Bhatia A, et al. Ketamine infusions for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2019;129(1):241-54.
87. Xu J, Herndon C, Anderson S, et al. Intravenous ketamine infusion for complex regional pain syndrome: survey, consensus, and a reference protocol. *Pain Med*. 2019;20(2):323-34.
88. Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, et al. Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for chronic pain from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43(5):521-46.
89. Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, et al. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):CD003345.
90. Iacob E, Hagn EE, Sindt J, et al. Tertiary care clinical experience with intravenous lidocaine infusions for the treatment of chronic pain. *Pain Med*. 2018; 19(6):1245-53.

Capítulo 4

Analgésicos não opioides e anti-inflamatórios não esteroidais

Aline Cristina Gonçalves

A dor crônica é uma das razões mais comuns para os pacientes procurarem atendimento médico. Resulta de fatores biológicos, psicológicos e sociais combinados e, na maioria das vezes, requer abordagem multifatorial para seu manejo.

Além das terapias não farmacológicas, muitos pacientes necessitam de medicamentos para controlar a dor. Porém, apesar da numerosa disponibilidade de analgésicos, a qualidade geral do tratamento da dor para muitos pacientes com dor aguda ou crônica permanece subotimizada.

Alguns fatores podem afetar a escolha do fármaco na abordagem medicamentosa da dor, como estado de saúde do paciente, efeitos adversos, eliminação da substância e interações medicamentosas. Este capítulo discutirá uma abordagem para o manejo farmacológico com base em analgésicos não opioides.

Dipirona

Dipirona ou metamizol é um composto não opioide com potentes efeitos analgésico, antipirético e antiespasmódico usado desde 1922 na América Latina e em alguns países da Europa. É amplamente empregado como analgésico de potência inquestionável nos países onde sua utilização é permitida, porém ainda são necessários estudos amplos e bem delineados que forneçam melhores evidências para corroborar sua utilização no tratamento de dores agudas e crônicas. Entretanto, é incontestável a experiência clínica que aponta a real eficácia da dipirona como componente de analgesia multimodal nos países nos quais é registrada. A limitação ao uso reside, portanto, muito mais no debate acerca do risco de agranulocitose, como será discutido a seguir, do que propriamente no questionamento da eficácia analgésica do fármaco.

Em um estudo, verificou-se que a combinação de paracetamol/metamizol e a de paracetamol/ibuprofeno são igualmente eficazes no tratamento de dor aguda pós-operatória domiciliar após cirurgia ambulatorial (hemorroidectomia, artros-

copia de ombro ou joelho e herniorrafia inguinal) com nível de satisfação comparável do paciente. Portanto, trata-se de excelentes alternativas a pacientes com contraindicações a anti-inflamatórios não hormonais (AINHs).¹

Faltam evidências para apoiar a alegação de que dipirona é equivalente ou até mesmo superior a AINHs na dor pediátrica. Embora o risco absoluto de agranulocitose induzida por dipirona em crianças, com base na literatura atual, não possa ser determinado, relatos de casos sugerem que esse risco é baixo, mas não desprezível. Tendo em vista a falta de evidências que sustentem a alegação de que dipirona é superior a paracetamol ou AINHs, o uso de dipirona para analgesia pediátrica não pode ser recomendado nem deve ser incentivado até que estudos randomizados controlados e adequadamente projetados e estudos de farmacovigilância tenham sido realizados.²

• Farmacocinética

A dipirona é um pró-fármaco. Após administração oral, sofre hidrólise não enzimática no trato gastrointestinal, resultando no metabólito 4-metilaminoantipirina (MAA), que é rápida e quase totalmente absorvido, atingindo pico plasmático em torno de duas horas.

A dipirona é um fármaco presente em mais de cem produtos farmacêuticos comercializados no Brasil, cujos efeitos analgésicos se correlacionam diretamente com concentrações plasmáticas de MAA.

• Efeitos adversos

Agranulocitose aguda, uma reação potencialmente fatal, foi descoberta no início da década de 1930, mas apenas na década de 1980 essa reação adversa foi investigada sistematicamente. É definida como a diminuição na contagem periférica de neutrófilos para valor inferior a $0,5 \times 10^9$ células/L, em alguns casos acompanhada de infecções intercorrentes graves.

É uma reação com base imunológica reversível após a suspensão do agente causal. Em uma época pré-antibiótico, a mortalidade ficava em torno de 70%, caindo para níveis próximos de zero após a introdução de antibióticos. Agranulocitose induzida por fármacos é rara, imprevisível e independente da dose. Possivelmente se deve à estrutura química da dipirona semelhante à da amidopirina.

Após os resultados dessa investigação, metamizol foi reclassificado de um medicamento sem prescrição médica para um medicamento dispensado apenas com prescrição na Alemanha, em 1987. Além disso, indicações de uso foram restritas a dores pós-traumática e pós-cirúrgica aguda, dor no câncer, tratamento de outra dor grave se outras medidas não forem indicadas e tratamento de febre alta se outras medidas falharem.³

Além disso, metamizol foi retirado do mercado em algumas ocasiões, por exemplo, em 1977, nos EUA, tendo sido recentemente banido na Índia. No entanto, ainda se encontra disponível para prescrição ou mesmo sobre o balcão em muitas partes do mundo, como no Brasil (Figura 1).

Embora essas restrições tenham levado a um declínio inicial nas prescrições, este foi seguido pelo aumento contínuo e acentuado no uso de 11 milhões de doses diárias, em 1990, para 142 milhões, em 2012. À medida que o número de prescrições aumentou, o número de relatos espontâneos de agranulocitose associada a metamizol se elevou de cerca de dez por ano, em 1990, para mais de 50, em 2011 e 2012, tendo incluído três a sete desfechos fatais por ano.

Agranulocitose parece ser uma reação adversa muito rara de metamizol, com taxa de incidência estimada de 0,4 a 0,8 caso por milhão de habitantes por ano. Ocorre taxa de incidência de 0,96 (IC95%) caso por milhão por ano. No entanto, dado o aumento do número de prescrições, o número de casos notificados gera motivo de preocupação.⁴

Uma revisão sistemática publicada em 2016 na Alemanha foi inconclusiva em relação à segurança de metamizol, tendo relatado uma série de limitações com necessidade de futuros estudos epidemiológicos para quantificar melhor os riscos potenciais associados a esse fármaco em comparação com outros analgésicos não narcóticos, como o cuidado com exposições (uso de medicamentos não prescritos e prescritos), desfechos, avaliação do impacto de diferentes padrões de uso (duração da terapia, dose, terapia prévia) e determinação de grupos de pacientes que possam estar sob mais risco de eventos adversos (EAs).⁵

Em uma metanálise de ensaios controlados e randomizados (79 ensaios que incluíram quase 4 mil pacientes) que compararam a segurança de metamizol a placebo e outros analgésicos, não houve diferenças em EAs entre metamizol e placebo, paracetamol, aspirina nem AINHS e menos EAs em comparação com opioides. Esses ensaios com uso de metamizol de curto prazo (menos de duas semanas) relataram poucos EAs graves e nenhum caso de agranulocitose. A generalização desses resultados é limitada pelas características metodológicas dos estudos, que não avaliaram consistentemente EAs e tiveram períodos muito curtos de seguimento.⁶

Em 2019, um estudo baseado em sinistros na Alemanha foi realizado para estimar o risco de agranulocitose e neutropenia induzida por metamizol. De acordo com essa análise, o risco foi de 1:1.602 (IC95%: 1:1.926 a 1:1.371). No entanto, pelas limitações do estudo, é provável que o resultado superestime o risco real. Além disso, tais dados não apresentam informações sobre a duração do tratamento, bem como o intervalo de tempo até o início da agranulocitose após exposição ao metamizol.⁷

Em relação a outros possíveis efeitos adversos, perfil favorável de seguranças gastrointestinal e cardiovascular de metamizol em comparação com fármacos anti-inflamatórios não esteroidais tem sido observado. Verificou-se, no entanto, a ocorrência de hipotensão arterial após injeção rápida.

• Posologia

Dipirona está disponível na forma de xarope, gotas, supositórios ou comprimidos. Em geral, as doses podem ser administradas de oito em oito horas ou de seis em seis horas, sendo calculadas com base no peso corporal. Para adultos e adolescentes acima de 15 anos, a dose individual varia de 500 mg a 1.000 mg, sendo a dose máxima diária de 4.000 mg (1.000 mg, quatro vezes ao dia). Dipirona também pode ser administrada na forma intravenosa, mas essa via é habitualmente restrita à administração hospitalar.

• Considerações finais

Com base em uma revisão da literatura e pesquisa de farmacovigilância com base no efeito adverso feita pela Organização Mundial da Saúde (OMS), concluiu-se que metamizol pode ser uma alternativa eficaz e segura quando comparado com AINHS. O que é perturbador é que pouco se sabe sobre um fármaco tão massivamente usado.

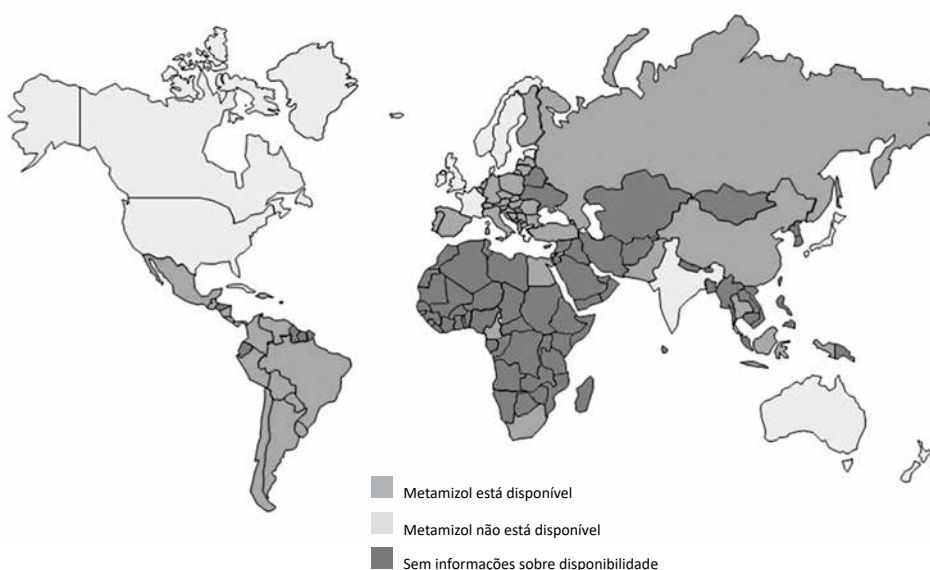


Figura 1. O mapa-múndi mostra os países em que metamizol (dipirona) está disponível no mercado.

Acetaminofeno

Embora comumente utilizado, a evidência de eficácia de acetaminofeno para dor crônica é muito limitada. Na melhor das hipóteses, há um subconjunto de pacientes que recebe analgesia significativa sustentada. Seu mecanismo analgésico é incerto. Não apresenta efeito anti-inflamatório periférico, mas, às vezes, é categorizado como um AINH, uma vez que evidências sugerem efeito predominante na síntese de prostaglandina no sistema nervoso central (SNC). Apesar das evidências esparsas, acetaminofeno fornece analgesia para alguns pacientes. Assim, é razoável considerá-lo um adjunto para dor musculoesquelética leve a moderada ou episódios de dor aguda ou crônica em pacientes que relatam benefícios com seu uso.

A combinação de acetaminofeno com um AINH não foi avaliada para dor crônica, embora essa combinação seja comumente usada para dor aguda.

Evidências que sustentam o benefício de acetaminofeno em combinação com um opioide fraco (como no passo 2 da escada analgésica da OMS – em pacientes com dor moderada a grave) ou em pacientes com dor intensa em conjunto com altas doses de um opioide forte são surpreendentemente limitadas.

No entanto, uma revisão Cochrane de 2017 de três ensaios randomizados e duplo-cegos comparando acetaminofeno sozinho com placebo, ou acetaminofeno em combinação com um opioide comparado com a mesma dose do opioide sozinho por pelo menos cinco dias de duração, concluiu que o risco de viés era alto em todos esses estudos e não havia evidências de alta qualidade para corroborar nem refutar o uso de acetaminofeno em pacientes com qualquer gravidade de dor de câncer.

Por outro lado, uma metanálise de 2019 de tratamento para dor crônica no câncer concluiu que as classes de medicamentos de primeira linha com eficácia global incluíam analgésicos não opioides, como acetaminofeno, bem como AINHS e opioides.

Os mecanismos analgésicos subjacentes ao benefício do acetaminofeno são mal compreendidos, mas podem envolver a inibição da formação de prostaglandina no SNC e outros mecanismos. Em contraste com AINHS, acetaminofeno não atua como um anti-inflamatório, pelo menos quando os níveis de peroxidase são altos (por exemplo, com danos teciduais e/ou inflamação em locais periféricos).

• Posologia

Acetaminofeno intravenoso (IV) pode ser usado em pacientes nos quais a administração oral ou retal não é uma opção, sendo mais comumente administrado em ambiente perioperatório. Apresenta início de efeito mais rápido e previsível

(cinco a dez minutos) e tempo de concentração máxima (15 minutos) na maioria dos pacientes em comparação com administração retal ou oral (início de 10 a mais de 60 minutos). A dose usual de acetaminofeno intravenoso para pacientes com mais de 50 kg é de 650 mg, a cada quatro horas, ou 1.000 mg, a cada seis horas, não excedendo 4 g/dia.

Dose reduzida de acetaminofeno deve ser usada em adultos com baixo peso (peso corporal de 33 a 50 kg) e em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada, alcoolismo crônico, desnutrição ou desidratação. Pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina ≤ 30 mL/min) podem receber a dose usual, mas não mais frequentemente do que uma vez a cada seis horas.

• Hepatotoxicidade

O perfil de segurança de acetaminofeno é extremamente bom, mas há uma janela terapêutica relativamente estreita, e a toxicidade principal, lesão hepática, é uma preocupação séria e pode ser fatal. Em geral, hepatotoxicidade induzida por acetaminofeno se associa a doses superiores a 4 g/dia. Embora haja raros relatos de hepatotoxicidade com o uso de 4 g/dia, doses até esse limite são bem toleradas.

Outros fatores de risco para hepatotoxicidade de acetaminofeno incluem idade mais avançada, mau estado nutricional, jejum/anorexia e uso simultâneo de fármacos que interagem com o metabolismo de acetaminofeno (por exemplo, erva-de-são-joão e fenobarbital).

Notavelmente, acetaminofeno é amplamente utilizado como medicamento para dor e febre, sendo muitas vezes combinado com outros ingredientes. Os consumidores podem não saber que muitos desses produtos contêm acetaminofeno, facilitando acidentalmente a ingestão excessiva desse medicamento. Sendo assim, para diminuir o risco de danos hepáticos graves, prestadores de cuidados de saúde só devem prescrever produtos combinados que contenham 325 mg ou menos de acetaminofeno por unidade de dose.

Pacientes que ingerem produtos combinados de fármacos que contêm acetaminofeno devem ser educados para limitar o consumo de álcool enquanto tomam acetaminofeno e evitar *overdose* não intencional por meio da ingestão de combinações de medicações sem prescrição que contenham acetaminofeno. Embasados em consenso para o gerenciamento da dor do câncer adulto, alguns especialistas recomendam dose máxima inferior a 3 g/dia em adultos com função hepática normal, particularmente quando usada para dor por longas durações (por exemplo, mais de sete dias).

O uso intenso de álcool, desnutrição, jejum, baixo peso corporal, idade avançada, doença febril, doença hepática selecionada e uso de fármacos que interagem

com o metabolismo de acetaminofeno podem elevar o risco de hepatotoxicidade. Nesses casos, deve-se considerar dose diária total menor (por exemplo, 2 g/dia) ou mesmo evitar seu uso.

Suprimento com grupos sulfidrílicos é extremamente útil quando surgem os primeiros sinais de intoxicação hepática. Para esse propósito, utiliza-se acetilcisteína.

Anti-inflamatórios não hormonais

• Papel da inflamação

O processo inflamatório constitui uma resposta orgânica à lesão tissular comandada pelo sistema imunológico a partir de eventos relacionados às imunidades celular e humoral. O ponto central do processo é a produção, por células ativadas, de mediadores, como prostaglandinas, tromboxanos, histamina, bradicinina, fator de necrose tumoral, interleucinas, entre outros. Esses mediadores vão promover lesão e morte celulares, ativar enzimas e a síntese de proteínas, aumentar a permeabilidade capilar, realizar quimiotaxia e propiciar sensibilização nociceptiva periférica. Cirurgias, queimaduras, grandes traumas e sepse são eventos associados à resposta inflamatória, que, por sua vez, é essencial para a reconstituição do tecido lesado.

Fármacos anti-inflamatórios atuam por meio de mecanismos diversos em pontos específicos da cascata inflamatória. Dessa forma, reduzem a sensibilidade para estimulação subliminar do neurônio nociceptiva, resultando em diminuição de hiperalgesia e alodinia.

Assim, AINHS, denominados dessa maneira para diferenciá-los dos esteroidais, que também possuem atividade anti-inflamatória, constituem um grupo de fármacos de utilidade inquestionável no tratamento de dores de origem inflamatória. Entretanto, limitações decorrentes principalmente dos efeitos adversos pela utilização crônica têm sido uma barreira.

• Fármacos anti-inflamatórios

Tanto AINHS não seletivos quanto inibidores mais seletivos de ciclo-oxigenase 2 (COX-2) são indicados principalmente para dor leve a moderada, particularmente de origem musculoesquelética, embora uma série de compostos mais novos carregue indicação para dor grave. AINHS podem ser úteis para dor crônica que persiste em razão de mecanismos inflamatórios subjacentes (por exemplo, artrite).

O principal efeito dos AINHS é inibir a COX, que é uma enzima que catalisa o metabolismo do ácido araquidônico em prostaglandinas, as quais desempenham papel significativo na inflamação e em certas condições de dor. O efeito

analgésico dos AINHs deriva tanto de sua ação periférica sobre a COX como de um efeito sobre o SNC, pelo menos em certos estados de dor. A inflamação sensibiliza nociceptores periféricos, o que pode criar um meio hipernociceptivo, aumentando a sinalização nociceptiva ascendente. A simples inibição da síntese de prostaglandinas causa marcante diminuição dos sinais e dos sintomas do processo inflamatório. Desse modo, AINHs são capazes de inibir com eficácia a formação de edema, vasodilatação, eritema e dor associados ao processo inflamatório.

AINHs são sinérgicos com opioides, produzindo um efeito modesto de poupar doses na dor pós-operatória, embora não sejam estudados nos casos de dor crônica.

Existem dois tipos principais de COX: uma forma constitutiva (COX-1), que é ativa em tecidos que requerem prostaglandinas para função fisiológica, e uma forma induzível (COX-2), que é produzida no cenário da inflamação (Figura 2).

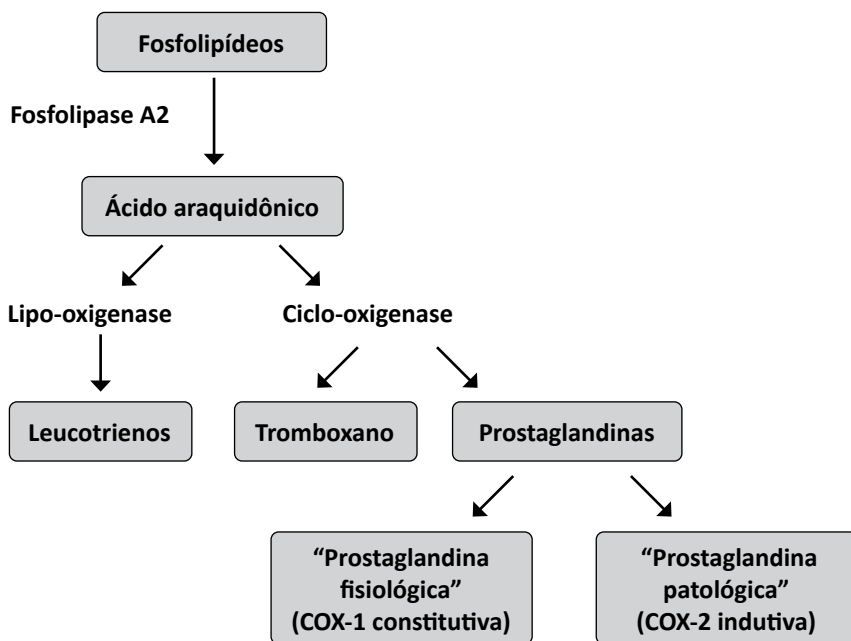


Figura 2. Mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não hormonais.

Cada um dos AINHs inibe tanto COX-1 quanto COX-2, mas com variação seletiva para as duas isoformas. Fármacos relativamente mais seletivos para COX-2 têm propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, mas são relativamente menos propensos a produzir efeitos colaterais relacionados à inibição de COX-1, como toxicidade gastrointestinal.

Uma série de medicamentos foi especificamente desenvolvida como inibidores seletivos da COX-2, a fim de reduzir efeitos adversos. Estudos confirmaram que tais fármacos seletivos COX-2 apresentaram menos taxas de efeitos colaterais gastrointestinais, ulceração e sangramento, desde que terapia de aspirina de baixa dose não fosse administrada simultaneamente.

Toxicidade cardiovascular tem sido identificada em pacientes tratados com qualquer um dos AINHs e tanto pesquisas epidemiológicas quanto outras pesquisas sugerem que o efeito pró-trombótico que presumivelmente causa essa toxicidade é produzido pela inibição relativamente excessiva da enzima COX-2. Principalmente como resultado dessas preocupações, dois AINHs seletivos COX-2 foram retirados do mercado nos Estados Unidos.

Pesquisas subsequentes confirmaram que há grande variação específica de medicamentos quanto ao risco de toxicidade cardiovascular entre medicamentos seletivos COX-2 e inibidores COX-1/COX-2 não seletivos. Celecoxibe, atualmente o único AINH disponível rotulado como inibidor seletivo de COX-2 nos Estados Unidos, parece apresentar menos risco em relação a outros medicamentos nessa classe, assim como alguns fármacos não seletivos, como naproxeno e ibuprofeno.

• Classificação

AINHs são quimicamente distintos, apesar de a maioria consistir em ácidos orgânicos. Tais fármacos foram classificados em grupos químicos, contendo alguns compostos-chave em cada classe (Tabela 1).

Tabela 1. Classificação química dos AINHs⁸

Inibidores não seletivos da COX	Derivados do ácido salicílico (salicilatos)	Ácido acetilsalicílico (aspirina), salicilato de sódio, salicilato de metila, diflunisal, flunfenisal, sulfassalazina, olsalazina
	Derivados pirazolônicos	Antipirina, aminopirina, dipirona, fenilbutazona, apazona, sulfimpirazona
	Derivados de para-aminofenol	Acetaminofeno (paracetamol)
	Derivados de ácido indolacético e ácido indenoacético	Indometacina, sulindaco
	Derivados do ácido N-fenilantranílico (fenamatos)	Ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico, ácido flufenâmico, ácido tolfenâmico, ácido etofenâmico

Inibidores não seletivos da COX	Derivados do ácido heteroarilacético	Tolmetino, cetoralaco, etodalaco
	Derivados do ácido fenilacético	Diclofenaco de sódio
	Derivados do ácido arilpropionico	Ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, fenoprofeno, oxaprozino, indoprofeno, ácido tiaprofênico
	Derivado do ácido enólico (Oxicam®)	Piroxicam, meloxicam, tenoxicam, sudoxicam, isoxicam, ampiroxicam, droxicam, lornoxicam, cinoxicam
	Alcanonas	Nabumetona, proquazona
	Derivados do ácido carbâmico	Flupirtina
Inibidores seletivos da COX-2	Derivado da fenoximetanossulfanilida	Nimesulida
	Derivado do ácido indolacético	Etodalaco
	Derivado de furanona diaril substituído	Rofecoxibe
	Derivado de pirazol diaril substituído	Celecoxibe
	Outros coxibes	Valdecoxibe, etoricoxibe

Aspirina

Foi introduzida na terapêutica pela Bayer, em 1899. Originalmente, foi utilizada como analgésico, antipirético e anti-inflamatório, mas, atualmente, é prescrita como antiplaquetário. Aspirina, ou ácido acetilsalicílico (AAS), é o AINH padrão com o qual são comparados outros agentes anti-inflamatórios. Sua inibição é não seletiva para ambas as isoformas da COX, um achado importante, pois a aspirina inibe irreversivelmente a COX-1 presente nas plaquetas e é responsável pela síntese de TXA₂, mediador capaz de promover agregação plaquetária. Esse é o primeiro passo para a formação do tampão plaquetário, importante para a hemostasia.

A combinação de inibição irreversível com a incapacidade de a plaqueta gerar nova enzima faz a potência antiagregante plaquetária da aspirina ser bem superior à de outros AINHs, inclusive em baixas doses.

Frequentemente, aspirina é empregada para aliviar dor fraca a moderada de várias origens. No entanto, é ineficaz contra dor visceral intensa. Quase sempre é utilizada associada a outros analgésicos fracos e pode ser adquirida sem prescrição médica. Seu uso isolado é substituído pelo ibuprofeno, que também é

adquirido sem prescrição médica, porém é mais seguro. Aspirina também é um antipirético eficaz e comumente está presente na composição de antigripais. É contraindicada a crianças e adolescentes com doença viral, pois associa-se ao surgimento da síndrome de Reye. Também é contraindicada quando o quadro viral altera a função e o número de plaquetas.

Na dose habitual, seus principais efeitos adversos são anormalidades gástricas (intolerância) e úlceras pépticas e duodenais. Pode causar sangramento e gastrite erosiva. Doses mais elevadas dessa substância podem causar “salicilismo”, síndrome que se manifesta com zumbidos, vômitos, diminuição da audição e vertigens. Já doses maiores podem provocar acidose e depressão do centro respiratório.

Frequentemente, aspirina é associada ao surgimento de reações de hipersensibilidade, como urticária e angioedema. Também pode precipitar crise asmática. Por isso, deve ser evitada em indivíduos com essa condição.

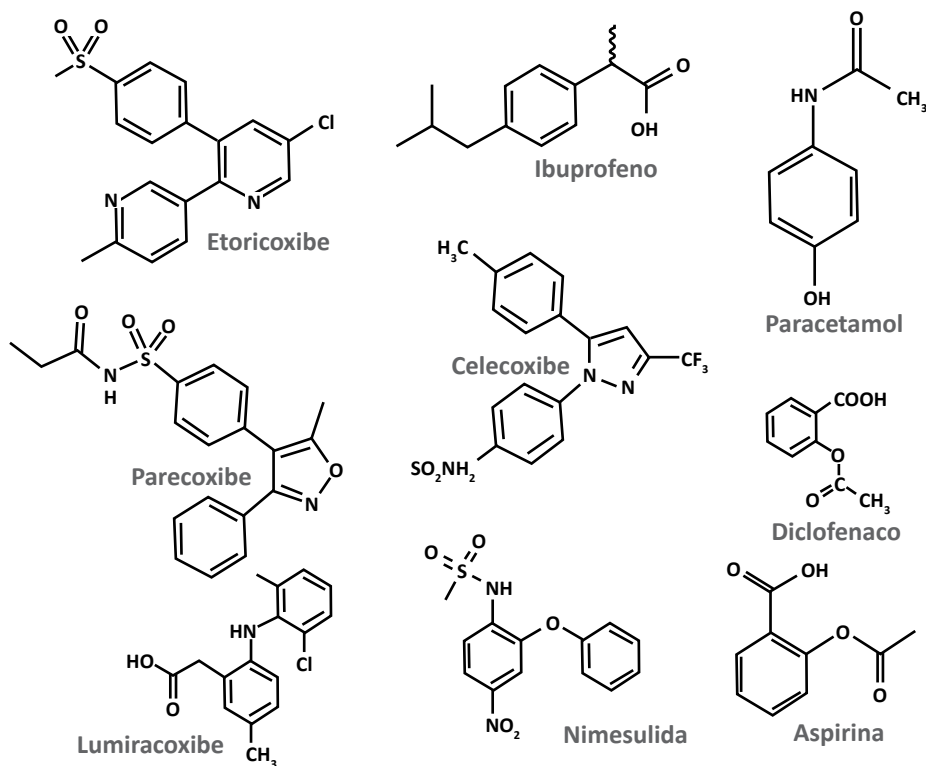


Figura 3. Estruturas químicas de alguns AINHs e coxibes. Como se percebe, coxibes contêm grupamentos laterais mais complexos do que os dos AINHs clássicos.

Diclofenaco

Diclofenaco é derivado do ácido fenilacético e um potente inibidor não seletivo das isoformas da COX-1 e da COX-2. Apresenta excelentes propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas. Após sua absorção, é amplamente distribuído no organismo e acumula-se no tecido sinovial, o que oferece ação mais acentuada nas osteoartropatias e nas lesões musculoesqueléticas.

É indicado durante períodos curtos para casos de processos inflamatórios pós-traumáticos e pós-operatórios, de reumatismo extra-articular, de infecções dolorosas e inflamatórias da faringe, do ouvido, do nariz e dos órgãos ginecológicos, além de dismenorreia primária. Encontra-se disponível na forma de sais de diclofenaco sódico e potássico, para usos oral e intramuscular, bem como na forma de diclofenaco dietilamônio, usado, de modo tópico, para tratar afecções dermatológicas e contusões. Associações de diclofenaco com relaxantes musculares também estão disponíveis para alívio das mialgias.

Efeitos adversos mais comuns com o uso de diclofenaco incluem transtornos gastrointestinais, que podem apresentar-se como discreto desconforto, sangramento oculto ou ulceração gástrica. A administração concomitante com inibidores da bomba de prótons ou anti-histamínicos H₂ diminui a incidência desses efeitos adversos. Diclofenaco parece elevar o risco das complicações cardiovasculares. Entretanto, esse fato ainda não foi comprovado por estudos específicos.

Ibuprofeno

Ibuprofeno é um derivado do ácido fenilpropionico que, em doses baixas, apresenta mais atividades analgésica e antipirética do que anti-inflamatória. Inibe reversivelmente a COX.

É indicado para tratar processos inflamatórios e dolorosos agudos e crônicos de tecidos moles, como osteoartrite, artrite reumatoide e dismenorreia. É também bastante utilizado em pediatria. Seu uso concomitante com aspirina pode diminuir efeito anti-inflamatório total e o uso com paracetamol eleva o risco de toxicidade renal. Ibuprofeno é considerado o AINH convencional mais seguro pelo sistema de relato espontâneo de reações medicamentosas adversas no Reino Unido.

Nimesulida

É um AINH com boas atividades anti-inflamatória, analgésica e antipirética. Adicionalmente, exerce atividades farmacológica e terapêutica única, que incluem baixas toxicidades gastrointestinal e renal, além de poder ser administrado em doentes que tiveram problemas respiratórios com outros AINHS. O início de sua ação analgésica é comparativamente mais rápido.

Parece ter seletividade preferencial por COX-2 e reduz a liberação e a produção de citocinas, a liberação de histamina e de enzimas que degradam a cartilagem e inibe a liberação de ânions superóxidos e outras substâncias tóxicas por neutrófilos. Atualmente, nimesulida é utilizada em adultos e crianças para o tratamento de lesões musculoesqueléticas e de infecções dolorosas e inflamatórias de faringe, ouvido e nariz e no pós-operatório.

Meloxicam

Meloxicam é derivado do ácido enolacético. Apresenta mecanismo de ação semelhante ao de outros AINHS, sendo relativamente mais seletivo para COX-2. Seu uso é bastante popular na Europa e em muitos outros países no tratamento de doenças reumáticas e osteoartrite.

Coxibes

Coxibes é o termo usado para descrever o conjunto de agentes AINHS que exercem inibição altamente seletiva para COX-2. A presença de valina na posição 523, em vez de isoleucina, resulta em bolso lateral volumoso e faz COX-2 ser seletivamente inibida por fármacos com grupos laterais volumosos como os coxibes. Esse mesmo grupamento volumoso que, na maioria dos coxibes, constitui-se em um grupo sulfidril, não permite que esses fármacos inibam COX-1 (Figura 3).

O interesse pelo desenvolvimento de fármacos com essas características impulsionou o mercado farmacêutico a buscar novos medicamentos seletivos para inibir COX-2, na expectativa de que apresentariam ação mais anti-inflamatória associada a menos efeitos colaterais. Contudo, os dados resultantes das pesquisas clínicas e experimentais cresceram no que diz respeito à sua potência anti-inflamatória e aos efeitos adversos.

Atualmente, aceita-se que a potência anti-inflamatória desse grupo de fármacos não é superior à dos AINHS convencionais e que os efeitos adversos são tão marcantes e perigosos quanto os destes últimos. Relatos de dados clínicos resultaram na retirada de rofecoxibe (Vioxx®) do mercado mundial por causa da constatação do surgimento de efeitos adversos cardiovasculares que colocavam em risco a vida de pacientes que o utilizavam a longo prazo. A bula de outros coxibes, como celecoxibe, parecoxibe e lumiracoxibe, foi alterada para alertar sobre os riscos para doentes cardiopatas e sobre a limitação da dose.

Recomendações atuais restringem o uso de coxibes a doentes para os quais o tratamento com AINHS convencionais implicou a probabilidade de efeitos adversos gastrointestinais sérios. Devem ser prescritos somente depois da avaliação do

risco cardiovascular e ainda por período não prolongado. Atualmente, somente celecoxibe e etoricoxibe estão em uso clínico no Brasil e suas prescrições diminuíram marcadamente em diversos países.

Efeitos adversos comuns dos coxibes podem incluir cefaleia, tonturas, *rash* cutâneo, edema periférico e retenção hídrica. Há possibilidade de eventos cardiovasculares graves para todos os coxibes. Adicionalmente, coxibes não devem ser utilizados por pacientes com úlcera péptica preexistente, em razão do papel potencial de COX-2 atuar no fechamento de úlceras e na cicatrização de feridas.

EVENTOS ADVERSOS

• Lesões gastrointestinais

O uso crônico de AINHS sem prescrição médica é uma prática comum. A toxicidade gastrointestinal constitui a maior limitação para o uso dessas medicações. Atualmente, sabe-se que cerca de 10% a 20% dos doentes que as utilizam apresentam sintomas dispépticos.

O principal mecanismo envolvido na toxicidade gástrica dos AINHS é a inibição da síntese de prostaglandinas decorrente da inibição das COXs. Vários mecanismos envolvidos na defesa da mucosa gástrica são influenciados ou mediados por prostaglandinas, incluindo-se produção de muco, fluxo sanguíneo, *turnover*, reparação celular e imunidade da mucosa.

Fatores de risco mais importantes para a ocorrência de úlcera péptica e suas complicações em usuários de AINHS são idade superior a 65 anos, antecedentes de úlcera, tipo de AINH (coxibes estão associados a menor risco), dose do AINH, associação de AINHS, uso com glicocorticoides, uso concomitante de anticoagulante e infecção por *Helicobacter pylori*.

Pacientes de alto risco foram definidos como aqueles que têm histórico de úlcera complicada anterior (especialmente recente) ou mais de dois outros fatores de risco. Recomenda-se evitar o uso de AINHS em tais pacientes. Pacientes de baixo risco não apresentam fatores de risco. Para pacientes de risco moderado, aqueles com um a dois fatores de risco, a recomendação é o uso concomitante de um gastroprotetor.

Estratégias para minimizar o risco de lesões gastroduodenais relacionadas aos AINHS incluem: diminuir a dose dos medicamentos e/ou o tempo de sua utilização, utilizar um AINH com menos toxicidade gastrointestinal e medicamentos que protejam a mucosa dos efeitos indesejáveis dos AINHS. A probabilidade e a gravidade parecem ocorrer menos com fármacos COX-2 seletivos do que com ibuprofeno e naproxeno, pelo menos em curto prazo.

Recomendações

- Inibidores da bomba de prótons são os medicamentos mais eficazes, tanto na prevenção quanto no tratamento de lesões induzidas por AINHs.
- Inibidores da bomba de prótons devem ser administrados nas doses convencionais, não sendo necessárias doses maiores para se obter o efeito desejado.
- Misoprostol é tão eficaz quanto inibidores da bomba de prótons na prevenção de lesões gastroduodenais. Entretanto, em razão de seu significativo percentual de efeitos colaterais (cólica e/ou diarreia em cerca de 30% dos casos), de menor comodidade posológica e da dificuldade de obtenção em nosso meio (por causa de seu efeito abortivo), esse medicamento foi colocado em plano secundário.
- Bloqueadores H₂ mostraram resultados semelhantes aos dos inibidores da bomba de prótons na prevenção de úlcera duodenal, mas não na de úlcera gástrica. Desse modo, bloqueadores H₂ só devem ser utilizados quando inibidores da bomba de prótons estiverem indisponíveis.

• Efeitos cardiovasculares

Os efeitos cardiovasculares dos coxibes foram inicialmente observados no estudo *Vioxx in Gastrointestinal Outcomes Research* (VIGOR), o qual demonstrou que pacientes do grupo que utilizou naproxeno apresentaram menos eventos cardiovasculares trombóticos quando comparados com os do grupo que fez uso de rofecoxibe.

O editorial que acompanhava o estudo *Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial* (TARGET) enfocou os efeitos cardiovasculares de rofecoxibe e sugeriu que faltavam estudos para avaliar o risco cardiovascular desse fármaco. Posteriormente, várias metanálises demonstraram a diferença entre rofecoxibe e AINHs convencionais para o risco cardiovascular.

Rofecoxibe foi retirado do mercado em 30 de setembro de 2005, pois um estudo controlado com placebo, que avaliou seu efeito na prevenção do desenvolvimento de pólipos colônicos, demonstrou claramente aumento do risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) com dose diária de 25 mg quando comparado com placebo. Após 18 meses do estudo, o risco de fenômenos trombóticos cardiovasculares (principalmente IAM) associado ao uso de rofecoxibe foi de 0,7 evento por 100 pacientes/ano.

Hoje, há suspeita de que outros inibidores da COX-2 possam exercer o mesmo efeito deletério cardiovascular que rofecoxibe. Demonstrou-se que parecoxibe eleva o risco de IAM em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização

desse músculo. O estudo de prevenção de pólipos colônicos adenomatosos com o uso de celecoxibe também demonstrou aumento do risco de eventos cardiovasculares com o uso de altas doses desse fármaco (400 mg, duas vezes por dia) em relação a inibidores não seletivos das COXs. Alguns estudos demonstraram que altas doses de diclofenaco e ibuprofeno, mas não de naproxeno, apresentaram mais risco de eventos vasculares.

Riscos de grandes eventos cardiovasculares, como IAM, acidente vascular cerebral e morte, parecem aumentar em grau semelhante pelo uso da maioria de AINHS não seletivos em alta dose, com exceção do naproxeno, que pode ser mais seguro do que outros AINHS não seletivos, embora esta continue sendo uma área controversa.

Naproxeno tem sido o AINH não seletivo preferido quando uso a longo prazo é necessário em pacientes com risco aumentado para doenças cardiovasculares, mas não para aqueles com alto risco de eventos gastrointestinais.

Efeitos pró-trombóticos causados por AINHS ocorrem presumivelmente quando a dosagem é iniciada. No entanto, o risco de desfechos adversos é cumulativo ao longo do tempo. Além disso, o risco pode aumentar ainda mais quando há efeitos adversos concomitantes na pressão arterial.

• Fisiopatologia

No sistema cardiovascular, os produtos da COX regulam a interação entre as plaquetas e a parede vascular. Prostaciclina, o prostanoide dominante produzido pelas células endoteliais, produz relaxamento da célula muscular lisa e vasodilatação. Sabe-se também que prostaciclina pode interagir com plaquetas por meio de receptores IP, inibindo a agregação. Plaquetas apresentam somente COX-1, que converte ácido araquidônico em um potente fator pró-agregante e vasoconstritor, o tromboxano A₂. Esse eicosanoide é o principal produto da COX formado pelas plaquetas.

A inibição não seletiva da COX pela aspirina é efetiva para evitar trombose arterial, pois aspirina reduz a produção de COX-1 na plaqueta. Contudo, a inibição seletiva da COX-2 poderia causar redução relativa da produção endotelial de prostaciclina, deixando livre a produção de TXA₂ pelas plaquetas. Com base nisso, pode-se inferir que a perda de balanço entre esses dois prostanoídes pode determinar mais risco para eventos trombóticos no sistema cardiovascular associado ao uso de inibidores seletivos da COX-2.

• Sangramento

A maioria dos AINHS interfere na agregação de plaquetas. Duas exceções são salicilatos não acetilados e inibidores seletivos da COX-2. Apesar de sua curta meia-vida, a aspirina inibe irreversivelmente a agregação de plaquetas durante a

vida útil da plaqueta (quatro a sete dias). O efeito inibidor de outros AINHs dura aproximadamente dois dias.

• Nefrotoxicidade

A administração de doses terapêuticas de AINHs a indivíduos sadios representa pouca ameaça à função renal. Todavia, em doentes com alterações renais (p. ex., diabéticos), AINHs podem induzir insuficiência renal aguda, que geralmente é reversível com a interrupção do fármaco. Esse efeito deve-se à inibição da biossíntese de PGE2 e PGI2, eicosanoides relacionados com a manutenção da dinâmica renal, sobretudo vasodilatação compensatória em resposta à ação da noradrenalina ou da angiotensina II. Além disso, o consumo crônico de AINHs pode causar nefropatia por analgésicos, caracterizada por nefrite crônica e necrose de papila renal.

• Hepatotoxicidade

A hepatotoxicidade pode ser vista com o uso de AINHs, mesmo em doses recomendadas. Em geral, elevações nas enzimas hepáticas são leves e reversíveis com a descontinuação destes.

• Outros efeitos adversos

Reações cutâneas são um dos efeitos adversos mais comumente observados com o uso de AINHs, particularmente com ácido mefenâmico e aspirina. O tipo de reação cutânea observada varia de erupções discretas, urticárias e reações de fotossensibilidade a doenças mais graves, como síndrome de Stevens-Johnson, felizmente rara.

Outros efeitos indesejáveis, porém, menos comuns, incluem anormalidades da medula óssea. Aspirina pode ainda precipitar crises de asma, por induzir a formação de 15-epilipoxina, que induz broncoconstrição.

• Indicações e contraindicações

O uso de AINH pode ser considerado em qualquer paciente que tenha dor crônica leve a moderada. No entanto, a decisão de oferecer tratamento deve considerar a probabilidade de benefícios, o risco de efeitos adversos, o custo e a carga associados a tratamento prolongado.

Com base em observações clínicas, AINHs são especialmente úteis em pacientes com dor óssea ou relacionada a lesões inflamatórias grosseiras, sendo relativamente menos úteis em pacientes com dor neuropática.

Pacientes considerados de alto risco para doença da úlcera péptica ou suas complicações como resultado de idade avançada, histórico de doença da úlcera

péptica ou gastroduodenopatia prévia, doença hemorrágica ou uso simultâneo de corticosteroide devem ser considerados como tendo contraindicação relativa ao uso de AINHs.

Dada a probabilidade de que todos os AINHs tenham pelo menos alguns efeitos pró-trombóticos, pacientes com forte histórico de doenças cardiovasculares ou evidências de hipercoagulabilidade relacionada a câncer (por exemplo, histórico de trombose venosa) também devem ser considerados como tendo contraindicação relativa à terapia com AINHs.

Todos os AINHs podem causar nefrotoxicidade grave e doença renal preexistente (ou fatores predisponentes fortes, como diagnóstico de mieloma múltiplo, ou estados de baixa perfusão, como insuficiência cardíaca) representa contraindicação a seu uso.

Após revisão desses EAs potencialmente graves, a *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos emitiu um aviso de saúde pública recomendando que AINHs sejam usados na “menor dose efetiva pela menor duração consistente com as metas individuais de tratamento dos pacientes”. No entanto, para reduzir o risco de EAs, apenas o uso de uma dose menor de AINHs existentes apresenta um desafio, uma vez que doses mais baixas podem resultar em picos plasmáticos mais reduzidos e, com isso, levar a uma resposta de eficácia ruim.

Para superar esses desafios, a tecnologia SoluMatrix foi usada para desenvolver um novo produto com base no diclofenaco. Esse novo produto apresenta partículas pequenas, com propriedades de dissolução aprimoradas, levando à absorção mais rápida e, também, à possibilidade de administração de doses menores (quando comparado a outros produtos orais à base de diclofenaco). A tecnologia produz partículas do fármaco 10 a 20 vezes menores do que o tamanho do material inicial (tamanho final entre 200 e 800 nm), o que aumenta a taxa de dissolução do diclofenaco.

Diclofenaco é o AINH mais comumente prescrito em todo o mundo e encontra-se disponível nos Estados Unidos desde 1988. Inibe a atividade da COX-1, que tem sido associada a EAs gastrointestinais, e da COX-2, cuja inibição tem sido atribuída à sua ação terapêutica – apesar de estar associada a risco aumentado de eventos cardiovasculares.

Cápsulas de diclofenaco ultramicronizado de 18 e 35 mg são rapidamente absorvidas com, aproximada e respectivamente, 62% e 23% menor exposição sistêmica em comparação com comprimidos de diclofenaco potássico 50 mg de liberação imediata.⁹

Em um estudo de 52 semanas, multicêntrico e aberto, avaliou-se a segurança da baixa dose de diclofenaco nanoparticulado em 300 pacientes com

dor por osteoartrose (OA) de joelho ou quadril tratados por pelo menos seis meses e 100 pacientes tratados durante 12 meses. Houve melhora aparente nas medidas de Qualidade de Vida Relacionadas à Saúde (HRQOL) na primeira avaliação pós-dose durante a semana 12, as quais foram sustentadas durante o estudo.¹⁰

Em um estudo de fase 3 objetivando a avaliação da eficácia analgésica e a segurança das cápsulas de partícula de diclofenaco de menor dose e celecoxibe em comparação com placebo em pacientes com dor após cirurgia eletiva, cápsulas de partículas de diclofenaco 35 mg, 18 mg e celecoxibe 200 mg pareciam ser terapeuticamente superiores em aliviar a dor do paciente.¹¹

Um resumo dos EAs não relacionados ao procedimento mais comum após o início do tratamento é dado na tabela 2. Em geral, os EAs mais frequentes foram náuseas, dor de cabeça e vertigem. EA grave (trombose venosa profunda) foi relatado em um paciente do grupo de tratamento com 200 mg de celecoxibe.¹¹

Tabela 2. EAs não relacionados ao procedimento

Situação adversa	Cápsulas de partículas de diclofenaco 35 mg TID (n = 107) n (%)	Cápsulas de partículas de diclofenaco 18 mg TID (n = 109) n (%)	Celecoxibe 200 mg, BID, 400 mg carregando dose (n = 106) n (%)	Placebo (n = 106) n (%)
Náusea	25 (23,4)	34 (31,2)	29 (27,4)	39 (36,8)
Tontura	5 (4,7)	17 (15,6)	11 (10,4)	17 (16,0)
Dor de cabeça	11 (10,3)	17 (15,6)	11 (10,4)	16 (15,1)
Vômito	7 (6,5)	13 (11,9)	15 (14,2)	13 (12,3)
Constipação	6 (5,6)	12 (11,0)	9 (8,5)	4 (3,8)
Prurido	6 (5,6)	4 (3,7)	4 (3,8)	4 (3,8)
Parestesia	2 (1,9)	2 (1,8)	8 (7,5)	3 (2,8)

> 5% em qualquer grupo de tratamento.

BID: duas vezes ao dia; TID: três vezes ao dia.

Em outro estudo de fase 3, avaliou-se o efeito poupador de opioide usando baixa dose de diclofenaco ultramicronizado em pós-operatório de cirurgia para correção de hálux valgo. Diclofenaco ultramicronizado foi administrado a pacientes com dor aguda associado a medicamentos de resgate em comparação com placebo. Pacientes tratados com diclofenaco ultramicronizado 35 mg e 18 mg necessitaram, em média, de menos opioides no primeiro e segundo dias de pós-operatório em comparação com pacientes tratados com placebo.¹²

Viminol

Analgésico de ação central com estrutura química incomum, não relacionada à dos opioides, que contém como único ingrediente ativo para-hidroxibenzoato de viminol. A estrutura química original de viminol, que corresponde à fórmula 1-[a-(N-o-clorobenzil)-pirril]-2-di-sec-butilaminoetanol, não se relaciona à dos analgésicos naturais nem de síntese conhecida.

Viminol pode ser considerado um analgésico sintético, não pertencente ao grupo dos analgésicos anti-inflamatórios nem antitérmicos, que exibe potência analgésica significativamente maior que a dos salicílicos e derivados da pirazolona e comparável à dos opioides fracos.

Embora o mecanismo de ação de viminol não tenha sido completamente elucidado, pesquisas clínicas e experimentais realizadas evidenciaram que inibe a percepção dos estímulos algogênicos e seu processamento em um estado subjetivo de sofrimento e apreensão. Essa ação ocorre no SNC, em nível subcortical, e é substancialmente específica para evidenciar experimentalmente estados de intensa analgesia sem interferir na percepção de outros estímulos sensoriais e, independentemente de outros efeitos sobre o SNC, também não altera o estado de alerta nem a coordenação motora, diferentemente de outros analgésicos com mecanismo de ação central.

Estudos em animais e no homem evidenciaram que viminol, mesmo em doses acima das terapêuticas, não apresenta efeitos lesivos sobre a mucosa gastrointestinal nem sobre as funções hepática e renal.

Viminol é absorvido e metabolizado em grande percentual no fígado. A fase de eliminação do fármaco inalterado é caracterizada por meia-vida de 2,8 horas. A eliminação dos metabólitos é feita quase na mesma quantidade pela urina e pelas fezes e aproximadamente 40% da dose administrada é excretada na urina, na forma de secbutilamina.

As funções respiratória e cardiocirculatória não são influenciadas por doses terapêuticas, ainda que elevadas de viminol. Embora tal fármaco não afete a função respiratória, em doses clínicas, apresenta ação sedativa no centro da tosse e da respiração, sendo recomendada utilização cuidadosa por pacientes portadores de doenças respiratórias crônicas, como doença pulmonar obstrutiva crônica, ou quando é usuário de medicamentos depressores do SNC.

Chiarino et al. descreveram a capacidade de ligação dos estereoisômeros de viminol aos receptores de opioides e sua influência na liberação de acetilcolina pelos terminais colinérgicos intestinais eletricamente estimulados, evidenciando que, apesar da falta de relação estrutural com a série de opioides, viminol exerce atividade opioide.

Neto et al. estudaram viminol por meio de testes psicofarmacológicos, comparando-o com neurolépticos e opioides, e concluíram que a ação analgésica está correlacionada com a atividade opioide.

Em um estudo experimental com ratos, Shook et al. comprovaram que viminol exerce efeito subjetivo semelhante ao da morfina e corrobora a hipótese de que tem atividade opioide, apesar da falta de relação estrutural com a série de opioides.

Em um estudo duplo-cego, *crossover* e experimental que utilizou o teste do limiar de dor da picada cutânea, medido com um dolorímetro térmico, em indivíduos normais e pacientes com dor crônica por osteoartrite, Procacci et al. evidenciaram que uma única dose oral de 100 mg de viminol foi equianalgésica a 60 mg de codeína e superior a 1 g de amidopirina. Ademais, em pacientes com osteoartrite, doses orais repetidas durante quatro dias de 30 mg de codeína e 50 mg de viminol proporcionaram grau semelhante de analgesia.

Cinelli et al. compararam a atividade analgésica de viminol à da pentazocina e à do placebo em um estudo duplo-cego envolvendo 42 pacientes com dor pós-operatória, aleatoriamente divididos em três grupos de 14 pacientes cada um e tratados com uma única dose intravenosa de viminol 10 mg, pentazocina 30 mg ou placebo. Comprovaram que a atividade analgésica de viminol e pentazocina foi significativamente superior à do placebo, tanto em termos de duração da ação quanto de analgesia. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre viminol e pentazocina. Não foram observados efeitos secundários em doentes tratados com viminol.

Em um estudo duplo-cego, Nobili et al. compararam a atividade analgésica de viminol 100 mg com a de codeína 60 mg e a de placebo, administrados como doses orais únicas a três grupos comparáveis de 30, 31 e 32 pacientes no período puerperal. Os dois fármacos foram significativamente muito mais ativos do que placebo, porém não houve diferenças significativas entre eles nem foram observados efeitos secundários indesejáveis. Os autores concluíram que viminol é um analgésico clinicamente eficaz.

Em uma extensa pesquisa clínica que incluiu 187 centros de estudo, tendo sido avaliados 1.731 pacientes com queixa de dor crônica, intensa, neuropática, articular, vascular periférica e neoplásica, Frigerio demonstrou intensa atividade antálgica com ótima tolerância de viminol.

Em um estudo clínico, Martinetti et al. observaram que viminol, ministrado em doses de 100 mg a 300 mg, diárias, por um período de cinco a 16 dias, proporcionou grande alívio, com grau de tolerância muito satisfatório em pacientes portadores de dor crônica intensa, não tendo sido observada ação tóxica sobre o sangue periférico nem a função renal ou hepática, mostrando excelente tolerância sem manifestação de qualquer efeito nocivo secundário.

Em um estudo duplo-cego, Spilborghs concluiu que viminol demonstrou elevada eficácia antálgica nas dores crônicas da coluna vertebral de várias origens, em seus três segmentos, com excelente tolerância clínica e ausência praticamente total de fenômenos secundários, pois apenas uma única paciente no início do tratamento sentiu tonturas leves, que desapareceram sem necessidade de suspender o tratamento.

Mirra et al. evidenciaram eficácia comparável entre viminol e pentazocina no tratamento de dor oncológica de pacientes portadores de neoplasia de pulmão. A tolerabilidade clínica de viminol foi satisfatória e apresentou menos sonolência que pentazocina.

Turkiewicz e Baltieri apresentaram um caso de paciente que desenvolveu dependência de viminol. Inicialmente, usado na prescrição médica para controle de fenômeno doloroso, mais tarde foi administrado para efeitos euforizantes e, em curto período, o paciente desenvolveu tolerância, necessitando de doses maiores para obter a sensação anterior. Na retirada abrupta, desenvolveu sintomas e sinais de síndrome de abstinência opioide. É importante destacar que, nesse caso, o paciente fazia tratamento com cetoconazol, que aumenta a concentração plasmática de inúmeros fármacos, incluindo viminol.

Viminol é indicado para dores osteoarticulares, dores neuropáticas, dores vasculares, dores viscerais, dores neoplásicas, dores causadas por doenças hematológicas, na cefaleia tipo hemicraniana, nas mialgias, bem como para dores odontológica e pós-operatória.

• Posologia

A dose indicada de viminol depende da intensidade da dor. Deve-se iniciar o tratamento com a dose mais baixa (70 mg), a cada quatro ou seis horas, podendo aumentar gradativamente até a dose total diária de 400 mg. No tratamento da dor crônica, é conveniente que as doses sejam distribuídas regularmente durante o dia.

No caso da terapia de longa duração e com doses elevadas, o paciente pode desenvolver dependência, tolerância e síndrome de abstinência na retirada do medicamento.

No caso de pacientes com tendência a abuso de medicamentos ou dependência de drogas, viminol deve ser usado somente por períodos curtos e sob rigorosa supervisão médica.

A administração concomitante de viminol com álcool e/ou outros depressores do SNC, como derivados de opioides, barbitúricos, ansiolíticos, neurolépticos e anti-hipertensivos que atuam centralmente, pode potencializar os efeitos sobre o SNC.

Inibidores de CYP3A, como antifúngicos, eritromicina, inibidores da protease do vírus da imunodeficiência humana (HIV), claritromicina, telitromicina, verapamil, diltiazem e ciprofloxacino, podem inibir o metabolismo de viminol, resultando em aumento da concentração plasmática.

APÊNDICE

• Resumo dos estudos clínicos de Bexai®

Fase	Publicações	Características do estudo	Amostra	Grupos	Endpoints avaliados	Principais resultados
Fase 1	Desjardins PJ, et al, 2015	Centro único, randomizado, aberto, dose única, <i>crossover</i>	40 voluntários hígidos com idade entre 18 e 52 anos	- Bexai 18 mg, VO, em jejum - Bexai 35 mg, VO, em jejum - Bexai 35 mg, VO, pós-refeição - Diclofenaco potássico IR 50 mg, VO, em jejum - Diclofenaco potássico IR 50 mg, VO, pós-refeição	- Parâmetros farmacocinéticos (T_{max}, C_{max}, AUC_{0-12}, $AUC_{0-\infty}$) - Eventos adversos	T_{max} ~ 1 hora, similar entre Bexai 35 mg e DCF potássico C_{max} em jejum 26% menor com Bexai 35 mg que com DCF potássico - Exposição sistêmica 23% menor com Bexai 35 mg que com DCF potássico - Alimentação reduziu a absorção de Bexai - Nenhum evento adverso sério
Fase 2	Manvelian G, et al, 2012	Multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo e ativo-controlado	202 pacientes com idade entre 18 e 50 anos, com dor moderada a grave pós-extração de terceiro molar (EVA > 50 mm)	- Bexai 18 mg, VO, (n = 49) - Bexai 35 mg, VO, (n = 51) - Celecoxibe 400 mg, VO, (n = 51) - Placebo (n = 51)	- Primário: TOTPAR-12 - Secundários: TOTPAR-4, TOTPAR-8, tempo para o início da analgesia, VAS SPID-4, 8 e 12	- TOTPAR-12 Bexai 18 mg: 17,76 (p < 0,001 <i>versus</i> placebo) - TOTPAR-12 Bexai 35 mg: 16,81 (p < 0,001 <i>versus</i> placebo) - TOTPAR-12 Celecoxibe 400 mg: 14,61 (p < 0,001 <i>versus</i> placebo) - TOTPAR-12 Placebo: 5,65 - Perfil de eventos adversos semelhante ao de celecoxibe
Fase 3	Gibofsky A, et al, 2013 (dados de eficácia) Argoff C, et al, 2016 (dados de redução do uso de opioide)	Multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo e ativo-controlado	428 pacientes com idade entre 18 e 65 anos, com dor moderada a grave (EVA > 40 mm) pós-bunionectomia	- Bexai 18 mg, VO, 3 x/dia (n = 109) - Bexai 35 mg, VO, 3 x/dia (n = 107) - Celecoxibe 200 mg, 2 x/dia (n = 106) - Placebo (n = 106)	- Primário: SPID-48 h - Secundários: SPID-4 h, SPID-8 h, SPID-24 h, necessidade de analgésico de resgate (oxicodona + paracetamol), satisfação do paciente - Eventos adversos	- SPID-48 Bexai 18 mg: 393,25 (p = 0,001 <i>versus</i> placebo) - SPID-48 Bexai 35 mg: 524,05 (p < 0,001 <i>versus</i> placebo) - SPID-48 Celecoxibe: 390,22 (p = 0,001 <i>versus</i> placebo) - Ausência de diferença entre Bexai e celecoxibe no SPID-48 - Os três tratamentos foram também superiores a placebo nos SPID-4, 8 e 24 h - Uso de opioide de resgate: 82% com Bexai 35 mg, 85% com Bexai 18 mg, 85% com celecoxibe e 97% com placebo (diferença significativa entre Bexai <i>versus</i> placebo) - Ausência de EAs sérios no estudo - EAs com Bexai: náuseas (23,4 %) e cefaleia (10,3 %), semelhante ao celecoxibe

Fase	Publicações	Características do estudo	Amostra	Grupos	Endpoints avaliados	Principais resultados
	Gibofsky A, et al, 2014 (dados de eficácia) Strand V, et al, 2017 (dados de qualidade de vida)	Multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado	305 pacientes com idade > 40 anos, com OA de joelhos moderada (classificação de Kellgren-Lawrence II-III) e WOMAC-dor > 40 mm	- Bexai 35 mg, 2 x/dia (n = 104) - Bexai 35 mg, 3 x/dia (n = 98) - Placebo (n = 103) Duração do estudo: 12 semanas	- Primário: WOMAC-dor na semana 12 - Secundários: WOMAC total na semana 12, qualidade de vida (SF-36) - Eventos adversos	- Bexai 35 mg, 3 x/dia, reduziu o WOMAC-dor em 44,1 versus 32,5 do placebo (p = 0,0024) - Bexai 35 mg, 2 x/dia, reduziu o WOMAC-dor em 39,0 versus 32,5 do placebo (p = 0,0795) - Bexai 35 mg, 3 x/dia, reduziu o WOMAC-dor em 35,9 versus 23,2 do placebo (p = 0,0002) - Bexai 35 mg, 2 x/dia, reduziu o WOMAC-dor em 30,3 versus 23,2 do placebo (p = 0,0363) - Descontinuação por EAs: 12,2% com Bexai 35 mg, 3 x/dia, 8,7 % com Bexai 35 mg, 2 x/dia, e 3,9% com placebo - Principais EAs: náuseas (9,2%), diarreia (7,1%) e cefaleia (6,1%) - Foram observadas reduções significativas em 6 dos 8 domínios do SF-36 nos grupos Bexai em relação à <i>baseline</i>
	Altman RD, et al, 2015	Multicêntrico, randomizado, aberto, de segurança	602 pacientes com idade > 40 anos, com OA de joelhos e/ou quadril, usuários crônicos de AINEs ou paracetamol (> 20 dias de uso nos últimos 30 dias) Obs.: parte da amostra foi composta de pacientes que concluíram o estudo anterior de 12 semanas	Bexai 35 mg, 2 x/dia, com possibilidade de aumento para 3 x/dia (n = 602) Duração do estudo: 52 semanas	- Eventos adversos - Exames laboratoriais - Qualidade de vida (SF-36)	62,1% dos pacientes receberam tratamento por > 11 meses 75% apresentaram algum EA 7% apresentaram eventos adversos sérios 5,7% apresentaram elevação de transaminases 0,5% apresentaram gastrite 0,2% apresentaram úlcera péptica 1,2% apresentaram elevação de creatinina 16,5% descontinuaram o tratamento por EAs - Foram observadas reduções significativas em 6 dos 8 domínios do SF-36 em relação à <i>baseline</i>

Referências bibliográficas (Apêndice)

- Desjardins PJ, Olugemo K, Solorio D, et al. Pharmacokinetic properties and tolerability of low-dose SoluMatrix diclofenac. Clin Ther. 2015;37(2):448-61.
- Manvelian G, Daniels S, Gibofsky A. A phase 2 study evaluating the efficacy and safety of a novel, proprietary, nano-formulated, lower dose oral diclofenac. Pain Med. (United States). 2012;13(11):1491-8.
- Gibofsky A, Silberstein S, Argoff C, et al. Lower-dose diclofenac submicron particle capsules provide early and sustained acute patient pain relief in a phase 3 study. Postgrad Med. 2013;125(5):130-8.
- Argoff C, McCarberg B, Gudin J, et al. SoluMatrix® diclofenac: sustained opioid-sparing effects in a phase 3 study in patients with postoperative pain. Pain Med. (United States). 2016;17(10):1933-41.
- Gibofsky A, Hochberg MC, Jaros MJ, et al. Efficacy and safety of low-dose submicron diclofenac for the treatment of osteoarthritis pain: a 12 week, phase 3 study. Curr Med Res Opin. 2014;30(9):1883-93.
- Strand V, Bergman M, Singh JA, et al. Low-dose SoluMatrix diclofenac in patients with osteoarthritis pain: impact on quality of life in a controlled trial. Clin Rheumatol. 2017;36(6):1357-67.
- Altman RD, Strand V, Hochberg MC, et al. Low-dose solumatrix diclofenac in the treatment of osteoarthritis: a 1-year, open-label, phase III safety study. Postgrad Med. 2015;127(5):517-28.

Referências bibliográficas

1. Stessel B, Boon M, Pelckmans C, et al. Metamizole vs. ibuprofen at home after day case surgery: a double-blind randomised controlled noninferiority trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2019;36(5):351-9.
2. Leeuw TG, Dirckx M, Candel AG, et al. The use of dipyron (metamizol) as an analgesic in children: what is the evidence? A review. *Paediatr Anaesth.* 2017;27(12):1193-201.
3. Stammschulte T, Ludwig WD, Mühlbauer B, et al. Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990-2012. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(9):1129-38.
4. Huber M, Andersohn F, Sarganas G, et al. Metamizole-induced agranulocytosis revisited: results from the prospective Berlin Case-Control Surveillance Study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(2):219-27.
5. Andrade S, Bartels DB, Lange R, et al. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(5):459-77.
6. Kötter T, Costa BR, Fässler M, et al. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122918.
7. Klose S, Pflock R, König IR, et al. Metamizole and the risk of drug-induced agranulocytosis and neutropenia in statutory health insurance data. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2020;393(4):681-90.
8. Andrade WC, Carvalho RD, Rios-Santos F. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase-2: avanços terapêuticos. *Rev Bras Anesthesiol.* 2004;54(3).
9. Desjardins PJ, Olugemo K, Solorio D, et al. Pharmacokinetic properties and tolerability of low-dose SoluMatrix diclofenac. *Clin Ther.* 2015;37(2):448-61.
10. Altman RD, Strand V, Hochberg MC, et al. Low-dose SoluMatrix diclofenac in the treatment of osteoarthritis: a 1-year, open-label, phase III safety study. *Postgrad Med.* 2015;127(5):517-28.
11. Gibofsky A, Silberstein S, Argoff C, et al. Lower-dose diclofenac submicron particle capsules provide early and sustained acute patient pain relief in a phase 3 study. *Postgrad Med.* 2013;125(5):130-8.
12. Argoff C, McCarberg B, Gudin J, et al. SoluMatrix® diclofenac: sustained opioid-sparing effects in a phase 3 study in patients with postoperative pain. *Pain Med.* 2016;17(10):1933-41.

Capítulo 5

Opioides na dor crônica

Mariana Oliveira Ferreira

Introdução

Opioides são eficazes para muitas síndromes dolorosas crônicas não oncológicas e muitos pacientes necessitam desses analgésicos potentes para alívio da dor. Quando o uso de analgésicos fracos e adjuvantes não se mostra eficaz, justifica-se o uso de opioides para dor crônica não oncológica respeitando-se indicações, contraindicações e manejo cuidadoso de uma terapêutica que pode tornar-se prolongada. O uso de opioides potentes na dor crônica não oncológica é controverso e sofre com a falta de conhecimento adequado de suas características farmacológicas, manejo, da indicação e dos cuidados que previnem a dependência, a tolerância e efeitos colaterais.

No Brasil, algumas pesquisas mostraram que a prevalência de abuso ocorre em 18% a 41% de pacientes que recebem opioide para tratamento de dor crônica, no entanto muitas vezes esses mesmos estudos concluem que há dificuldade de diagnóstico epidemiológico nas regiões estudadas, tanto na prevalência da dor crônica quanto no uso de opioides.¹⁻⁴ A quantidade de miligramas do total de opioides *per capita* por país é apresentada na Figura 1.

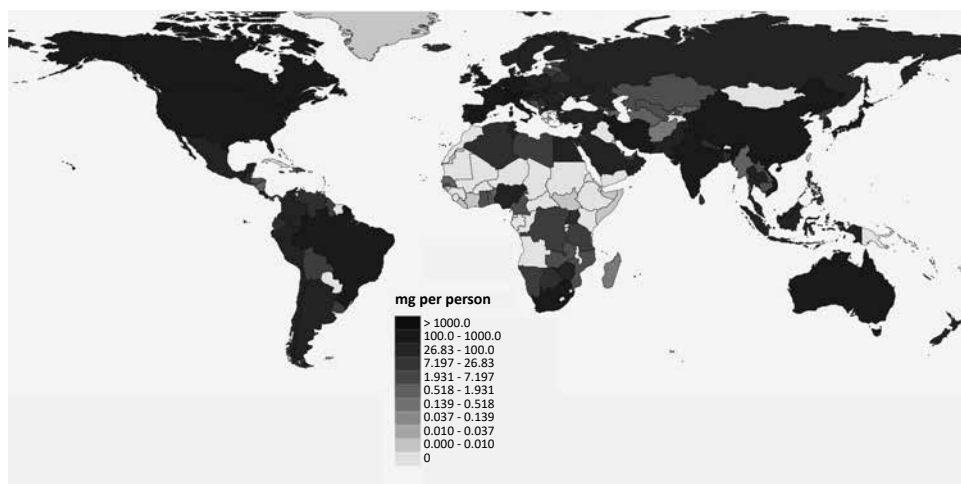


Figura 1. Quantidade média (em mg) de opioides *per capita* utilizada no mundo.

A epidemia do uso de opioides vem chamando a atenção pelos efeitos deletérios de seu uso irresponsável causando aumento da morbimortalidade associada aos efeitos colaterais. É importante salientar que houve aumento do uso de opioides no Brasil, nos últimos 20 anos. Entretanto, ainda está distante das proporções norte-americanas (Figura 2).

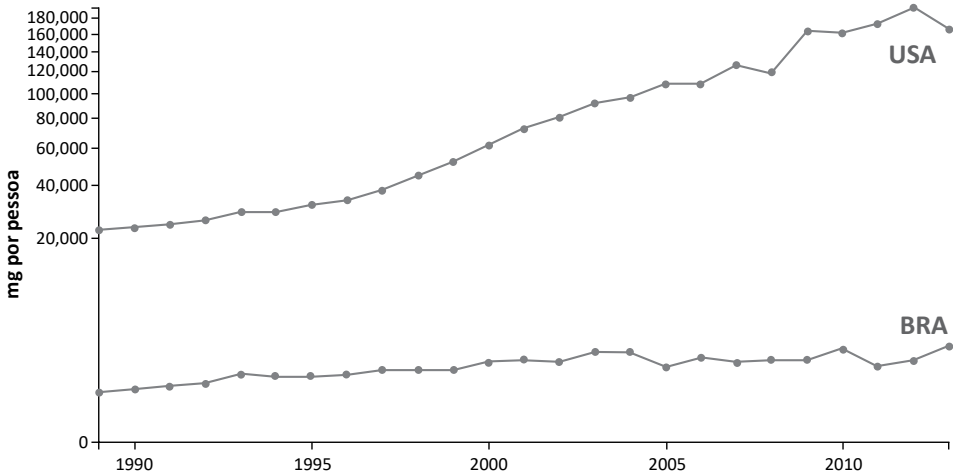


Figura 2. Mapa do uso de opioides no mundo.

Fonte: <https://krisrs1128.github.io/OpioidAtlas/charts.html#region>

Considerações gerais: farmacologia e farmacocinética dos opioides

Os opioides produzem analgesia, inibindo a transmissão de estímulos nociceptivos e a percepção da dor ao agir nos receptores opioides mu, kappa e delta centrais e periféricos (Tabela 1).

Aqueles que têm efeito no receptor mu são frequentemente divididos em agonistas puros e antagonistas agonistas (Tabela 2). Buprenorfina é um opioide único com alta afinidade, mas baixa atividade intrínseca no receptor opioide mu e antagonismo no receptor opioide kapa. Tramadol e tapentadol são analgésicos de ação central cujo modo de ação se baseia tanto na ligação do receptor opioide mu quanto no bloqueio da recaptação da monoamina (serotonina e norepinefrina) (mecanismo misto).

Opioides vêm em preparações de liberação imediata/ação curta (*immediate-release/short-acting* [IR/SA]) e liberação prolongada/ação longa (*extended-release/long-acting* [ER/LA]) (Tabelas 3 e 4). Há possibilidades amplas de vias de admi-

nistração dessas medicações, mas, nos casos de dor crônica, as vias mais comuns são a oral e/ou a transdérmica. Há muitos opioides IR/SA disponíveis que podem ser usados no tratamento da dor crônica não oncológica (Tabela 3). Meperidina é comumente contraindicada para dor crônica em razão da toxicidade do sistema nervoso central e da disponibilidade de substâncias menos tóxicas e fármacos alternativos mais eficazes.⁵

Fármacos ER/LA (Tabela 4) devem ser reservados a tratamento da dor oncológica, uso em cuidados paliativos ou condições associadas à dor persistente que é, de outra forma, incapacitante e associada a prejuízo funcional significativo.⁶ A maioria dos especialistas em dor evita o uso de opioides ER/LA em pacientes virgens de opioide. Não são indicados para analgesia conforme necessário.

Tabela 1. Opioides e suas características terapêuticas

Tipo de opioide	Medicamento	Notas sobre a terapia
Agonista puro	Codeína	Base da terapia para dor oncológica moderada a grave
	Hidrocodona	Nenhum efeito de teto clinicamente relevante para analgesia; à medida que a dose aumenta, os efeitos analgésicos aumentam até que a analgesia seja alcançada ou surjam efeitos colaterais limitantes da dose
	Di-hidrocodeína	Meperidina e propoxifeno não são preferidos pelos efeitos potenciais dos metabólitos tóxicos
	Morfina	Metadona deve ser usada com cautela; apenas médicos bem informados sobre os riscos representados por meia-vida longa e variável, potência imprevisível e potencial para prolongamento do QTc devem usar esse medicamento sem orientação
	Hidromorfona	
	Fentanila	
	Oxicodona	
	Oximorfona	
	Levorfanol	
	Metadona	
	Meperidina	
Agonista-antagonista	Buprenorfina	Antagonistas-agonistas incluem agonistas do receptor mu com eficácia intrínseca mais baixa (agonistas parciais) e fármacos com efeitos agonistas em um receptor opioide e efeitos antagonistas em outro (agonistas-antagonistas mistos)
	Butorfanol	A maioria foi desenvolvida para ser menos atraente para indivíduos com a doença da adicção
	Dezocina	Tal característica não racionaliza o uso difundido para dor oncológica
	Nalbufina	Todos têm o potencial de induzir abstinência aguda em pacientes com dependência física de opioides agonistas
	Pentazocina	A maioria dos antagonistas-agonistas mistos apresenta efeito teto para analgesia. No entanto, buprenorfina não tem efeito teto. Encontra-se disponível como adesivo transdérmico e em formulação bucal, podendo ser útil em pacientes com câncer relativamente virgens de opioides. Alguns agonistas-antagonistas mistos (pentazocina e butorfanol) apresentam alto risco de efeitos colaterais psicotomiméticos
Outros mecanismos	Tramadol	Analgésicos de ação central com ações agonistas no receptor mu e que bloqueiam a recaptação de monoaminas
	Tapentadol	

• Dissuasor de abuso

Formulações de opioides-0 antiabuso (*Abuse-deterrent opioid formulations* [ADFs]) foram desenvolvidas para diminuir o uso indevido de opioides, usando uma variedade de tecnologias. A manipulação física ou química das formas terapêuticas é feita de forma a alterar a velocidade de liberação dos compostos ativos e modificar a forma de apresentação e administração. Visa evitar abuso à medicação sem alterar a acessibilidade dos pacientes, a qualidade e a segurança do fármaco.⁷

No entanto, sua prescrição não é rotineira em vez de opioides não ADF, a menos que exigida por lei. Vários estudos verificaram reduções no uso indevido, *overdose* e desvio do OxyContin® dissuasor de abuso.⁸ No entanto, não há evidências de que os pacientes cessem o uso indevido de opioides por causa de ADF. Em vez disso, há aumento associado a uso e *overdose* de outros opioides, mais notavelmente heroína. Além disso, ADFs não evitam que os pacientes tomem vários comprimidos e, portanto, doses mais altas do que as prescritas.⁸ Em geral, fármacos que impedem o abuso são mais caros do que opioides que não o impedem.

Indicação de terapia com opioides

Há controvérsias sobre o uso de opioides para o tratamento de dor crônica não oncológica, em razão de evidências insuficientes de eficácia em longo prazo e risco de danos graves.⁵ Em uma metanálise de 2018 de 96 estudos randomizados, incluindo aproximadamente 26.200 pacientes com dor crônica não oncológica, 42 estudos de alta qualidade compararam opioides com placebo.⁹ O uso de opioides se associou a pequena redução da dor (- 0,69 cm em uma escala de 10 cm), à ligeira melhora no funcionamento físico (diferença de média ponderada: 2,8 pontos em uma escala de 100 pontos) e a aumento no risco de vômitos (risco relativo [RR]: 3,44; IC95%: 2,89-4,10) em comparação com placebo. O uso de opioides se relaciona a pequeno benefício semelhante quando comparado a medicamentos não opioides, embora a evidência provenha de estudos de qualidade baixa a moderada. Para pacientes com dor crônica não oncológica, a decisão de iniciar terapia com opioides deve ser avaliada com cuidado.

- Opioides só devem ser administrados no tratamento da dor crônica não oncológica quando:
- Falha de terapias adicionais não opioides: tratamento medicamentoso e/ou não medicamentoso de baixo risco não forneceram alívio da dor suficiente ou não podem ser usados.

- Interação da dor com atividades diárias: a dor está afetando adversamente a função e/ou a qualidade de vida do paciente.
- Avaliação do custo-benefício: quando os benefícios potenciais da terapia com opioides superam os danos potenciais.
- Conscientização: discussão com o paciente sobre todos os riscos, benefícios e alternativas à terapia com opioides
- Realizada adequada estratificação de risco de abuso de substâncias.

Diante dessas condições, opioides só devem ser continuados quando houver benefício bem documentado após um ensaio de terapia com tais fármacos. Sempre que possível, devem ser combinados com farmacoterapia não opioide, terapias não farmacológicas e intervencionistas conforme apropriado para atingir os objetivos terapêuticos com as menores doses eficazes de todos os medicamentos.^{1,6} Limitar os opioides pode ser difícil para pacientes com condições que impedem o uso de analgésicos não opioides, como doença renal, alto risco de sangramento, uso concomitante de medicamentos antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes, algumas doenças gastrointestinais ou disfunção hepática. Além disso, é importante considerar interações medicamentosas, por exemplo benzodiazepínicos, titulando a dose de forma mais lenta, pela potencialização de efeitos colaterais de sonolência, tonturas, entre outros.

Avaliação de risco antes de iniciar a terapia

Antes de iniciar o tratamento com opioides para dor crônica não oncológica, os médicos devem avaliar os pacientes quanto aos riscos de sobredosagem e transtorno do uso de opioides (*opioid use disorder* [OUD]).^{10,11} Além disso, os objetivos da terapia, bem como os riscos e benefícios potenciais, devem ser discutidos minuciosamente com o paciente. A lista de verificação dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças é uma ferramenta útil ao prescrever opioides para dores crônicas não oncológicas (Tabela 5).

• Avaliação de risco

Avaliar o risco de sobredosagem e uso indevido é parte da decisão de iniciar um ensaio de terapia com opioides. Para pacientes considerados de alto risco quanto ao uso indevido ou à sobredosagem de opioides, evita-se prescrevê-los, se possível. Em pacientes de alto risco para os quais a terapia com opioides é a única opção, consulta-se e acompanha-se o paciente com especialistas em dependência para maximizar os benefícios e reduzir os riscos.

Tabela 2. Checklist do CDC para prescrição de opioides para dor crônica

For primary care providers treating adults (18+) with chronic pain ≥3 months, excluding cancer, palliative, and end-of- life care.
When considering long-term opioid therapy
☐ Set realistic goals for pain and function based on diagnosis (eg, walk around the block). ☐ Check that non-opioid therapies tried and optimized. ☐ Discuss benefits and risks (eg, addiction, overdose) with patient. ☐ Evaluate risk of harm or misuse. • Discuss risk factors with patient. • Check PDMP data. • Check urine drug screen. ☐ Set criteria for stopping or continuing opioids. ☐ Assess baseline pain and function (eg, PEG scale). ☐ Schedule initial reassessment within 1 to 4 weeks. ☐ Prescribe short-acting opioids using lowest dosage on product labeling; match duration to scheduled reassessment.
If renewing without patient visit
☐ Check that return visit is scheduled ≤ 3 months from last visit.
When reassessing at return visit
Continue opioids only after confirming clinically meaningful improvements in pain and function without significant risks or harm.
☐ Assess pain and function (eg, PEG); compare results to baseline. ☐ Evaluate risk of harm or misuse: • Observe patient for signs of over-sedation or overdose risk. – If yes: Taper dose. • Check PDMP. • Check for opioid use disorder if indicated (eg, difficulty controlling use). – If yes: Refer for treatment. ☐ Check that non-opioid therapies optimized. ☐ Determine whether to continue, adjust, taper, or stop opioids. ☐ Calculate opioid dosage MME. • If ≥50 MME/day total (≥ 50 mg hydrocodone; ≥ 33 mg oxycodone), increase frequency of follow-up; consider offering naloxone. • Avoid ≥90 MME/day total (≥ 90 mg hydrocodone; ≥ 60 mg oxycodone), or carefully justify; consider specialist referral. ☐ Schedule reassessment at regular intervals (≤ 3 months).

PDMP: prescription drug monitoring program; PEG: Pain intensity, pain interference with Enjoyment of life and General function; MME: morphine milligram equivalents.
Reproduced from: US Centers for Disease Control and Prevention. Checklist for prescribing opioids for chronic pain. Available at: https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdf/pdo/pdo_checklist-a.pdf (Accessed on April 9, 2020).
Graphic 120017 Version 3.0

Ferramentas de triagem de risco incluem avaliar o histórico pessoal ou o familiar de uso indevido de substâncias ou transtorno psiquiátrico – coletam-se históricos pessoal e familiar cuidadosos de transtorno por uso de álcool ou drogas e histórico pessoal de transtornos psiquiátricos, pois são esses os fatores de risco mais importantes para uso indevido. Se houver uma possível comorbidade psiquiátrica, antes do tratamento com opioides, os pacientes deverão ser avaliados e tratados quando apropriado e/ou encaminhados a um profissional de saúde mental. Pacientes com histórico de uso indevido de substâncias ou transtorno por uso indevido de substâncias devem ser tratados em colaboração com um especialista em dependência.

Estratégias de controle de prescrição que contabilizam a quantidade de opioide prescrito de acordo com as necessidades do paciente, evitando fornecer receitas de doses extras desnecessárias, devem dar atenção à solicitação de novas prescrições antes do tempo de consumo esperado. Infelizmente, no Brasil, não há um sistema de informação único que permite acessar informações de receituários e medicamentos entregues a cada paciente em diferentes serviços de saúde, o que dificulta esse controle.

• **Triagem de drogas na urina de base**

Obtém-se teste de drogas na urina de base para todos os pacientes, para avaliar o uso atual de opioides/substâncias ilícitas, antes de fornecer qualquer prescrição de opioides. Alguns centros usam o teste de saliva como alternativa.

Pacientes com teste positivo para opioides/substâncias ilícitas inesperadas estão em risco muito alto e, provavelmente, não são adequados para terapia com opioides. Infelizmente, a aplicabilidade desses testes são limitadas por sua falta de disponibilidade na maioria dos serviços de saúde no Brasil. Não há dados consistentes na literatura quanto aos custos atribuídos ao uso de exames de triagem que justifique a limitação de disponibilidade, mas vale ressaltar que evitar casos de abuso e seu tratamento consequente pode ser mais dispendioso.

Ferramentas de avaliação de risco

Instrumentos clínicos têm sido historicamente desenvolvidos para identificar pacientes que apresentam risco potencial de uso indevido de opioides prescritos. A maioria dos instrumentos foi desenvolvida para prever comportamentos aberrantes em vez de uso indevido ou vício. Poucos estudos de alta qualidade avaliaram a precisão diagnóstica desses instrumentos para prever o uso indevido de opioides.

Apesar dessas ressalvas, a seguir se encontram disponíveis instrumentos antes do início da terapia com opioides.

• **Ferramenta de Risco de Opioides (ORT)**

ORT é um formulário autoadministrado gratuito e breve que consiste em dez itens, sim ou não, em cinco categorias (família e história pessoal de transtorno de uso de substâncias, idade, história de sexo pré-adolescente, abuso e doença psicológica). Pontuações na faixa de 0 a 3 estão associadas a baixo risco, 4 a 7, risco moderado e 8 ou mais, alto risco. Embora a ORT seja útil por sua brevidade e facilidade de pontuação, foram levantadas preocupações sobre o potencial de engano.

Em um estudo de coorte retrospectivo de aproximadamente 1.200 pacientes que receberam terapia com opioides para dor crônica não oncológica, uma versão simplificada e não ponderada da ORT (a ORT-ODU) foi derivada para prever o desenvolvimento de transtorno do uso de opioides com alta sensibilidade e especificidade.¹²

No entanto, esse estudo incluiu apenas pacientes caucasianos sem história prévia de transtorno de abuso de substâncias. É necessário validação adicional antes de recomendar ORT-OD para triagem de rotina, antes ou durante terapia com opioides.

• **Screener e Avaliação de Opioides para Pacientes com Dor (SOAPP)**

SOAPP é um formulário próprio de 14 itens, autoadministrado, que captura os principais determinantes do comportamento aberrante relacionado ao medicamento.¹² Pontuação igual ou superior a 7 identifica 91% dos pacientes de alto risco. Uma versão revisada (SOAPP-R) contendo 24 questões também se encontra disponível. Utiliza-se a ferramenta SOAPP, pois as questões adicionais para SOAPP-R podem ser um obstáculo ao preenchimento do questionário pelos pacientes.

Tabela 3. Screener e avaliação de opioides para pacientes com dor (SOAPP)

The following are some questions given to all patients at the Pain Management Center who are on or being considered for opioids for their pain. Please answer each question as honestly as possible. This information is for our records and will remain confidential. Your answers alone will not determine your treatment. Thank you.

	Never	Seldom	Sometimes	Often	Very often
	0	1	2	3	4
1. How often do you have mood swings?	[]	[]	[]	[]	[]
2. How often do you smoke a cigarette within an hour after you wake up?	[]	[]	[]	[]	[]
3. How often have any of your family members, including parents and grandparents, had a problem with alcohol or drugs?	[]	[]	[]	[]	[]
4. How often have any of your close friends had a problem with alcohol or drugs?	[]	[]	[]	[]	[]
5. How often have others suggested that you have a drug or alcohol problem?	[]	[]	[]	[]	[]
6. How often have you attended an AA or NA meeting?	[]	[]	[]	[]	[]
7. How often have you taken medication other than the way that it was prescribed?	[]	[]	[]	[]	[]
8. How often have you been treated for an alcohol or drug problem?	[]	[]	[]	[]	[]
9. How often have your medications been lost or stolen?	[]	[]	[]	[]	[]
10. How often have others expressed concern over your use of medication?	[]	[]	[]	[]	[]
11. How often have you felt a craving for medication?	[]	[]	[]	[]	[]
12. How often have you been asked to give a urine screen for substance abuse?	[]	[]	[]	[]	[]
13. How often have you used illegal drugs (eg, marijuana, cocaine, etc) in the past five years?	[]	[]	[]	[]	[]
14. How often, in your lifetime, have you had legal problems or been arrested?	[]	[]	[]	[]	[]
Please include any additional information you wish about the above answers. Thank you.					

AA: Alcoholics Anonymous; NA: Narcotics Anonymous.
**As of 2019, Inflexxion, Inc. is part of Integrative Behavioral Health, Inc.
©2016 Inflexxion, Inc. Permission granted solely for use in published format by individual practitioners in clinical practice. No other uses or alterations are authorized or permitted by copyright holder. Permissions questions: PainEDU@inflexxion.com. An online version of this tool is Included in PainCAS. The SOAPP® was developed with a grant from the National Institutes of Health and an educational grant from Endo Pharmaceuticals. Reproduced with permission. Copyright © 2016 Inflexxion, Inc., Newton MA. All rights reserved. www.inflexxion.com”.

• Estratificação de risco

Estratificação de risco continua sendo um meio controverso de atribuir diferentes níveis de risco com base em informações objetivas e subjetivas do paciente. Frequentemente, os pacientes são estratificados como segue para riscos de *overdose*, uso indevido e comportamentos aberrantes (consulte Avaliação de risco e Pacientes com comportamentos aberrantes e Prevenção de *overdose* letal de opioides na comunidade, seção sobre Fatores de risco).

Baixo risco

Pacientes sem histórico pessoal ou familiar de transtorno por uso de álcool ou substâncias, sem transtornos psiquiátricos e/ou que apresentam baixo risco com base em instrumentos de rastreamento, apresentam baixo risco para uso indevido de opioides. Tais pacientes podem ser tratados por médicos de atenção primária com monitoramento apropriado.

Risco moderado

Pacientes com risco moderado apresentam alguns fatores de risco para uso indevido de opioides (por exemplo, histórico familiar de uso indevido de substâncias). Também podem manifestar histórias de transtornos psiquiátricos. Pacientes com risco moderado requerem mais controles incorporados à abordagem de prescrição e monitoramento. Alguns deles podem se beneficiar da consulta com suporte especializado apropriado.

Alto risco

Evita-se o uso de opioides em pacientes com maior risco de uso indevido dessas substâncias, se possível, o que inclui aqueles com histórico pessoal de transtorno por uso de substâncias (SUD), *overdose* ou transtornos psiquiátricos subjacentes significativos. Se terapia com opioides for apropriada a esses pacientes, deverá ser monitorada cuidadosamente e administrada em colaboração com um especialista em medicina antidependência. Opioides não devem ser prescritos para dor crônica não oncológica para pacientes com dependência ativa não tratada.

Portanto, antes de administrar opioides na terapia da doença crônica, é fundamental ter a documentação completa do paciente e dados que influenciam tanto a escolha e a titulação da medicação quanto a estratificação de risco, como avaliação da dor, quadro clínico geral com história patológica pregressa e uso de medicações crônicas, história psicossocial, condições psiquiátricas, eventual abuso de substância ilícita, termo de consentimento informado para o uso de opioide – portaria da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), nº 859, de 12 de novembro de 2002,¹ e ferramentas de estratificação de risco de abuso de opioides.

Iniciando um teste de terapia com opioides

Terapia com opioides deve sempre ser iniciada como um ensaio, com o entendimento do médico e do paciente de que será descontinuada se os danos superarem os benefícios e/ou os objetivos dela não forem alcançados.

Um programa multidisciplinar coordenado com estratégias de redução de risco para pacientes que recebem terapia com opioides pode reduzir a porcentagem daqueles que, em última análise, ingerem altas doses de opioides (ou seja, mais de 100 equivalentes em miligramas de morfina por dia [MME/dia]).

É de suma importância definir responsabilidades, expectativas e metas de tratamento do paciente. Ao iniciar a terapia com opioides para pacientes apropriados com dor crônica não oncológica, os médicos devem estabelecer as responsabilidades do paciente para a terapia, discutir os riscos desta com opioides, estabelecer metas de tratamento com o paciente e atentar ao termo de consentimento já explanado neste capítulo. A lista de verificação dos Centros para Controle e Prevenção de Doenças é uma ferramenta útil ao prescrever opioides na dor crônica não oncológica (Tabela 5).

• Responsabilidades do paciente

As responsabilidades do paciente incluem ingerir opioides apenas conforme prescrito, não tomar uma dose mais alta ou mais frequente do que o prescrito nem obter opioides de outros prescritores. Se houver limitações cognitivas que possam interferir na terapia com opioides, um cuidador precisará assumir a responsabilidade pelo gerenciamento da terapia com opioides. O paciente também deve ser informado sobre qualquer monitoramento que será usado como precaução (por exemplo, informações do programa de monitoramento de medicamentos prescritos [PDMP] e/ou teste de drogas na urina descritos anteriormente).

• Riscos da terapia

Quando terapia com opioides é iniciada, a equipe deve discutir e expor ao paciente os riscos dela, como efeitos adversos comuns (por exemplo, constipação, náusea, vômito, dependência fisiológica de opioides e tolerância) e graves (por exemplo, depressão respiratória), riscos de *overdose* e OUD e riscos para outros membros da família se os opioides forem ingeridos involuntariamente.

• Objetivos do tratamento e tomada de decisão compartilhada

É importante garantir que haja uma discussão compartilhada com o paciente no início da terapia para determinar os pontos finais do tratamento. Uma maneira de definir metas é usar metas SMART (*Specific, Measurable, Attainable, Relevant, and Time-limited*): específicas, mensuráveis, atingíveis, relevantes e com limite de tempo.¹³

Por exemplo:

- **Specific** – “O objetivo **ESPECÍFICO** de aumentar a caminhada em mil passos por dia pode ser”;
- **Measured** – “**MEDIDO** com um monitor de atividade ou contador de passos de telefone celular; trata-se de um”;
- **Attainable** – “Objetivo **ATINGÍVEL** para melhorar a função”;
- **Relevant** – “É **RELEVANTE** para a vida cotidiana e pode ser dado como uma”;
- **Time** – “Tarefa com **TEMPO** limitado para ser concluída em um período de dois meses”.

Os objetivos podem incluir diminuir a dor e melhorar a capacidade funcional e/ou a qualidade de vida. Os pacientes devem ser realistas sobre os possíveis benefícios dos opioides e também compreender que os objetivos não incluem ficar completamente sem dor.⁸ Devem entender que a necessidade de terapia com opioides será continuamente reavaliada. Opioides podem ser continuados quando atendem aos objetivos do tratamento para redução da dor e melhora da função e da qualidade de vida, mas interrompidos quando são ineficazes ou prejudicam o paciente com efeitos adversos.

• Acordo de opioide/formulário de consentimento

Depois de discutir as responsabilidades do paciente, os riscos da terapia e os objetivos do tratamento com o paciente, pede-se que ele complete um acordo de dor com opioide e/ou formulário de consentimento antes de iniciar a terapia com opioide. Os acordos/formulários de consentimento para a dor com opioides definem as responsabilidades do paciente e do prescritor. Também podem especificar a forma como as prescrições serão dadas e o monitoramento durante o tratamento.

Há poucas evidências sobre a eficácia dos acordos de opioides na redução do uso indevido deles. Uma revisão sistemática da literatura encontrou quatro estudos observacionais de baixa a moderada qualidade que compararam pacientes que completaram acordos de tratamento com controles pareados ou históricos sem acordos de tratamento.¹⁴ O uso indevido de opioides diminuiu modestamente (7% a 23%) com o uso de um acordo de tratamento, com ou sem teste de urina para drogas. As diretrizes sugerem que os acordos de opioides são úteis para definir as expectativas do paciente ao iniciar a terapia com opioides.

• Escolha do agente e da dose

Ao iniciar pacientes virgens de opioide com dor crônica não oncológica em terapia com opioide, começa-se com agentes de IR/SA na dose eficaz mais baixa (Tabela 3).⁶ Pacientes sem tratamento prévio com opioides não devem iniciar fár-

macos de ER/AL como terapia inicial. Alguns prescritores evitam fármacos combinados (por exemplo, opioides combinados com paracetamol ou anti-inflamatórios não esteroidais [AINEs]), já que a dosagem de titulação pode se tornar difícil em razão dos riscos de toxicidade associados ao componente não opioide, particularmente se usado simultaneamente com outros medicamentos de venda livre.

Tabela 4. Opioides orais de liberação imediata para dor crônica em adultos*^{1,2}

Immediate-release preparation	Starting dose for opioid-naïve adult	Half-life
Hydromorphone	2 to 4 mg (tablets or oral solution) orally every 4 to 6 hours as needed	2 to 3 hours
Morphine	10 to 30 mg orally every 4 hours as needed	2 to 3 hours
Oxycodone	5 to 10 mg orally every 4 to 6 hours as needed	2 to 3 hours
Oxymorphone	2.5 to 5 mg orally every 4 to 6 hours as needed	7 to 9 hours
Tapentadol	50 mg orally every six hours as needed	4 hours
Tramadol	25 to 50 mg orally every 6 hours as needed	6 to 9 hours (includes active metabolite)

* Doses should be lowered and dosing intervals extended for older patients, and for patients with hepatic or renal dysfunction. Doses may also require adjustment for patients with known pharmacogenetic differences in opioid metabolism, and for patients who are receiving medications that inhibit or induce cytochrome P450 enzymes. The lowest strength immediate-release morphine oral tablet available in the United States is 15 mg. Oral liquids are available and may be useful for prescribing oral morphine doses less than 7.5 mg.

Data from:

1. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc 2009; 57:1331.
2. Lexicomp Online. Copyright © 1978-2021 Lexicomp, Inc. All Rights Reserved.

A potência clínica e a eficácia dos opioides podem variar de forma imprevisível entre os pacientes, com alguns deles obtendo excelente alívio com um agente, enquanto outros requerem um medicamento diferente (Tabela 3), exigindo a rotação de medicação discutida adiante. Não é possível prever o regime de dosagem ideal para um determinado paciente. Por esse motivo, titula-se a dose, aumentando-a lentamente, normalmente em incrementos não superiores a 25% a 50% como porcentagem da dose diária total. Os aumentos devem ser feitos após estado estacionário ter sido alcançado (ou seja, pelo menos quatro a cinco meias-vidas do medicamento – Tabela 3). Na prática, estabelece-se uma dose diária máxima a ser usada e ajusta-se a dose na consulta mensal seguinte após avaliar a eficácia.

Em geral, opioides têm uma curva de resposta à dose bastante linear. Os riscos de sobredosagem aumentam com doses mais altas da medicação e os riscos e benefícios da terapia com opioides precisam ser reconsiderados com qualquer incremento da dose. Se houver aumento da dose, a evidência de benefício permanecerá fraca ou inadequada e haverá incremento de risco com dosagens mais altas. A relação risco/benefício mudará e precisará ser reavaliada.⁶ Se houver benefício mínimo da terapia com opioides em uma determinada dose, os pacientes serão avaliados quanto a medicamentos alternativos. Alguns especialistas evitam aumentar a dosagem para 90 mg ou mais de MME/dia, pois há poucas evidências para corroborar a função melhorada com essas altas doses.

Tramadol e tapentadol, opioides de mecanismos mistos com inibição adicional da recaptação de norepinefrina e serotonina, apresentam benefícios incertos a

pacientes com dor crônica. Podem ser considerados tratamento de segunda ou terceira linha para pacientes com fibromialgia que não responderam à terapia inicial com outros medicamentos. No entanto, tais opioides apresentam os mesmos riscos associados a todos os opioides e devem ser usados criteriosamente. A eficácia desses fármacos para outros tipos de dor crônica não está clara. Uma revisão sistemática constatou que tramadol melhorou os resultados funcionais e a dor em pacientes com fibromialgia,¹⁶ mas não foi mais eficaz do que AINEs nem nortriptilina para alívio de outras dores crônicas.

• Monitoramento de efeitos adversos

Efeitos adversos são comuns durante a terapia com opioides. Em particular, pacientes que ingerem opioides devem ser monitorados para constipação, náuseas, vômitos, sedação, comprometimento da função psicomotora (os efeitos cognitivos dos opioides podem prejudicar a capacidade de o paciente dirigir) e retenção urinária. Além disso, os prescritores devem permanecer vigilantes quanto a mudanças no estado de saúde que possam elevar os riscos com opioides, como insuficiência respiratória, renal ou hepática, apneia do sono ou doença mental, incluindo transtorno de uso de substâncias.

Pacientes em terapia com opioides podem desenvolver hiperalgesia induzida por tais fármacos, um estado de sensibilização nociceptiva causado pela exposição a opioides em que pacientes tratados com opioides se tornam mais sensíveis a certos estímulos dolorosos. Paradoxalmente, terapia com opioides potencialmente agrava a dor preexistente sob essas condições e a dor e a função melhoraram para alguns pacientes que diminuem com sucesso o uso de opioides. Nesses casos, descontinuação da terapia deve ser empregada. O uso de opioides em longo prazo pode levar a hipogonadismo, imunossupressão e aumento do risco de infarto do miocárdio.

O perfil de efeitos colaterais de tramadol é semelhante ao de outros opioides, embora a incidência de distúrbios gástricos possa ser maior. Convulsões são um risco adicional, principalmente em pacientes que ingerem antidepressivos, neurolépticos ou outros medicamentos que diminuem o limiar convulsivo. Tramadol e tapentadol apresentam preocupações adicionais de segurança associadas à inibição da recaptação de serotonina e norepinefrina, incluindo potencial para síndrome da serotonina. Tramadol também foi associado a risco aumentado de suicídio. Tapentadol se relaciona a menos risco de efeitos colaterais gastrointestinais.

Estratégias para minimizar os efeitos colaterais dos opioides incluem: utilizar medidas preventivas (por exemplo, profilaxia da constipação); titular lentamente as doses; verificar se os sintomas são atribuíveis ao opioide; alterar o regime de dosagem ou a via de administração; usar um analgésico não opioide ou adjuvante para

obter efeito poupador de opioide e, às vezes, adicionar um fármaco para neutralizar o efeito colateral. Se os efeitos colaterais se tornarem problemáticos durante a titulação da dose, será razoável trocar os medicamentos (Tabela 3 e rotação de opioides a seguir) ou diminuir a dose para determinar se os efeitos colaterais diminuem.

• Riscos de uso indevido e sobredosagem

Terapia com opioides sempre acarreta o risco de uso incorreto e sobredosagem. Mesmo o tratamento de curto prazo com opioides para dor aguda se associa a aumento da probabilidade do uso de opioides em longo prazo que, por sua vez, se relaciona a transtorno do uso de opioides e superdosagem. Fatores de risco para o uso indevido de opioides entre pacientes que recebem o medicamento foram explanados anteriormente na triagem do paciente para uso de opioides e fatores de risco, incluindo história pessoal ou familiar de SUD, idade mais jovem (menos de 40 a 45 anos), dor mais intensa, transtornos mentais concomitantes e outros listados a seguir:

- **Dose média diária mais alta:** Entre pacientes em terapia crônica com opioides, o risco de sobredosagem aumenta com a dose diária média. Por exemplo, um estudo descobriu que, em comparação com doses inferiores a 20 MME/dia, aqueles que ingeriram doses mais altas estavam sob risco aumentado de *overdose* (razão de risco [RR] ajustada: 1,44 para 20 a 49 MME/dia; 3,73 para 50 a 99 MME/dia; 8,87 para ≥ 100 MME/dia).⁶ Não está claro se a correlação entre a sobredosagem e a dosagem prescrita reflete as diferenças dos pacientes ou o impacto de doses mais elevadas de opioides.
- **Vários prescritores/prescrições:** o risco de sobredosagem também aumenta com vários prescritores, o uso de várias farmácias e prescrições de opioides sobrepostas.
- **Uso prolongado:** o risco de sobredosagem aumenta com o uso prolongado.
- **Uso de opioides ER/LA:** pode haver mais risco de *overdose* com o uso de opioides ER/LA, particularmente se a terapia for iniciada com opioides ER/LA.
- **Genética:** polimorfismos dos genes do citocromo P450 (CYP) que afetam o metabolismo de fármacos estão cada vez mais sendo identificados. Polimorfismos podem contribuir para a diminuição ou a ausência de enzimas metabólicas ou para o metabolismo excessivo de um composto, podendo ambos alterar o efeito clínico de uma determinada dose de opioide.

• Interações medicamentosas

Tenta-se evitar o uso concomitante de benzodiazepínicos e opioides porque a depressão respiratória aditiva eleva o risco de *overdose* e mortalidade por todas as causas.⁶ Aumento da sedação também pode ocorrer com o uso simultâneo de

opioides e álcool, butirofenonas, fenotiazinas, sedativo-hipnóticos, antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes (ou seja, gabapentina ou pregabalina). A administração concomitante de opioides com gabapentina ou pregabalina se associa a aumento na mortalidade relacionada aos opioides. Gabapentinoides também são cada vez mais mal utilizados entre indivíduos que usam opioides. Tais dados não excluem a necessidade de uso concomitante das medicações descritas, já que, em geral, são importantes adjuvantes para reduzir o consumo de opioides.

Opioides podem interagir com medicamentos inibidores ou indutores das enzimas CYP (isto é, CYP3A4 e CYP2D6). Há várias ferramentas para detectar interações medicamentosas que podem ser consultadas principalmente *on-line*.

Atenção a populações especiais

Algumas populações apresentam riscos aumentados com o uso de opioides.

Idosos

Opioides devem ser usados com cautela em adultos mais velhos, pois apresentam mais risco de efeitos adversos. O uso de opioides no tratamento da dor crônica em idosos deve considerar doenças crônicas e o uso de fármacos concomitantes, elevando o risco de interações medicamentosas e a dificuldade de metabolização e excreção dos fármacos opioides, entre outros, incrementando ou reduzindo efeitos desejados ou colaterais. Além disso, efeitos adversos podem potencializar o risco de quedas que, dependendo da fragilidade, culminam com riscos fatais. Todas essas advertências não resultam em contraindicação ao uso de opioides em idosos, mas devem redobrar cuidados e orientações da família quanto ao uso.

Doença renal

Pacientes com doença renal crônica apresentam mais risco de efeitos colaterais tóxicos de opioides em comparação com aqueles com função renal normal, em razão do acúmulo de metabólitos tóxicos ou ativos, ligação alterada do medicamento, aumento da sensibilidade aos efeitos do sistema nervoso central, da permeabilidade à barreira hematoencefálica e da distribuição alterada do fármaco. Tramadol e metadona são opioides mais seguros a essa população, mas, infelizmente, apresentam dificuldade de manejo pela disponibilidade de apresentação, comercialização ou doses de resgate (no caso da metadona) no Brasil.

Insuficiência hepática

O fígado é o principal responsável pelo metabolismo da maioria dos opioides. As vias metabólicas principais são a oxidação pelo sistema CYP (CYP2D6 e CYP3A4) ou a glucuronidação. Ambas as vias podem encontrar-se alteradas na insuficiência hepática grave, sobretudo a CYP. O sistema CYP pode também ser afetado pela má nutrição, frequente em doentes com insuficiência hepática crônica.

Opioides devem ser usados com cautela em pacientes com insuficiência hepática ou cirrose. Além da questão da metabolização, cirrose pode resultar em esvaziamento gástrico retardado, absorção da mucosa gástrica comprometida pela gastrite, alterações no volume de distribuição por ascite ou na ligação às proteínas.

Fentanila e buprenorfina podem ser usadas com mais segurança, apesar de que nos casos de insuficiência hepática grave podem gerar encefalopatia hepática.

Uso de naloxona

Os prescritores devem atentar para a disponibilidade de naloxona, orientar todos os pacientes que recebem prescrições de opioides e considerar particularmente a prescrição de urgência àqueles com risco aumentado de *overdose* (por exemplo, pacientes com doses maiores de 50 MME ou que estejam ingerindo benzodiazepínicos). Alguns países determinaram que naloxona seja oferecida a pacientes que recebem opioides crônicos em qualquer dose.

Em 2020, a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos (EUA) exigiu que o rótulo de todos os opioides inclua a recomendação de que os profissionais de saúde discutam a disponibilidade de naloxona com todos os pacientes que recebem opioides e considerem especificamente a coprescrição desse fármaco a pacientes que tomam benzodiazepínicos ou outros depressores do sistema nervoso central, que têm história de *overdose* anterior de opioides ou membros da família em risco de ingestão acidental. No Brasil, naloxona encontra-se disponível apenas para uso injetável hospitalar, o que talvez reflita o baixo uso e a ocorrência de *overdose* de opioides em relação aos EUA.

Acompanhamento durante o uso

Durante o início da terapia com opioides, o manejo seguro e eficaz requer um plano de tratamento centrado no paciente e avaliação contínua dos resultados.⁶ Benefícios e danos da terapia com opioides devem ser avaliados dentro de um mês após o início da terapia.⁶ Intervalo mais curto de acompanhamento é apropriado a pacientes que apresentam mais risco de uso indevido, risco de superdosagem ou dor intensa.

Pacientes que não obtêm alívio com terapia com opioides em um mês não têm probabilidade de sentir alívio em seis meses.⁶ É essencial que uma avaliação seja feita e a terapia, modificada e, possivelmente, descontinuada se os objetivos não estiverem sendo alcançados. Para continuar a terapia com opiáceos, os pacientes devem ter alívio satisfatório da dor com efeitos adversos toleráveis ou administráveis (em que os benefícios superam os encargos de quaisquer efeitos adversos), função melhorada (no domínio físico ou psicossocial) e falta de comportamentos aberrantes relacionados ao medicamento.

Estratégias de monitoramento e gerenciamento de risco durante a terapia

Todos os pacientes em terapia opioide crônica requerem vigilância contínua e gerenciamento de risco. Estratificação de risco pode ser útil, mas permanece controversa. Independentemente de os pacientes serem considerados de baixo ou alto risco para efeitos adversos dos opioides, os prescritores devem permanecer vigilantes durante a terapia com opioides para mudanças no estado de saúde que possam levantar preocupações quanto ao aumento dos riscos com opioides, como insuficiência respiratória, renal ou hepática, apneia do sono ou doença mental, incluindo transtorno de uso de substâncias. Várias estratégias de gerenciamento de risco têm sido defendidas para o gerenciamento de pacientes em uso de opioides. Tais estratégias devem ser individualizadas com base na probabilidade de comportamento problemático relacionado ao medicamento, de acordo com a estratificação de risco:

- **Baixo risco** – O monitoramento de pacientes de baixo risco deve incluir consultas regulares de acompanhamento com avaliação contínua da necessidade de tratamento com opioides, triagem regular de drogas na urina e verificação regular do PDMP, se disponíveis.
- **Acompanhamento de rotina** – Todos os pacientes em terapia com opioides devem ser acompanhados regularmente, vistos pelo menos a cada 8 a 12 semanas.⁶ Em cada visita, continua-se a discutir os objetivos da terapia com opioides e documentar benefícios analgésicos e funcionais, efeitos colaterais, o aconselhamento contínuo sobre o uso da terapia com opioides e riscos potenciais.
- **Triagens periódicas de drogas** – A medição de biofluidos (normalmente urina) das concentrações de drogas pode fornecer evidências objetivas para identificar e avaliar pacientes que estejam recebendo opioides. No entanto, a interpretação dos testes de urina para drogas de abuso nem sempre é direta, nem sempre havendo disponibilidade do teste.

Se os resultados do teste de urina forem inconsistentes com a terapia (por exemplo, um medicamento prescrito está faltando ou um medicamento não prescrito ou ilícito está presente), suspende-se a terapia com opioides e, se apropriado, encaminha-se o paciente a um especialista em medicamentos antidependência.

- **Uso de dados de PDMPs** – Em algumas localidades, os prescritores têm acesso aos PDMPs, que monitoram as prescrições de medicações de controle especial. Se disponível, essa ferramenta deverá ser utilizada. Em geral, fornecem informações sobre outras prescrições que podem elevar o risco individual, como coprescrição de benzodiazepínicos ou outros sedativos ou prescrições obtidas de vários prescritores. Essa informação ajuda a otimizar a prescrição adequada e segura de opioides no cenário de dor crônica não oncológica.

- **Risco moderado** – Pacientes com risco moderado de uso indevido requerem monitoramento mais intensivo. Além do monitoramento de pacientes de baixo risco, tal ação pode incluir mais acompanhamento frequente e visitas clínicas obrigatórias para recargas. Alguns desses pacientes podem se beneficiar da consulta com suporte especializado apropriado.
- **Alto risco** – No caso raro em que terapia com opioides é apropriada a pacientes de alto risco, eles devem ser monitorados cuidadosamente e cotratados com um especialista em dependência (em geral, medicamentos para dependência e/ou analgésicos).

Estratégias específicas que podem ser empregadas para esses pacientes incluem contagem de comprimidos (pedir que o paciente traga todos os opioides não usados em cada consulta), coprescrição de naloxona e consulta com membros da família. A contagem de comprimidos pode não ser confiável. Foram observadas estratégias de reposição de comprimidos, como alugar comprimidos de outros usuários, substituí-los por outras medicações, entre outros.

Terapia opioide crônica

Terapia com opioides só deve ser continuada a longo prazo em pacientes que demonstraram que os benefícios superam os danos durante a tentativa inicial de terapia. Uma revisão sistemática de 2014 de 39 estudos em pacientes com dor crônica não oncológica tratados com opioides não encontrou evidências de benefício a longo prazo, mas sim risco aumentado de dano sério (por exemplo, risco aumentado de *overdose*) dependente da dose.¹⁷

Eventos adversos que podem ocorrer durante tentativa de terapia com opioides também são comuns com terapia com opioides crônicos. Uma visão geral de 2017 de 16 revisões sistemáticas de eventos adversos associados ao uso de opioides em médio e longo prazos para dor crônica não oncológica relatou risco de 78% de eventos adversos de qualquer tipo (por exemplo, constipação, tontura, náusea com opioides) e risco de 7,5% de eventos adversos graves, com base em dados de qualidade muito baixa a moderada.¹⁸ Revisões incluídas não relataram a incidência de dependência, depressão nem distúrbios do sono associados à terapia opioide crônica.

• Escolha do agente e dosagem para terapia crônica

Pacientes nos quais os benefícios da terapia com opioide superam os danos podem continuar com o opioide IR/SA usado durante o ensaio inicial de terapia com opioide. A decisão de trocar um opioide IR/SA por um opioide ER/LA deve ser individualizada. Opioides ER/LA devem ser reservados para dor contínua intensa

e só devem ser iniciados em pacientes que estejam tomando opioides por pelo menos uma semana. Não há evidências de que opioides ER/LA sejam mais eficazes do que opioides IR/SA e riscos de sobredosagem e uso indevido são maiores com opioides ER/LA.

Conversão de IR/SA em ER/LA - opioides IR/SA podem ser convertidos em opioides ER/LA como segue:

Conversão de formulação diferente (IR/SA em ER/LA), mas mesmo medicamento

- **Ao converter de uma formulação IR/SA em ER/LA** para o mesmo medicamento (por exemplo, morfina IR em morfina ER), os fármacos podem ser convertidos em um 1:1 com doses ER/LA divididas em duas ou três vezes ao dia. Por exemplo, se um paciente usa 30 mg de morfina IR no total, estes podem ser convertidos em 15 mg de morfina ER, duas vezes ao dia. No entanto, mesmo com o mesmo medicamento, o paciente pode responder de forma diferente às formulações de ER/LA, podendo ser prudente diminuir a dose.
- **Conversão de formulações e medicamentos diferentes** - Em pacientes que já estejam tomando um opioide, mudança nesse fármaco pode começar com uma dose inicial aplicando-se cuidadosamente as informações na tabela de dose equianalgésica. Os dados em tabelas e calculadoras equianalgésicas servem apenas como um guia amplo, no entanto não podem ser usados sem ajustes nem garantem segurança. Doses equianalgésicas de buprenorfina não foram estabelecidas e podem variar amplamente, dependendo da preparação usada e dos fatores do paciente. Doses MME para metadona também são notoriamente imprecisas. A conversão de outros opioides em metadona é um desafio e só deve ser tratada por médicos familiarizados com o uso desse medicamento.

Ao converter um agente IR/SA em um ER/LA para formulações e medicamentos diferentes, empregam-se os princípios da rotação de opioides (rotação de opioides discutidos a seguir) e diminui-se a dose equianalgésica inicialmente. Pacientes devem ser monitorados quanto a eficácia e reações adversas e a dose deve ser ajustada de acordo com tais resultados.

• Buprenorfina para dor crônica

Buprenorfina é um opioide frequentemente usado para farmacoterapia de manutenção para OUD, mas também pode ser prescrita para dor crônica. A FDA aprovou duas preparações de buprenorfina (oral e transdérmica) para dor grave o suficiente para exigir terapia opioide 24 horas por dia, à qual as opções de tratamento alternativas são inadequadas. Preparações de buprenorfina prescritas para OUD são tipicamente preparações combinadas que incluem naloxona, enquanto formulações prescritas para dor crônica geralmente não contêm naloxona.

As doses administradas para dor intensa são normalmente menores do que as usadas para a farmacoterapia de manutenção para OUD. A dose inicial recomendada via oral para dor crônica é de 75 µg, em comparação com uma faixa de 8 a 16 mg no primeiro dia de início da terapia com buprenorfina para OUD. Nos Estados Unidos, a prescrição de buprenorfina para farmacoterapia de manutenção para OUD requer licença especial e treinamento da Drug Enforcement Agency (DEA), enquanto a prescrição para dor crônica não. No momento, apenas buprenorfina transdérmica se encontra disponível no Brasil, não sendo necessário treinamento específico para sua prescrição, mas há várias ferramentas de educação continuada para difundir seu uso correto.

A buprenorfina é um agonista do receptor opioide mu com alta afinidade pelo receptor, mas baixa atividade intrínseca, e um antagonista do receptor opioide kapa. Produz pouca dependência física, está associada a menos hiperalgesia induzida por opioides do que outros opioides e, o mais importante, produz menos depressão respiratória do que outros opioides de ação prolongada. Buprenorfina tem efeito teto para depressão respiratória, mas não para analgesia, em doses clinicamente significativas. Assim, alguns médicos, incluindo alguns colaboradores deste tópico, consideram-na uma opção mais segura do que outros opioides de ação prolongada para pacientes que necessitam de opioides 24 horas por dia para dor crônica. Outros contribuintes discordam e não prescrevem rotineiramente buprenorfina em vez de outros opioides.¹⁹

Apesar das vantagens, buprenorfina está associada às mesmas preocupações de segurança de todos os outros opioides. Ao escolher um opioide com base no perfil de risco, é importante reconhecer que os efeitos benéficos da buprenorfina em relação à depressão respiratória são perdidos quando é administrada com outros depressores respiratórios. Assim, depressão respiratória significativa, poderá ocorrer se a buprenorfina for usada com benzodiazepínicos, álcool ou outros depressores respiratórios. Além disso, apesar de mais restrito, a buprenorfina, é um fármaco com risco de abuso¹⁹ e estratégias de avaliação, monitoramento e gerenciamento de risco devem ser as mesmas para buprenorfina e outros opioides. A maioria das sobredosagens de buprenorfina ocorreu com uso inadequado de buprenorfina em altas doses prescrita para o tratamento de OUD em combinação com outros depressores do sistema nervoso central. Se ocorrer sobredosagem, altas doses de naloxona poderão ser necessárias, bem como doses repetidas ou infusão.

Por causa de sua alta afinidade pelo receptor opioide mu, buprenorfina desloca outros opioides mu e pode precipitar abstinência em pacientes que estão ingerindo opioides de longo prazo (LOT) e não foram completamente afastados de sua medicação antes de iniciar a farmacoterapia para transtorno do uso de

opioides com buprenorfina. Para pacientes com dor crônica que continuarão terapia com opioides, não é aconselhável reduzir totalmente os opioides antes de iniciar buprenorfina e pequenos estudos sugerem que a redução gradual dos outros opioides pode não ser necessária para prevenir a retirada com buprenorfina. No entanto, todos os outros opioides 24 horas por dia devem ser descontinuados assim que buprenorfina for iniciada.

O regime ideal para gerenciar a transição para buprenorfina não está claro e a prática varia.

Estão surgindo regimes de rotação de outros opioides para buprenorfina transdérmica. Semelhantemente à preparação via oral, os fabricantes recomendam diminuir outros opioides para 30 MME/dia ou menos e basear a dosagem inicial em MME diário anterior. No entanto, essa é uma área de conhecimento e experiência clínica em evolução. Ainda assim, pode-se identificar sugestões de manejo no tópico rotação de opioides.

• Metadona e fentanila

Devem ser prescritas apenas por profissionais familiarizados com esses medicamentos. A metadona não deve ser a primeira escolha para um agente ER/AL no tratamento da dor crônica não oncológica e só deve ser prescrita com monitoramento rigoroso.⁹

• Acompanhamento e monitoramento durante a terapia com opioides crônicos

Benefícios e danos para pacientes em terapia com opioides crônicos devem ser avaliados pelo menos a cada três meses para aqueles em doses estáveis de opioides.⁹ Pacientes devem ser vistos com mais frequência após mudanças de dosagem, particularmente se forem iniciados ou aumentados opioides ER/LA.⁹ Riscos de sobredosagem aumentam na primeira semana após a alteração da posologia. Pacientes que estão em transição para ou têm aumentos de dosagem de metadona devem ser vistos dentro de três dias ou em uma semana para outros opioides ER/AL.

Pacientes devem continuar a ser monitorados de forma semelhante a quando iniciaram os opioides. Mudanças no estado de saúde devem ser tratadas continuamente, pois podem levantar preocupações quanto ao aumento de riscos, como insuficiência respiratória, renal ou hepática, apneia do sono ou doença mental, incluindo transtorno de uso de substâncias. Pacientes com maior risco de uso indevido de opioides/comportamentos aberrantes podem precisar de monitoramento mais frequente.

Em cada visita, os pacientes devem ser avaliados quanto a intensidade da dor, estado funcional, progresso em direção aos objetivos da terapia, efeitos adversos e adesão ao tratamento farmacológico e auxiliar prescrito.¹⁰ Para continuar a terapia com opioides, os pacientes devem ter alívio satisfatório da dor com efeitos adversos toleráveis ou administráveis (em que os benefícios superam os encargos de quaisquer efeitos adversos), função estável ou melhorada (nos domínios físicos ou psicossociais) e falta de comportamentos anormais relacionados.¹⁶ Se os benefícios da terapia com opioides não superarem os danos, a terapia deverá ser modificada ou descontinuada.

• Avaliação e gerenciamento de riscos contínuos

Várias ferramentas padronizadas estão disponíveis para avaliar e monitorar pacientes que apresentam alto risco ou comportamentos aberrantes. No entanto, tais ferramentas foram desenvolvidas inicialmente para avaliar pacientes antes do início da terapia com opioides, tendo havido poucos estudos que avaliaram sua eficácia. Avaliam-se os pacientes com a Ferramenta de Risco de Opioides (TRO) ou a Ferramenta de Risco de Opioides - Transtorno do Uso de Opioides (TRO-OD) para monitorá-los durante a terapia com opioides. Pacientes que apresentam alto risco de desenvolver um transtorno pelo uso de opioides durante a terapia ou que apresentam resultados positivos para comportamentos aberrantes devem ser encaminhados para avaliação e tratamento adicionais.

- A Medida Atual de Uso Indevido de Opioides (COMM) pode ajudar a identificar se um paciente atualmente em terapia com LOT pode estar exibindo comportamentos aberrantes associados ao uso indevido de medicamentos opioides durante o tratamento.
- O escore de Diagnóstico, Intratabilidade, Risco, Eficácia (DIRE) foi projetado para prever analgesia e adesão durante o tratamento com LOT, mas também pode ser útil durante o tratamento em andamento.
- Cada categoria (diagnóstico, intratabilidade, eficácia e risco [psicológico, saúde química, confiabilidade e suporte social]) é classificada de um a três, com pontuações mais altas indicando maior possibilidade de terapia opioide bem-sucedida. A ferramenta requer bom histórico e relacionamento com o paciente e leva menos de dois minutos para ser concluída.
- A *Addiction Behavior Checklist* (ABC) também pode ser útil na avaliação de comportamentos adversos e no uso inadequado de opioides em alguns pacientes com dor crônica.
- ORT foi discutida anteriormente.

• Outros problemas

Pacientes que ingerem opioides crônicos podem exigir modificação da terapia por causa de dor irruptiva ou aguda ou tolerância aos opioides.

• Dor irruptiva

É comum em populações com dor oncológica. A coadministração de uma dose de resgate de IR/SA é frequentemente usada no tratamento da dor do câncer com opioides ER/LA. No entanto, pacientes com dor crônica não oncológica podem solicitar opioides para dor irruptiva para aumentar a dose de opioide. Em geral, evitam-se medicamentos opioides para dor irruptiva não oncológicos e tenta-se encontrar opções eficazes não opioides ou não farmacológicas.

• Tolerância a opioides

Tolerância é um processo neuroadaptativo previsível que resulta na perda de efeito ao longo do tempo (e na necessidade de doses maiores para se obter o mesmo efeito analgésico). É benéfica quando ocorrem efeitos colaterais, como náuseas, mas pode ser um problema se ocorrer com analgesia. É importante notar que, em geral, os pacientes não desenvolvem tolerância à constipação induzida por opioides.

Quando tolerância ao efeito analgésico se desenvolve, resposta analgésica aos opioides, às vezes, pode ser restabelecida pela prática de rotação de opioides. Efetua-se rotação dos opioides em pacientes que responderam anteriormente à terapia com opioides, mas observa-se diminuição no controle da dor ao longo do tempo e requerem-se doses maiores de opioides, particularmente quando são iguais ou superiores a 50 MME. Ao alternar entre opioides como parte de um regime de rotação, a dose equianalgésica do novo opioide deve ser calculada e a dose inicial do novo opioide deve ser reduzida em 25% a 50% (75% a 90% para metadona), para ajustar para falta de tolerância cruzada completa. É importante avaliar rotineiramente a eficácia e o desenvolvimento de efeitos colaterais durante a rotação para um novo opioide. A rotação de opioides é discutida separadamente.

Rotação de opioides

A decisão de reduzir gradualmente ou descontinuar os opioides deve ser feita em colaboração com cada paciente individualmente. A redução gradual dos opioides é difícil para pacientes que, frequentemente, temem aumento da dor e sintomas de abstinência dos opioides durante a redução. Além disso, alterações neurobiológicas no estado de dor crônica são complexas e os opioides podem ter efeitos diferentes de suas propriedades analgésicas esperadas (por exemplo,

regulação positiva de receptores opioides, alterações de humor), que podem aumentar a dificuldade de redução gradual. Na maioria dos casos, redução gradual dos opioides deve prosseguir a uma taxa lenta o suficiente para minimizar a probabilidade de ocorrência de sintomas de abstinência de opioides, com o uso de medidas de suporte que diminuam os riscos e maximizem as chances de sucesso. Em muitos casos, redução gradual dos opioides levará à percepção de dor estável e, em alguns casos, diminuição da dor com melhora da função.

Este tópico discutirá indicações para redução gradual de opioides com base na comunidade (ou seja, diminuição da dose ou retirada total de opioides), aconselhamento preparatório antes da redução gradual de opioides, esquemas de redução pragmática, bem como estratégias de gerenciamento de risco durante diminuição gradual de opioides.

Indicações para rotação de opioide ou descontinuação

Considera-se redução gradual dos opioides a todos os pacientes com dor crônica não oncológica que ingerem mais de 90 MME/dia de opioide, bem como a qualquer paciente para quem os benefícios da terapia com opioides não superem mais os riscos do uso contínuo. Isso inclui pacientes para os quais os objetivos funcionais da terapia com opioides não são alcançados, aqueles que desenvolvem efeitos colaterais intoleráveis e pacientes com sinais de OUD. Redução gradual e descontinuação também devem ser realizadas em pacientes cujo quadro doloroso remite.

Tabela 5. Critérios para redução gradual ou descontinuação de opioides em pacientes em terapia de longo prazo para dor crônica

Approximate dose conversions for commonly used opioids (refer to important note below)	
1. Inability to maintain analgesia despite reasonable dose escalation	
2. Intolerable adverse effects at dose that produces effective analgesia with unsuccessful attempts to use alternate opioids	
3. Deterioration in physical, emotional, or social functioning attributed to opioid therapy	
4. Persistent noncompliance with patient treatment agreement	
a. Taking doses larger than those prescribed	
b. Increasing dose without consulting the clinician	
c. Misusing alcohol or illicit drugs	
d. Injecting or inhaling oral, transdermal, topical, or sublingual formulations	
e. Obtaining medications illegally or inappropriately (illegal opioid dealers, forged prescriptions, family members, the internet, multiple clinicians, multiple pharmacies)	
f. Selling prescription medications or illegal drugs	
g. Not adhering to nonpharmacologic components of treatment or refusing monitoring (eg, pill counts, urine drug testing, or opioid use contract)	
h. Behaving in a manner that is intimidating or threatening to care providers	
5. The pain has resolved	
6. Any patient who is taking greater than 90 MME or concurrently using additional sedative medications	

MME: morphine milligram equivalent.
Adapted from: Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Managing Chronic Pain in Adults With or in Recovery From Substance Use Disorders. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 54. HHS Publication No. (SMA) 12-4671. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2011.

• Dose diária de opioides superior a 90 MME/dia

Consistentemente com o Centro de Controle de Doenças e Diretrizes de Prevenção para Prescrição de Opioides para Dor Crônica, a redução gradual de opioides deve ser considerada para todos os pacientes com dor não oncológica que ingerem mais de 90 MME/dia de opioides, uma vez que doses maiores se associam a maior risco de mortalidade.^{1,2} O risco de mortalidade para pacientes com dor crônica em doses diárias totais acima de 100 MME é aproximadamente sete vezes maior do que para pacientes com doses de 1 a 20 MME/dia.²⁰

Tais preocupações muito reais são comunicadas aos pacientes de forma compassiva e não ameaçadora como um componente da entrevista motivacional. No entanto, concorda-se com a opinião de especialistas de que a dose de 90 MME não deve ser vista como um limite estrito e evita-se descontinuação abrupta ou redução rápida forçada, a menos que o paciente (ou seja, em razão de risco de *overdose*) ou a comunidade (ou seja, por desvio) esteja em risco.

Em circunstâncias específicas, os benefícios dos opioides em doses mais altas podem superar os riscos para pacientes selecionados com dor crônica não oncológica grave e persistente, apesar da adesão a terapias não medicamentosas e não opioides (incluindo conformidade com terapias modificadoras da doença primária). No entanto, há debates entre especialistas em tratamento da dor sobre como melhor abordar e estratificar o risco de pacientes que utilizam doses de opioides superiores a 90 MME. Dados o risco de mortalidade associado a doses de opioides acima de 90 MME e a falta de evidências atuais de benefícios de tais regimes em longo prazo, a decisão de exceder 90 MME deve ser mais uma exceção a essa regra (Tabela 6).

• Falta ou perda do efeito terapêutico na dor e na função

Pacientes em uso de tratamento com LOT devem ser monitorados rotineiramente, não apenas para controle da dor, mas também para progresso em direção a objetivos funcionais e desfechos.⁸ Essas metas funcionais (ou seja, metas significativas para o paciente individual) devem ser explicitamente declaradas no acordo de tratamento assinado no início da terapia. Dados disponíveis sugerem que a dor geralmente melhora ou não se altera após redução gradual dos opioides.

• Efeitos colaterais intoleráveis

A utilidade de LOT pode ser limitada por sedação, sonolência, distúrbios do humor, constipação, alterações hormonais com ou sem disfunção sexual ou fun-

ção cognitiva reduzida com concentração ou memória limitada.^{3,10} Tais efeitos colaterais podem ser verificados ao aumentar as doses de opioides ou com a terapia em curso, mesmo quando a dose é estável. Pacientes podem não saber ou negar alguns dos efeitos colaterais. Ter um parente ou amigo que possa relatar suas observações pode ser muito útil.

Tabela 6. Conversões aproximadas de dose para opioides comumente utilizados

Approximate dose conversions for commonly used opioids (refer to important note below)					
Hydromorphone (Dilaudid)		Morphine		Oxycodone	Fentanyl transdermal*
IV (mg/day)	Oral (mg/day)	IV (mg/day)	Oral (mg/day)	Oral (mg/day)	Patch (mcg/hour)
1.25	6.25	8.5	25	15	12
2.5	12.5	17	50	30	25
5	25	33	100	65	50
7.5	37.5	50	150	100	75
10	50	67	200	130	100
12.5	62.5	83	250	165	125
15	75	100	300	200	150
17.5	87.5	117	350	230	175
20	100	133	400	265	200
22.5	112.5	150	450	300	225
25	125	167	500	330	250
27.5	137.5	183	550	360	275
30	150	200	600	400	300
Approximate equianalgesic doses and ratios to determine daily morphine equivalent dose (MED) for commonly used opioids					
Drug		Approximate equivalent oral dose		Approximate equivalent IV or subcutaneous dose	Ratio to determine daily MED (morphine:alternate opioid)
Fentanyl		Not available		0.1 mg (100 mcg)	100:1 (parenteral)
Hydrocodone		30 mg		Not available	1:1 (oral)*
Hydromorphone		7.5 mg		1.5 mg	4:1 (oral); 6.7:1 (parenteral)
Oxymorphone		10 to 15 mg		1 mg	3:1 to 2:1 (oral); 10:1 (parenteral)

Important note: Equianalgesic conversions serve only as a general guide to estimate opioid dose equivalents. When switching to a new opioid, the initial daily dose for the new opioid determined by using above conversions should be reduced by 25 to 50% to adjust for lack of complete mu receptor cross-tolerance (except when switching to methadone, which requires a 75 to >90% reduction; refer to text). For a review of multiple factors that must be considered for safely individualizing conversion of opioid analgesia, refer to UpToDate topic on cancer pain management with opioids, optimizing analgesia.

IV: intravenous; mcg: microgram.

* Suggested doses for conversion to transdermal fentanyl from other opioids are less conservative than recommendations in the United States product labeling. The recommendations in this table are based on guidance available at experienced centers.

¶ Wide interpatient variability in response.

Courtesy of Kathleen Broglio, DNP, MN, ANP-BC, ACHPN and Russell K Portenoy, MD.

Additional data from:

1. National Comprehensive Cancer Network. Adult Cancer Pain, Version 2.2016.

2. Lexicomp Online. Copyright © 1978-2021 Lexicomp, Inc. All Rights Reserved.

Graphix 111216 Version 8.0

• Não adesão ao acordo de tratamento com opioides

Todos os pacientes devem assinar um acordo de tratamento antes de iniciar a terapia com opioides. Esse acordo é um componente-chave da decisão de prescrever LOT. A definição das expectativas do paciente e o monitoramento da conformidade durante o tratamento já foram discutidos separadamente antes.

Normalmente, trata-se a não adesão ao acordo de tratamento com opioides (por exemplo, uso indevido de opioides, uso de substâncias ilícitas, desvio ou obtenção de opioides de vários prescritores) como indicação para redução gradual dos opioides e possível descontinuação, ou encaminhamento para tratamento se

houver suspeita de OUD.¹¹ O desvio representa uma situação especial em que a interrupção abrupta da prescrição pode ser considerada. Se for determinado que o paciente não está tomando opioides e, em vez disso, está desviando toda a prescrição, redução gradual não será necessária antes da descontinuação das prescrições. Evidências objetivas de desvio costumam ser difíceis de obter, principalmente para pacientes que desviam apenas parte de seus opioides. Pode-se suspeitar de desvio se o teste de urina mostrar falta de metabólitos apropriados do opioide prescrito, mas a interpretação dos resultados de urina pode ser complicada.

Médicos que prescrevem devem documentar cuidadosamente todos os planos e detalhes para redução gradual. Se houver evidências de que a comunidade em geral pode ser prejudicada e evidências claras de desvio, a gestão de risco institucional e as autoridades legais deverão ser alertadas.

• Transtorno por uso de substâncias

Pacientes com diagnóstico de OUD ou SUD durante terapia com opioides precisam de consulta especializada para redução gradual, descontinuação ou terapia alternativa.

• Solicitação do paciente

Não raramente, os pacientes iniciarão a discussão e solicitarão redução gradual dos opioides. Em uma pesquisa com aproximadamente 1.200 pacientes que ingeriam opioides em altas doses (≥ 50 MME por dia) para dor crônica não oncológica, metade concordou ou concordou fortemente que gostaria de diminuir ou interromper a ingestão de opioides.²¹ Muitos pacientes solicitam redução gradual do opioide após preocupações levantadas por familiares, amigos ou médicos, bem como conhecimento ou experiência de efeitos adversos, ou cobertura da mídia relacionada aos opioides.

Em um pequeno estudo envolvendo grupos de foco de pacientes em diferentes estágios de redução dos opioides, os pacientes relataram uma série de motivações, incluindo o desejo de tomar menos medicamentos, o reconhecimento de que suas vidas giravam em torno de opioides, efeitos adversos conhecidos dos opioides, efeitos colaterais e o estigma associado ao uso desses medicamentos.

Riscos associados à rotação

O principal risco da redução gradual de opioides é a retirada destes, geralmente com redução muito rápida. Outros riscos graves de redução gradual dos opioides incluem sobredosagem deles e suicídio. Vários estudos constataram associação entre interrupção do uso de opioides em longo prazo e aumento do risco de

overdose, suicídio e automutilação, embora esses sejam estudos retrospectivos e outros fatores possam ter contribuído para tais resultados.

• Superdosagem de opioides

Pacientes em tratamento de longo prazo com opioides (LOT) comumente desenvolvem tolerância a esses medicamentos. Durante a redução dos opioides, tolerância pode ser perdida muito rapidamente (ou seja, em até sete dias) e há risco de *overdose* se os pacientes retornarem rapidamente à dose mais alta ou ingerirem opioides ilícitos adicionais durante a redução. Aconselham-se os pacientes sobre a tolerância e a possibilidade de aumento da sensibilidade aos opioides à medida que tais medicamentos são reduzidos, incluindo uma possível *overdose*, mesmo que voltem à dose de opioide anteriormente normal. Educam-se os membros da família sobre o uso de naloxona e sinais de *overdose*.

• Suicídio

Monitoram-se os pacientes de perto, questionando-os sobre pensamentos de automutilação durante a redução dos opioides. Após a publicação das diretrizes de opioides do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) em 2016, houve relatos de ideação suicida e danos presumivelmente relacionados à redução rápida dos opioides forçados.¹⁸ Tais riscos parecem ser particularmente altos em pacientes com história de SUD e podem ser mais prováveis após redução rápida dos opioides forçados.

A ligação entre dor crônica, LOT e risco de suicídio é complexa e envolve alterações na neurobiologia da via de recompensa. A discussão dessas questões está além do escopo deste tópico.²²

Resultado da tentativa de rotação de opioide

• Redução gradual bem-sucedida

A definição de redução gradual de opioides bem-sucedida depende das indicações para redução gradual e das metas estabelecidas no início do processo. Define-se sucesso contínuo como o progresso contínuo em direção a essas metas. Para pacientes que têm dificuldade de redução gradual, medidas de sucesso podem incluir acréscimo de terapias que facilitarão a redução gradual dos opioides no futuro. Em pacientes que não conseguem diminuir, reavalia-se OUD e considera-se encaminhamento para psiquiatria de dependência sempre que a triagem identifica risco significativo.²⁵

São efetuados todos os esforços para manter um relacionamento construtivo entre paciente e provedor. Vários estudos relataram altas taxas de

abandono do paciente ou término do tratamento durante redução gradual dos opioides. Como exemplo, em um estudo de coorte retrospectivo com mais de 1.600 pacientes em LOT, redução gradual dos opioides se associou a risco aumentado de término do tratamento (*odds ratio* ajustada: 4,3 [95%IC: 2,2-8,5]).²²

• Efeito sobre a dor e a função

Pacientes devem estar cientes de que a angústia pode aumentar temporariamente no início da redução dos opioides. No entanto, dados limitados disponíveis sugerem que essa dor geralmente melhora ou não se altera após a redução dos opioides estar completa. Em uma revisão sistemática de 2017 de estudos que avaliaram os resultados dos pacientes após redução gradual dos opioides, entre 16 estudos de qualidade razoável a boa, redução gradual dos opioides se associou a melhora da dor, função relacionada à dor e qualidade de vida.⁹ Da mesma forma, em um pequeno estudo observacional de instituição única de pacientes que diminuíram LOT em um programa de clínica de dor da comunidade, tanto a intensidade da dor quanto a interferência desta permaneceram inalteradas após redução de opioides em aproximadamente 50%, de uma dose diária de MME de 288 a 150 mg. As conclusões desse estudo podem ser limitadas pela alta taxa de abandono de pacientes (38%).²³

Hiperalgisia induzida por opioides pode ser uma indicação para redução do opioide, mas também ser desmascarada no início da diminuição do opioide.

Em um estudo de pacientes com dor lombar crônica em LOT submetidos à redução gradual de opioides, teste sensorial quantitativo demonstrou hiperalgisia e diminuição dos limiares de dor logo três semanas após uma redução rápida. No entanto, no teste de acompanhamento de seis meses, hiperalgisia foi resolvida com os pacientes com redução gradual dos opioides apresentando limiares de dor semelhantes aos controles virgens de opioides.

Incapacidade de redução

A incapacidade de reduzir opioides pode ser um marcador para OUD. Para pacientes incapazes de progredir na redução gradual, apesar do que parece ser redução lenta apropriada e terapias adjuvantes, reavalia-se para OUD e, se necessário, encaminha-se o paciente para avaliação e tratamento de medicamentos antidependência.

Para pacientes que continuam terapia com opioides, buprenorfina pode ser uma opção razoável para o tratamento da dor crônica.

Pacientes com comportamentos aberrantes

Comportamentos aberrantes ocorrem em um *continuum* e devem ser avaliados cuidadosamente. Comportamentos aberrantes associados ao uso de opioides incluem uso indevido, OUD e desvio:

- **Uso indevido** - O uso indevido refere-se ao uso de qualquer medicamento fora da forma e intenção para os quais foi prescrito.
- **Transtorno do uso de opioides** - OUD é definido como um padrão problemático de uso de opioides que leva a comprometimento ou sofrimento sério. O diagnóstico de OUD é discutido em detalhes separadamente (consulte Transtorno do uso de opioides: epidemiologia, farmacologia, manifestações clínicas, curso, triagem, avaliação e diagnóstico, na seção sobre Diagnóstico).
- **Desvio** - O desvio se refere à redistribuição de um fármaco para um destinatário não intencional ou para o mercado ilícito (consulte Gerenciamento da dor do câncer: princípios gerais e gerenciamento de risco para pacientes que recebem opioides, na seção sobre Desvio).

Comportamentos aberrantes graves que geralmente justificam a descontinuação da terapia incluem escalonamentos de dose não sancionados, visitas repetidas ao consultório ou ao departamento de emergência solicitando medicação para dor, perdendo prescrições ou buscando recargas antecipadas, deterioração da função, aquisição de medicamentos de fontes não médicas, uso de drogas ilícitas, venda de medicamentos e violação repetida de um acordo de opioides. Outros comportamentos, como resistir a mudanças na terapia, reclamar da necessidade de mais medicamentos ou usar o medicamento para tratar outro sintoma, podem ser menos graves, mas precisam ser avaliados.

O surgimento de um único comportamento aberrante não necessariamente confirma a presença de SUD nem comportamento ilícito, mas deve ser cuidadosamente considerado e as decisões de tratamento devem ser individualizadas.²⁶ O encaminhamento para avaliação e tratamento adicionais pode ser apropriado, incluindo encaminhamento para um especialista em dor e/ou avaliação para transtorno de uso de substância para potencialmente iniciar o tratamento assistido por medicação (MAT).

Descontinuando a terapia

A terapia pode ser descontinuada por ineficácia, desenvolvimento de efeitos colaterais intoleráveis, hiperalgesia induzida por opioides, desenvolvimento de OUD ou desvio. Pacientes retirados da terapia com opioides devem continuar a ter a oportunidade de serem tratados com terapias não opioides ou não farmaco-

lógicas para dor crônica. Pacientes que desenvolvem OUD devem ser encaminhados a um especialista em dependências e receber medicamentos para OUD, como metadona ou buprenorfina.

Antes de descontinuar o opioide, a menos que seja descontinuado por causa do desvio, é importante desenvolver um esquema de descontinuação apropriado com o paciente e reduzi-lo de maneira adequada. Mesmo a exposição de curto prazo a um opioide pode causar dependência física, que se manifesta com o surgimento de sintomas de abstinência na redução ou interrupção da terapia.

Dor refratária

Para pacientes que requerem doses particularmente altas de opioides, os efeitos da administração sistêmica podem se tornar intoleráveis. Tais pacientes podem ser candidatos a um sistema de distribuição espinhal implantável que permite a administração intratecal de opioides. Terapia analgésica intratecal deve ser reservada à dor intensa intratável com impacto significativo na qualidade de vida e refratária a todos os outros tratamentos apropriados. Terapias implantáveis não são o foco deste capítulo.

Abuso de opioides

• Manifestações clínicas

Pacientes que apresentam OUD podem parecer intoxicados de forma aguda, em abstinência de opioides ou não apresentar efeitos agudos relacionados ao uso destes.

Pacientes com intoxicação aguda podem apresentar fala arrastada, parecer sedados (“acenando com a cabeça”) e ter pupilas pontiagudas (miose). Se injetaram opioides, os novos locais de injeção poderão ser visíveis no exame físico. A duração da intoxicação aguda dependerá da meia-vida do fármaco ingerido, bem como da tolerância do paciente aos opioides.

Pacientes que desenvolveram tolerância a opioides podem não apresentar efeitos agudos após o uso do medicamento em uma dose típica. Podem não estar se apresentando para tratamento de seu vício, mas, quando hospitalizados por outros motivos, podem mostrar sinais de abstinência de opioides.

Em geral, pacientes com OUD apresentam comprometimento do funcionamento social, o que, segundo a experiência clínica, pode variar amplamente em associação com a gravidade e a duração do distúrbio. Pacientes com transtorno leve podem manter empregos e relacionamentos, mas entrevistas detalhadas podem revelar problemas relacionados ao uso de drogas.

Pacientes com transtorno grave podem se apresentar empobrecidos e envolvidos em comportamentos ilegais (por exemplo, furto em lojas, assaltos, prostituição) para obter dinheiro para comprar heroína ou outros opioides. O uso de heroína (ou outros opioides ilícitos) pode se tornar a característica organizadora da vida de alguns pacientes e seu dia é centrado em obter dinheiro para comprar ou usar a droga. Outros aspectos da vida, como trabalho e relacionamentos, podem ser sacrificados pelo uso de drogas. Embora esse estilo de vida possa levar a problemas legais, muitos usuários não são antissociais (ou sociopatas). Uma vez que alcançam estabilidade, como por meio do envolvimento no tratamento com metadona, problemas com a lei não ocorrem mais; outros aspectos de sua vida (trabalho, relacionamentos) também retornam a padrões mais normais.

Consequências de saúde

Às vezes, pacientes com OUD grave parecem debilitados e com problemas de saúde geral. Pacientes com distúrbio leve ou moderado podem não parecer estar com a saúde abertamente debilitada. Condições médicas específicas que podem resultar do uso de opioides incluem:

• Infecção

Drogas contaminadas e técnica inadequadamente estéril com o uso de fármacos injetáveis levam a infecções localizadas e sistêmicas (por exemplo, celulite, abscesso localizado no local da injeção, endocardite, osteomielite).

O uso de drogas injetáveis com agulhas ou seringas compartilhadas está associado a risco aumentado de infecção por um patógeno transmitido pelo sangue, como HIV e hepatites B e C. Usuários de drogas também apresentam risco aumentado de infecções bacterianas sistêmicas, como pneumonia e tuberculose.

Infecção pelo vírus da hepatite C também pode ocorrer em pessoas que abusam da heroína, mas não a injetam. A transmissão tem sido associada à tatuagem e ao compartilhamento de canudos para insuflação intranasal.

O aumento das taxas de incidência ou de hospitalização para muitas dessas infecções acompanhou a epidemia de OUD observada desde 2000.

• Efeitos sistêmicos

Síndrome do intestino induzida por opioides

Agonistas de opioides afetam a motilidade gastrointestinal com efeitos que geralmente se manifestam como constipação, mas podem resultar em inchaço, saciedade precoce e dor. Ocasionalmente, os pacientes desenvolvem íleo ou síndrome caracterizada por um nível relativamente alto de dor abdominal. Quando a dor é significativa, às vezes o termo “síndrome do intestino narcótico” é aplicado.

Hiperalgesia induzida por opioides

O uso crônico de agonistas opioides pode resultar em hiperalgesia, caracterizada por aumento da sensibilidade à dor. A dor pode ser grave, crônica ou recorrente e significativamente reduzida após a retirada dos opioides com supervisão médica. Nem todos os pacientes tratados com opioides crônicos desenvolvem hiperalgesia induzida por opioides.

Fibrose hepática associada a opioides

Pessoas que usam opioides apresentam mais risco de morbidade e mortalidade relacionadas ao fígado. Em uma análise transversal de 679 participantes de uma coorte de pessoas vivendo com e sem HIV, a associação entre uso de heroína e fibrose hepática foi examinada usando elastografia por ressonância magnética. O uso de heroína se relacionou à fibrose hepática (*odds ratio*: 2,77; IC95%: 1,18 a 6,50), independentemente do uso de outra substância, HIV ou infecção pelo vírus da hepatite C. O mecanismo exato da fibrose é desconhecido. É importante ressaltar que esse estudo foi realizado com o uso de heroína, não com opioides com finalidade analgésica, assim como na leucoencefalopatia.

Leucoencefalopatia relacionada a opioides

Esta encefalopatia foi inicialmente descrita com a inalação de vapor de heroína. Tem espectro clínico variável e está associada à leucoencefalopatia espongiforme. Relatórios subsequentes sugeriram que leucoencefalopatia também pode se desenvolver com injeção de heroína ou cheirar.

Apesar do aumento da prevalência de inalação de heroína, essa complicação permanece rara.

Síndrome amnésica opioide

Aproximadamente 19 casos de síndrome amnésica opioide foram identificados nos Estados Unidos e Canadá, caracterizada por amnésia de início agudo, evidência de uso anterior de opioide na história ou toxicologia e imagem por ressonância magnética do cérebro mostrando sintomas agudos e isquemia hipocampal bilateral. É possível, embora controverso, que todos os casos tenham envolvido fentanila, um opioide sintético, seja em formulação transdérmica usada conforme prescrito, obtido ilegalmente e consumido em *overdose*, seja possivelmente usado como adjuvante de heroína. O diagnóstico dessa síndrome pode exigir testes específicos para opioides sintéticos em pacientes com evidência de uso de opioides e uso de ressonância magnética dentro de uma semana em casos de amnésia após *overdose*.²⁴

Superdosagem e mortalidade

O vício em opioides está associado a aumento de mortalidade em comparação com a população em geral, principalmente por taxas mais elevadas de superdosa-

gem e trauma. Superdosagem e abuso de opioides podem ser evitados conforme discutido anteriormente com a devida triagem e estratificação de risco.

Acidentes

Pessoas que usam heroína apresentam taxas mais altas de colisões com veículos motorizados do que a população em geral; aqueles presos por dirigir embriagado elevaram significativamente as taxas de mortalidade por todas as causas.²⁴ Pacientes mantidos com metadona ou buprenorfina não apresentam déficits significativos nas tarefas relacionadas ao desempenho de direção quando não usam drogas ilícitas.²⁵

Curso

Uma pesquisa nacionalmente representativa dos Estados Unidos de 2002 descobriu que, entre as pessoas que fizeram uso de heroína na vida, 53% desenvolveram transtorno de abuso ou dependência de heroína, segundo o *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*, quarta edição (DSM-IV). Pessoas que experimentam heroína podem fazer parte de uma população selecionada inerentemente sob mais risco de desenvolver OUD.

Um estudo de 2015 de uma amostra nacionalmente representativa (Austrália), baseada na comunidade, estimou que 10% a 20% dos pacientes aos quais foram prescritos opioides para controle da dor não oncológica desenvolveram OUD farmacêutico.²⁶ A maioria dos paciente ingere medicamentos opioides analgésicos prescritos sem tais consequências.

Para pessoas que desenvolvem OUD, recidiva após retirada parece ser comum, particularmente se tratamento de manutenção eficaz não for estabelecido.²⁶ Por exemplo, um estudo de pessoas submetidas à abstinência de opioides sob supervisão médica, por três dias, em internação, revelou que apenas 17% relataram abstinência de opioides em 30 dias de acompanhamento após a alta, embora o uso de fármacos tenha diminuído e o envolvimento com o tratamento tenha aumentado após tratamento de abstinência. Entre as pessoas que se estabilizam com um medicamento agonista opioide, como metadona ou buprenorfina, taxas de recaída são significativamente reduzidas.

Considerações finais

O manejo do uso de opioides na dor crônica não oncológica consiste muito mais que a farmacologia e a farmacodinâmica. É necessário entender como devem ocorrer a triagem e o acompanhamento desses pacientes, selecionar riscos, definir expectativas, manejar os fármacos de acordo com as necessidades do paciente e diagnosticar de efeitos adversos a abuso de substâncias. Para tanto, uma

equipe multiprofissional e um sistema integrado devem manter tais pacientes sob vigilância constante e acompanhamento.

Referências bibliográficas

1. Kraychete DC, Siqueira JTT, Garcia JBS, et al. Recommendations for the use of opioids in Brazil: Part I. *Rev Dor São Paulo*. 2013;14(4):295-300.
2. Kraychete DC, Siqueira JTT, Garcia JBS, et al. Recommendations for the use of opioids in Brazil: Part II. Use in children and the elderly. *Rev Dor São Paulo*. 2014;15(1):65-9.
3. Kraychete DC, Siqueira JTT, Zakka TRM, et al. Recommendations for the use of opioids in Brazil: part III. Use in special situations (postoperative pain, musculoskeletal pain, neuropathic pain, gestation and lactation). *Rev Dor*. 2014;15(2).
4. Kraychete DC, Garcia JBS, Siqueira JTT, et al. Recommendations for the use of opioids in Brazil: part IV. Adverse opioid effects. *Rev Dor*. 2014;15(3).
5. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain – United States, 2016. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65(1):1-49.
6. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, et al. Opioids for Chronic Non cancer Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(23):2448-60.
7. Drugs for pain. *Treat Guidel Med Lett*. 2010;8:25. Disponível em: <https://secure.medicalletter.org/TG-article-92a>. Acesso em: 16 nov. 2022.
8. Pappagallo M, Sokolowska M. The implications of tamper-resistant formulations for opioid rotation. *Postgrad Med*. 2012;124(5):101-9.
9. Severtson SG, Bartelson BB, Davis JM, et al. Reduced abuse, therapeutic errors, and diversion following reformulation of extended-release oxycodone in 2010. *J Pain*. 2013; 14(10):1122-30.
10. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain*. 2009;10(2):113-30.
11. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain – United States, 2016. *JAMA*. 2016;315(15):1624-45.
12. Cheattle MD, Compton PA, Dhirga L, et al. Development of the Revised Opioid Risk Tool to Predict Opioid Use Disorder in Patients with Chronic Nonmalignant Pain *J Pain*. 2019;20(7):842-51.
13. Passik SD, Squire P. Current risk assessment and management paradigms: snapshots in the life of the pain specialist. *Pain Med*. 2009;10(suppl. 2):S101.
14. Baltieri DA, Strain EC, Dias JC, et al. Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opioides no Brasil. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26(4):259-69.
15. Starrels JL, Becker WC, Alford DP, et al. Systematic review: treatment agreements and urine drug testing to reduce opioid misuse in patients with chronic pain. *Ann Intern Med*. 2010;152(11):712-20.
16. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, et al. Opioids for chronic non cancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ*. 2006;174(11):1589-94.
17. Chou R, Deyo R, Devine B, et al. The Effectiveness and Risks of Long-Term Opioid Treatment of Chronic Pain. Evidence Report/Technology Assessment, n. 218 (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center under Contract, n. 290-2012-00014-I). AHRQ Publication, n. 14-E005-EF. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2014.
18. Els C, Jackson TD, Kunyk D, et al. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD012509.
19. Dahan A, Yassen A, Romberg R, et al. Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *Br J Anaesth*. 2006;96(5):627-32.
20. Bohnert AS, Valenstein M, Bair MJ, et al. Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose-related deaths. *JAMA*. 2011;305(13):1315-21.
21. Thielke SM, Turner JA, Shortreed SM, et al. Do patient-perceived pros and cons of opioids predict sustained higher-dose use? *Clin J Pain*. 2014;30(2):93-101.
22. Perez HR, Buonora M, Cunningham CO, et al. Opioid Taper Is Associated with Subsequent Termination of Care: a Retrospective Cohort Study. *J Gen Intern Med*. 2020;35(1):36-42.
23. Darnall BD, Ziadni MS, Stieg RL, et al. Patient-Centered Prescription Opioid Tapering in Community Outpatients With Chronic Pain. *JAMA Intern Med*. 2018;178(5):707-8.
24. Skurtveit S, Christophersen AS, Grung M, et al. Increased mortality among previously apprehended drunken and drugged drivers. *Drug Alcohol Depend*. 2002;68(2):143-50.
25. Baewert A, Gombas W, Schindler SD, et al. Influence of peak and trough levels of opioid maintenance therapy on driving aptitude. *Eur Addict Res*. 2007;13(3):127-35.
26. Chutuape MA, Jasinski DR, Fingerhood MI, et al. One-, three-, and six-month outcomes after brief inpatient opioid detoxification. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2001;27(1):19-44.

Capítulo 6

Medicamentos adjuvantes no tratamento da dor crônica

Kaolan Morais Pereira

Tainá Melo Vieira Motta Pereira

A base do tratamento da dor consiste nas diversas classes de medicamentos disponíveis para atingir a analgesia almejada em cada paciente. Nas últimas décadas, medicamentos adjuvantes (ou coanalgésicos) se somaram a esse arsenal, sendo atualmente medicações de grande impacto e cada vez mais utilizadas, configurando-se como primeira linha de tratamento em alguns tipos de dores.¹

Essa nova classe de medicamentos engloba fármacos classicamente indicados para outros tipos de tratamento, mas que apresentam ações analgésicas importantes em certos tipos de dores. O protótipo dessa classe é, talvez, as medicações mais conhecidas com essa finalidade são gabapentinoides e antidepressivos tricíclicos, porém vários outros fármacos têm sido estudados e classificados como adjuvantes. Essas e outras medicações serão abordadas ao longo deste texto.

Adjuvantes

Medicações adjuvantes podem ser utilizadas como analgésicos primários ou para potencializar a analgesia de outras substâncias,² tendo demonstrado grande benefício em pacientes em uso de opioides sem controle adequado do quadro algíco.

A escolha de uma medicação deve ser embasada na história clínica do paciente, levando em conta comorbidades, alergias, medicações já em uso, bem como características da medicação a ser prescrita, seus benefícios e efeitos colaterais associados. O médico assistente e o paciente devem ter em mente que os efeitos adversos precedem os efeitos analgésicos das medicações, fator que pode alterar muito a adesão do paciente e a resposta ao tratamento. Por isso, educação em saúde, diálogo claro e bom relacionamento médico-paciente são fatores tão importantes quanto o conhecimento técnico do prescritor para o sucesso do tratamento da dor.³

Anticonvulsivantes

Anticonvulsivantes se destacam como medicações de primeira linha no tratamento da dor neuropática, porém apresentam também eficácia analgésica em outros quadros dolorosos, como migrânea e fibromialgia.³

Diversas medicações dessa classe são utilizadas para o tratamento da dor, porém gabapentinoides se destacam como as medicações mais utilizadas e estudadas no mundo.³ Apesar de terem sido inicialmente desenvolvidas como um análogo estrutural do GABA, não apresentam ação GABAérgica nem no metabolismo do GABA.^{4,5} Sua ação principal é na proteína $\alpha 2$ - $\Delta 1$ dos canais de cálcio tipo N presentes no sistema nervoso central, reduzindo a excitabilidade neuronal e a liberação de neurotransmissores excitatórios (Figura 1).^{3,5,6}

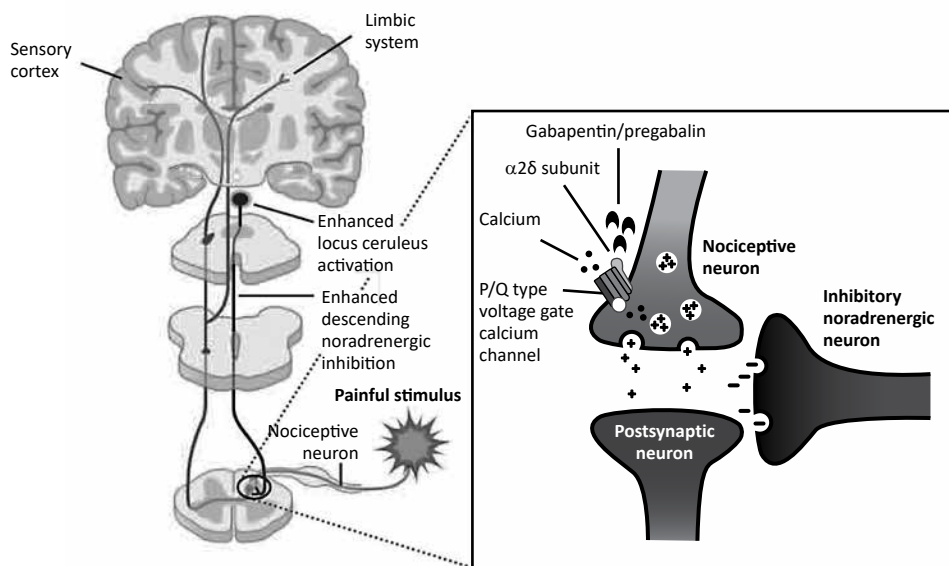


Figura 1. Mecanismo proposto de ação da gabapentina: a molécula de gabapentina se liga à subunidade $\alpha 2$ - Δ dos canais de cálcio voltagem-dependentes, presente nos neurônios pré-sinápticos. O influxo de cálcio nesses canais após potencial de ação de um estímulo algíco leva à liberação de neurotransmissores no corno dorsal da medula espinhal. Gabapentina inibe ou modula essa liberação, ocasionando analgesia. Também, provavelmente, ativa vias noradrenérgicas descendentes inibitórias que regulam a transmissão do estímulo algíco.⁶

Gabapentina é o principal anticonvulsivante utilizado no tratamento da dor e os principais estudos clínicos sobre essa medicação mostram grande impacto no tratamento da dor neuropática, com mais evidências na polineuropatia diabética e na neuralgia pós-herpética.⁴ Apresenta número necessário para tratar entre 4,2 e 6,4.² A dose utilizada nos principais estudos varia entre 900 e 3.600 mg/dia, três

vezes ao dia.⁴ É um fármaco bem tolerado cujos principais efeitos colaterais são tontura, sonolência, ganho de peso e edema periférico.

A titulação do medicamento deve ser feita lenta e gradualmente, até a dose máxima de 3.600 mg/dia.² Há evidências mais limitadas que sugerem o uso dessa medicação para outros quadros dolorosos, como dor pós-toracotomia, lesão medular, síndrome da dor complexa regional, neuropatia por HIV, dor neuropática relacionada a câncer e fibromialgia.³ Gabapentinoides também podem ser utilizados como miorrelaxantes e demonstram benefícios do tratamento da espasticidade em pacientes com esclerose múltipla. Porém, para essa finalidade, seu uso como monoterapia ainda é incerto.⁷

Pregabalina é um fármaco da classe rotineiramente empregado em dores neuropáticas de diversas etiologias e também apresenta mais evidências para o tratamento de polineuropatia diabética e neuralgia pós-herpética. Pregabalina não apresenta benefícios no tratamento da neuropatia associada a HIV. Manifesta modesta eficácia no tratamento da fibromialgia, sendo muito eficaz em apenas uma pequena parcela dos pacientes com dor moderada a grave.⁸ A dose habitualmente eficaz é de 150 a 600 mg/dia, em duas doses. Seus efeitos colaterais são semelhantes aos da gabapentina (Tabela 1).^{3,9}

Essas medicações não se ligam a proteínas plasmáticas e são desprovidas de metabolização hepática, não afetando a via do citocromo P450, e não apresentam interações farmacocinéticas do tipo fármaco-fármaco. Sua eliminação é renal e proporcional à *clearance* de creatinina, devendo ter doses ajustadas em pacientes com disfunção renal (Tabela 2).^{3,6,8}

Tabela 1. Efeitos colaterais da pregabalina *versus* gabapentina

Druga	Mecanismo de ação	Efeitos colaterais	Ajustes	Dose inicial/dose máxima	Titulação
Gabapentina	Atua na subunidade alfa-2-delta-1 dos canais de cálcio voltagem-dependentes, inibindo a transmissão da dor e a sensibilização central	Tontura, sonolência, ganho de peso e edema periférico	Redução da dose na insuficiência renal	100 a 300 mg, uma a três vezes ao dia 1.200 mg, três vezes ao dia Dose efetiva 1.200 mg a 3.600 mg/dia	100 a 300 mg, três vezes ao dia, diariamente, a cada 3 a 7 dias
Pregabalina	Atua na subunidade alfa-2-delta-1 dos canais de cálcio voltagem-dependentes, inibindo a transmissão da dor e a sensibilização central	Tontura, sonolência, ganho de peso e edema periférico	Redução da dose na insuficiência renal	25 a 75 mg, uma vez ao dia 300 mg, duas vezes ao dia Dose efetiva 150 mg a 600 mg/dia	75 mg por dia após 3 a 7 dias, depois 150 mg a cada 3 a 7 dias

Tabela 2. Clearance de creatinina da pregabalina versus gabapentina

Clearance de creatinina (ml/min)	Dose máxima/dia Pregabalina	Dose máxima/dia Gabapentina
> 60	600 mg	3.600 mg
30 - 60	300 mg	1.400 mg
15 - 30	150 mg	700 mg
< 15	75 mg	300 mg

Ambas são absorvidas no intestino delgado, sendo a pregabalina também absorvida no cólon proximal.⁸ Uma vantagem importante desse último fármaco é seu melhor perfil de absorção, já que apresenta absorção não saturável e independente de transportadores, o que permite farmacocinética linear e mais biodisponibilidade oral³ (90% x 30% a 60% de gabapentina). Gabapentina é absorvida apenas por transportadores de aminoácidos específicos, sendo um processo facilmente saturável,³ diminuindo sua biodisponibilidade à medida que a dose utilizada aumenta.⁷ Por isso, sua administração é feita em três a quatro doses por dia. Alguns países já contam com formulações de liberação prolongada e gabapentina enacarbil, um pró-fármaco gastrorretentivo que melhora a absorção do fármaco (Tabela 3).⁷

Tabela 3. Farmacologia da gabapentina versus pregabalina

	Gabapentina	Pregabalina
T pico plasmático (horas)	2 - 3	1
T1/2	5 - 7	5,5 - 6,7
Biodisponibilidade oral	27% - 60%	> 90%
Farmacocinética	Não linear	Linear
Ligação a proteínas plasmáticas	< 3%	Zero (presumido)
Excreção renal	100% inalterada	92% a 99% inalterada

Fenitoína foi o primeiro fármaco a ser utilizado no tratamento da neuralgia do trigêmeo.¹⁰ Atualmente, essa medicação foi deixada de lado por seus efeitos colaterais e emergência de fármacos com perfis mais favoráveis. Porém, em razão de sua apresentação venosa, pode ser indicada em casos de crises agudas

de dor neuropática.¹¹ Carbamazepina atua no bloqueio dos canais de sódio, sendo historicamente a primeira linha de tratamento para neuralgia do trigêmeo, sendo sua dose usual de 600 a 1.600 mg/dia.³ Atualmente, oxcarbazepina, metabólito da carbamazepina com melhor tolerabilidade, também é considerada primeira linha no tratamento dessa doença.¹² Apresenta grande risco de hiponatremia associado ao uso. Se um dos fármacos não foi bem tolerado, a outra medicação deve ser utilizada – 200 mg de carbamazepina equivalem a 300 mg de oxcarbazepina.¹²

Efeitos colaterais potencialmente fatais, como discrasias sanguíneas e síndrome de Stevens-Johnson, são descritos.³ Também pode ser considerada no tratamento da polineuropatia diabética.¹³ Para dores neuropáticas crônicas, não há evidências que corroborem seu uso como primeira linha (Tabela 4).¹⁴

Tabela 4. Dosagem e titulação da carbamazepina *versus* oxcarbazepina

Droga	Dose inicial	Frequência	Dose diária usual	Titulação
Carbamazepina	200 - 400 mg	2 - 4 vezes ao dia	200 - 1.800 mg	200 mg a cada três dias
Oxcarbazepina	300 - 600 mg	2 - 4 vezes ao dia	300 - 2.700 mg	300 mg a cada três dias

Topiramato atua no bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes, aumentando a neurotransmissão GABAérgica,³ e apresenta evidências estabelecidas na profilaxia de quadros de migrânea, geralmente em doses entre 100 e 200 mg/dia.¹⁵ Um efeito colateral importante é a queda do bicarbonato sérico, devendo este ser monitorado. Sonolência, tontura, ataxia e dificuldade de memória estão entre os efeitos colaterais.³

Outros anticonvulsivantes, como lamotrigina e levetiracetam, são utilizados em dores neuropáticas refratárias ao tratamento convencional, sem evidências fortes na literatura que corroborem seu uso rotineiro.^{16,17}

Tratamento com anticonvulsivantes deve ser titulado lentamente, com aumento gradual das doses até que sejam obtidos efeitos terapêuticos ou efeitos colaterais limitantes. Em geral, uma prova terapêutica de quatro a seis semanas é realizada para definir a eficácia analgésica dessas medicações.

Antidepressivos

Antidepressivos são medicamentos classicamente utilizados no tratamento da dor crônica, destacando-se sua grande importância no tratamento da dor neuropática, na fibromialgia e na migrânea. Esse fato é explicado pela grande quanti-

dade de interações desses fármacos com as vias nociceptivas, sendo a inibição da recaptação de norepinefrina e a consequente modulação das vias inibitórias descendentes provavelmente os mecanismos de ação mais importantes. Entretanto, os efeitos mediados por serotonina e dopamina podem também influenciar a ação analgésica dessa classe de fármacos.¹⁸

Os efeitos antidepressivo e analgésico dessas medicações ocorrem de maneira independente. Porém, apesar de as doses analgésicas serem inferiores às doses antidepressivas, pacientes com humor deprimido devem ser candidatos à introdução precoce desses fármacos.

Atualmente, os antidepressivos mais indicados para o tratamento da dor pertencem às classes dos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs) e dos antidepressivos tricíclicos (ADTs).¹⁹⁻²¹ O inibidor da recaptação de dopamina, bupropiona, também tem mostrado benefícios no tratamento da dor neuropática (Tabela 5).^{22,23}

Tabela 5. Antidepressivos indicados no tratamento da dor

		Antidepressivos tricíclicos		Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina	Inibidor da recaptação de dopamina e noradrenalina	Inibidor seletivo da recaptação de serotonina
		Aminas terciárias Amitriptilina Imipramina Clomipramina	Aminas secundárias Nortriptilina Desipramina	Duloxetina Venlafaxina	Bupropiona	Fluoxetina Paroxetina Citalopram
Inibição da recaptação	Serotonina	++	— / ++	++	—	++
	Noradrenalina	++	++	++	++	—
	Dopamina	—	—	—	++	—
Bloqueio de receptor	α-adrenérgico	++	++	—	—	—
	H1- histaminérgico	++	++	—	—	—
	Muscarínico	++	++	—	—	—
	NMDA	++	++	—	?	—

+ (efeito presente)
— (efeito ausente)
? (efeito desconhecido)

Independentemente do antidepressivo escolhido, a titulação até a dose ideal para o tratamento deve ser lenta, sempre partindo de baixas doses da medicação. Em geral, avaliação da melhora da dor é feita em uma semana. Doses altas de antidepressivos tricíclicos devem ser acompanhadas cautelosamente com avaliações da dosagem sanguínea do fármaco e de eletrocardiogramas, especialmente pelo potencial arritmogênico dessas medicações e aumento do intervalo QT.

• Antidepressivos tricíclicos

Antidepressivos tricíclicos, em especial amitriptilina, foram umas das medicações adjuvantes primeiramente utilizadas na prática clínica e, apesar de eficazes, apresentam um perfil de efeitos colaterais importante. São os antidepressivos mais estudados no tratamento da dor, considerados primeira linha no tratamento da dor neuropática.

Essa classe de fármacos inclui aminas terciárias (amitriptilina, imipramina, clomipramina, trimipramina e doxepina) e secundárias (nortriptilina, desipramina, protriptilina e maprotilina), sendo as maiores evidências científicas para a amitriptilina.³ Em geral, as doses analgésicas são inferiores às doses antidepressivas, porém pacientes com quadros algicos e depressão podem se beneficiar dos efeitos tradicionais dessas medicações.

São absorvidos no intestino delgado e apresentam boa biodisponibilidade oral, com pico plasmático de duas a seis horas. São lipossolúveis e ligam-se às proteínas plasmáticas. Meia-vida longa permite que a medicação seja administrada em dose única diária.³ Metabolismo hepático ocorre pela via do citocromo P450 e sua excreção é renal.²⁴

Atuam nas vias descendentes inibitórias (mediante aumento da noradrenalina e serotonina disponíveis para modular essas vias), além de outras ações como antagonistas dos receptores 5HT₂, alfa, histamínicos, muscarínicos, N-metil-D-aspartato (NMDA) e bloqueadores dos canais de sódio e cálcio.^{2,25}

Tais medicações são utilizadas como primeira linha para o tratamento de dores neuropáticas de diversas etiologias. Atuam também nas cefaleias, com destaque para a ação da amitriptilina na migrânea. Para pacientes com fibromialgia, ADTs parecem melhorar a dor, a qualidade do sono, a fadiga e a sensibilidade e revisões sistemáticas corroboram seu uso como segunda linha de tratamento, após pregabalina e duloxetina.^{24,26,27}

Um estudo recente mostrou que a associação de amitriptilina com pregabalina pode aumentar a eficácia e a biodisponibilidade da pregabalina, otimizando o tratamento analgésico.²⁸ São utilizadas também no tratamento de dores lombares e pélvica crônica. Aparentemente, não apresentam efeito na dor neuropática associada a HIV (Tabela 6).²⁹

Tabela 6. Principais indicações e dosagem da amitriptilina

Droga	Principais indicações	Dose inicial/dose máxima
Amitriptilina	Cefaleia/migrânea	10 a 25 mg/100 mg à noite
	Dor neuropática	25 a 50 mg/150 mg à noite (ou duas vezes ao dia)
	Dor lombar crônica	25 a 50 mg/150 mg à noite
	Fibromialgia/dor crônica generalizada	25 a 50 mg/150 mg à noite (ou duas vezes ao dia)

Fonte: Schneider J, et al.²⁴

O amplo espectro de mecanismos de ação dessas medicações implica um perfil importante de efeitos colaterais que podem ser limitantes em alguns pacientes, especialmente idosos.² Entre os principais efeitos colaterais, encontram-se aqueles associados à ação antimuscarínica, como taquicardia, boca seca, retenção urinária, exacerbação do glaucoma de ângulo fechado e constipação.^{3,25} Risco de *delirium* também deve ser considerado, especialmente em idosos.² Ação alfabloqueadora pode levar a hipotensão ortostática e arritmias associadas ao aumento do intervalo QT.³

Pacientes devem ser alertados para o risco de suspensão abrupta do tratamento, com risco de síndrome de descontinuação em cerca de 40% deles, levando a tontura, insônia, cefaleia, náuseas, vômitos e sintomas psiquiátricos.²⁴

Aminas secundárias são mais seletivas e apresentam melhor perfil de efeitos colaterais do que a amitriptilina, com menos efeitos anticolinérgicos e autonômicos, sendo por isso mais indicadas.³ O uso dessa classe de antidepressivos em idosos deve ser restrito e, caso seja necessário, nortriptilina deve ser considerada por apresentar efeitos anticolinérgicos menos intensos.² A dose de nortriptilina se inicia em 10 a 25 mg/dia, podendo chegar a 150 mg/dia (Tabela 7).³⁰

Tabela 7. Efeitos adversos de ADTs

		Sedação	Hipotensão	Ganho de peso	Efeitos cardíacos
Aminas terciárias	Amitriptilina	+++	+++	++	+++
	Clomipramina	++	++	+	++
	Imipramina	++	+++	++	+++
Aminas secundárias	Desipramina	+	+	+	++
	Nortriptilina	+	+	+	++

Tricíclicos não devem ser utilizados em pacientes com distúrbios de condução cardíaca e devem ser evitados em pacientes cardiopatas, com hiperplasia prostática grave, glaucoma de ângulo fechado e epilepsia (reduzem o limiar convulsivo). Pacientes em uso de outras medicações que podem prolongar o intervalo QT devem ser acompanhados de perto e com cautela.²⁴

• Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina

IRSNs (duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina, milnaciprana) ou duais agem na regulação das vias descendentes da dor, sendo empregados, principalmente, no tratamento de dores neuropática, musculoesquelética e lombar e fibromialgia.²⁵

A medicação com propriedade analgésica mais bem estabelecida nessa classe é a duloxetina,^{21,31,32} porém venlafaxina também é utilizada no tratamento da dor. Duloxetina é eficaz no tratamento da dor neuropática, como polineuropatia diabética, dor neuropática oncológica e relacionada à quimioterapia, e também apresenta evidências no tratamento da fibromialgia e dor lombar associada a quadros de osteoartrite.²⁵ É considerada medicação bem tolerada pelos idosos. Sua dose inicial é de 30 a 60 mg/dia, podendo chegar a 120 mg/dia.³

Venlafaxina é um fármaco seguro e bem tolerado para dor neuropática, mas não apresenta ação superior à de outras medicações mais empregadas para esses quadros, como pregabalina e duloxetina.²⁵ Um destaque importante é a opção por venlafaxina no tratamento de pacientes em uso de tamoxifeno para tratamento de câncer de mama, já que duloxetina interage com tamoxifeno e diminui sua eficácia, sendo, por isso, não recomendada a tais pacientes.²

Venlafaxina é mais potente como inibidor da recaptação de serotonina do que de noradrenalina e sua ação noradrenérgica ocorre acima de 75 mg/dia, doses em que apresenta influência na diminuição da dor. Porém, pode apresentar risco aumentado de surgimento de hipertensão arterial.³

Tais medicações têm melhor perfil de efeitos colaterais quando comparado ao de ADTs,² causando náuseas, sonolência e disfunção sexual. Duloxetina, um dos fármacos mais utilizados dessa classe, leva comumente a efeitos colaterais gastrointestinais, boca seca e constipação intestinal.

• Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) (fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram e escitalopram) apresentam menos efeitos

colaterais quando comparados com tricíclicos, já que não possuem afinidade por receptores colinérgicos nem adrenérgicos. Porém, não apresentam eficácia analgésica importante, no contexto de tratamento da dor, sendo utilizados com foco no tratamento de sintomas associados à dor, como depressão e ansiedade, ou em associação a um ADT.^{2,3}

• Bupropiona

Essa medicação apresenta propriedades que inibem a recaptação de noradrenalina e dopamina. Tal fármaco apresenta pouca influência na libido, sendo seus principais efeitos colaterais boca seca e insônia. Pode ser utilizada na dor neuropática. Há estudos que sugerem sua ação na dor associada à doença inflamatória intestinal, porém tal indicação não foi bem estabelecida e mais estudos são necessários sobre o tema.²⁵

• Trazodona

Atua no metabolismo da serotonina, inibindo a recaptação e como antagonista de receptor 5HT_{2A}, aumentando a neurotransmissão desse fármaco. Sua prescrição mais frequente é relacionada a quadros de insônia, sendo utilizada também no tratamento de ansiedade e depressão. Seu uso na fibromialgia pode levar à melhora da gravidade global da doença, com melhora significativa quando associada à pregabalina.³

• Outros antidepressivos

Outras medicações antidepressivas têm sido estudadas para o tratamento de quadros dolorosos. Mirtazapina (um bloqueador dos receptores pré-sinápticos α_2 -adrenérgicos) pode apresentar efeito na fibromialgia e inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) (fenelzina, tranilcipromina e moclobemida) apresentam evidência limitada no tratamento de sintomas dessa doença. Um ponto importante é o risco de associação de IMAOs com ISRSs e ADTs, o que pode levar à síndrome serotoninérgica.³

Reboxetina inibe seletivamente noradrenalina e pode ter efeito em pacientes com dores crônicas e depressão.

Corticosteroides

A experiência clínica sugere que essa classe de medicamentos pode ser utilizada no tratamento de diversos tipos de dor, como neuropática, oncológica, óssea e por aumento da pressão intracraniana, entre outros. Provavelmente, sua ação analgésica se relaciona à atividade anti-inflamatória intrínseca do fármaco, com alívio do edema tissular e da dor associada a essa quadro.³³⁻³⁵ Outra propriedade da medicação a ser explorada é seu efeito antiemético.

A escolha do melhor fármaco e da dose empregada envolve vários aspectos. Dexametasona é amplamente empregada, sendo a primeira escolha na dor oncológica provavelmente por apresentar menos efeitos mineralocorticoides e longa meia-vida. Em alguns casos específicos, podem ser indicados ciclos de altas doses de corticoides, como classicamente recomendados nos casos de síndrome da compressão medular, na qual doses iniciais de 50 a 100 mg podem ser indicadas, seguidas até de 24 mg, quatro vezes ao dia. Alguns autores extrapolam esse tratamento a pacientes em outros quadros de crise de dor refratária ao uso de opioides.

Um grande limitante ao uso contínuo dos esteroides são seus efeitos colaterais. Especialmente em casos de doses altas ou uso prolongado, os pacientes podem evoluir com complicações graves, como síndrome de Cushing, úlcera péptica, edemas e hiperglicemias. A retirada do fármaco, caso não seja feita de maneira correta nem criteriosa, pode levar à insuficiência adrenal, quadro grave e ameaçador à vida.^{33,35} Assim, pacientes em uso de corticosteroides devem ser bem orientados quanto à medicação e monitorados pelo prescritor durante o tratamento.

α2-agonistas

Tais medicações agem provavelmente nas vias endógenas moduladoras da dor. O uso dessa classe como analgésicos multimodais é embasado em diversos estudos. Clonidina é o fármaco mais estudado da classe, enquanto poucos estudos corroboram tizanidina e dexmedetomidina. Tizanidina é utilizada no tratamento da dor por sua ação miorrelaxante. Estudos em animais sugerem efeito antálgico de tizanidina via oral, inclusive com ação na dor de origem neuropática.³³ Clonidina apresenta importante efeito analgésico por via intratecal, com impacto no controle da dor pós-operatória.

Relaxantes musculares

Relaxantes musculares ou miorrelaxantes são um grupo heterogêneo de medicações, com diferentes classes farmacológicas, utilizados no tratamento de espasticidade e espasmos musculares (contrações involuntárias da musculatura esquelética),⁷ duas condições diferentes que podem causar dor e diminuição na qualidade de vida, cada qual com seu tratamento específico.

Espasticidade é uma doença do primeiro neurônio motor que se manifesta com aumento do tônus muscular e rigidez, encontrada em várias doenças, como esclerose múltipla, paralisia cerebral e lesões do sistema nervoso central.³⁶

Sua etiologia não é totalmente compreendida, mas é provável que se relacione com estímulo excessivo ou diminuição da inibição do neurônio motor alfa. As medicações que atuam nessas doenças agem no sistema nervoso central ou diretamente no músculo.^{7,36}

Espasmos musculares são contrações involuntárias da musculatura esquelética relacionadas a alterações musculoesqueléticas periféricas.

Miorrelaxantes podem ser divididos em duas classes: os que atuam na espasticidade e os que atuam nos espasmos musculares. Antiespasmódicos se dividem em benzodiazepínicos e não benzodiazepínicos (que agem no tronco encefálico e na medula espinal).^{36,37}

Em geral, tais medicações não são intercambiáveis, porém diazepam e tizanidina possuem respaldo para uso em ambas as condições clínicas.³⁶

Há poucos estudos comparando essas medicações entre si. Assim, a escolha do relaxante muscular a ser prescrito se baseia nos fatores do paciente, como potenciais efeitos adversos, interações medicamentosas e comorbidades. Um ponto a ser considerado durante a prescrição de um relaxante muscular é a idade do paciente. Alguns fármacos são pouco tolerados por pacientes idosos, especialmente em razão de efeitos colinérgicos e sedação. O risco de quedas e fraturas também é importante. Um estudo norte-americano mostrou aumento de 40% no risco de fraturas associadas ao uso de relaxantes musculares (Figura 2).^{36,38}

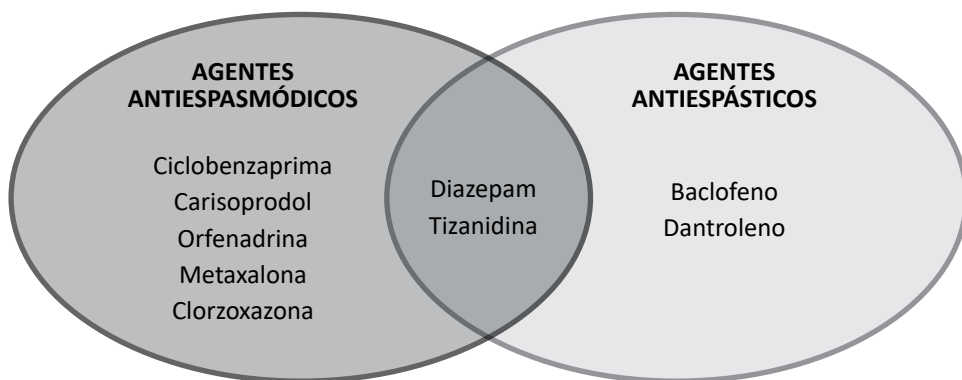


Figura 2. Classes dos miorrelaxantes.

Diazepam é o único benzodiazepínico aprovado pela Food and Drug Administration como relaxante muscular. Atua via receptores GABAérgicos, sendo utilizado em pacientes com espasmos e espasticidade. Porém, não é indicado como agente de primeira linha pelo risco de sedação e abuso. Em idosos, deve especialmente ser evitado pelo risco de confusão mental e quedas.⁷ A posologia recomendada pelo fabricante é de 2 a 10 mg, três a quatro vezes ao dia, podendo ser titulada até a dose máxima de 30 mg. Pode ocasionar sonolência, fadiga e ataxia associadas a seu uso.⁷

Tizanidina é um $\alpha 2$ -agonista de ação central que inibe a liberação pré-sináptica de neurotransmissores excitatórios, além de potencializar a ação da glicina. Doses iniciais recomendadas são de 4 mg, três vezes ao dia, podendo ser ajustadas até

36 mg/dia.⁷ Sua metabolização é hepática e medicações que inibem o citocromo P450 (ciprofloxacino, antiarrítmicos, cimetidina e anticoncepcionais orais) podem elevar sua concentração plasmática. A excreção é renal e por fezes.

Efeitos colaterais incluem boca seca, hipotensão e aumento assintomático de enzimas hepáticas, devendo estas serem dosadas periodicamente. Pacientes em uso dessa medicação podem apresentar sintomas associados à retirada abrupta da medicação, como síndrome hiperadrenérgica (taquicardia, hipertensão, tremor, ansiedade e aumento do tônus).⁷

Antiespasmódicos

Ciclobenzaprina é estruturalmente similar aos tricíclicos e destaca-se por sua ação sedativa importante. Seu mecanismo de ação não foi totalmente elucidado, mas provavelmente age como um $\alpha 2$ -agonista nas vias descendentes da dor, além de apresentar antagonismo 5HT₂.

Apresenta os mesmos efeitos adversos que os ADTs, sendo não recomendadas a pacientes com alteração da condução cardíaca ou que já fazem uso de medicações que prolongam o intervalo QT. Os mais comuns são tontura e sonolência. A metabolização é hepática e a meia-vida, longa, chegando a 36 horas, dependendo da fisiologia de cada paciente. Cuidado especial deve ser tomado no caso de se prescrever ciclobenzaprina a idosos, especialmente pela meia-vida longa desse fármaco e diminuição do metabolismo hepático nesses pacientes, o que eleva o risco de efeitos adversos nessa população.⁷

A posologia varia de 5 mg, três vezes ao dia, até 10 mg, três vezes ao dia, e para formulações de liberação prolongada, a dose inicial é 15 mg/dia, podendo ser ajustada para 30 mg/dia. Pacientes que usam a medicação de liberação prolongada costumam apresentar menos sonolência. O tempo de uso indicado é até três semanas, não havendo evidências de uso crônico.⁷

Carisoprodol é um relaxante muscular de ação central que também reduz a percepção de dor. Apresenta a particularidade de produzir meprobamato durante sua metabolização hepática, um metabólito com ação *barbiturate-like* nos receptores GABA que leva a sedação e ansiólise, podendo causar dependências física e psicológica em uso prolongado. Essa metabolização é hepática e depende do CYP2C19 e o polimorfismo genético pode afetar a concentração da medicação.³⁷ Também provoca sonolência, tontura e risco de depressão respiratória aumentada em pacientes em uso concomitante de outras medicações de risco.⁷

Estruturalmente, orfenadrina é similar a difenidramina, com efeitos anticolinérgicos e anti-histamínicos que levam a sedação, boca seca, constipação intestinal, entre outros efeitos.⁷ Pode apresentar também efeitos cardiovasculares, como taquicardia e arritmias. Possui algum grau de efeito analgésico e euforizante.³⁶

Metaxalona não tem um mecanismo de ação bem estabelecido e seu efeito se associa à depressão do sistema nervoso central. Apresenta metabolismo hepático e excreção renal, sendo contraindicada a pacientes com disfunção hepática ou renal. A função hepática deve ser monitorizada durante seu uso. A dose indicada é de 800 mg, três a quatro vezes ao dia. Sua absorção é otimizada com alimentos ricos em gorduras, por isso deve ser ingerida com alimentos.³⁶

Clorzoxazona também possui ação central, com efeitos colaterais como sonolência e tontura. Pode levar à hepatotoxicidade celular importante. Monitorização rigorosa de efeitos colaterais que indiquem alguma gravidade (como febre, *rash* ou colúria) e exames periódicos da função hepática devem ser feitos, com suspensão da medicação no caso de qualquer sinal ou sintoma de lesão hepática.³⁶

Tratamento da espasticidade

As principais medicações para o tratamento da espasticidade são baclofeno e dantroleno. Baclofeno é um dos relaxantes musculares mais utilizados no tratamento da dor. Trata-se de um derivado do ácido gama-aminobutírico (GABA) que age nos receptores GABA-B no cérebro e nas lâminas II e III da substância cinzenta da medula espinal,³⁹ atuando de maneira inibitória pré e pós-sináptica, além de inibir a liberação de substância P na medula espinal, levando à analgesia.

Encontra-se disponível nas formas oral e intratecal, sendo utilizada em bombas de infusão intratecais em casos de espasticidade graves e intratáveis. Um estudo com pacientes em uso de terapia intratecal por um longo período (entre 10 e 24 anos) mostrou altos níveis de satisfação, com baixos níveis de dor e infrequentes queixas de espasmos.⁴⁰

Essa medicação deve ser iniciada em doses baixas com aumento lento e gradual, especialmente por seus efeitos colaterais, como sonolência, fraqueza e náuseas. Doses iniciais usuais são 10 a 30 mg/dia, em três ingestas, sendo a manutenção realizada com 40 a 80 mg/dia. Em pacientes com indicação de uso intratecal, antes do implante definitivo de uma bomba de infusão intratecal de baclofeno, deve-se realizar um *screening*, uma dose em *bolus* que funciona como dose-teste, permitindo que a resposta do paciente seja avaliada.

Após o implante da bomba de infusão, a dose inicial diária deve ser o dobro da dose-teste efetiva. Se, durante o *screening*, o paciente apresentou resposta prolongada ao fármaco ou alguma reação adversa (alteração de sinais vitais ou nível de consciência), a dose inicial deve ser a mesma utilizada como dose-teste e, em algumas circunstâncias, pode ser considerada 50% desse valor.⁴⁰

Apresenta metabolismo hepático e excreção predominantemente renal. Os principais efeitos colaterais são boca seca e sedação e sua retirada oral ou intra-

tecal abrupta pode levar a uma síndrome de retirada com agitações, alucinações, tremores e taquicardia.^{7,36}

Dantroleno é um derivado da hidantoína que atua periféricamente nos canais de rianodina, inibindo a liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático e, consequentemente, a contração muscular. Pode ser utilizado para espasticidade relacionada a distúrbios, como lesão medular, paralisia cerebral e esclerose múltipla.³⁶ Porém, apresenta efeitos adversos importantes, como fraqueza e dispneia, principalmente risco importante de hepatotoxicidade. Assim, seu uso é restrito a condições agudas, como hipertermia maligna.

Riluzol inibe a liberação de glutamato, mostrando benefícios em pacientes com esclerose lateral amiotrófica, prolongando o tempo de sobrevivência sem traqueostomia e com discreta influência na função bulbar e dos membros. Outra medicação que deve ser lembrada é a toxina botulínica, que age localmente, inibindo a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, causando paralisia do músculo. Atualmente, há no mercado dois tipos de toxinas: BTX-A e BTX-B. Ambas são utilizadas para distonia cervical, porém BTX-A apresenta mais tempo de duração. Outro uso possível é no tratamento de espasticidade, sendo utilizadas onabotulinumtoxinA e abobotulinumtoxinA.⁷

Neurolépticos

Neurolépticos podem ser divididos em típicos e atípicos, de acordo com seu perfil de afinidade por determinados receptores. Antipsicóticos típicos apresentam grande afinidade pelo receptor dopaminérgico D2, enquanto os atípicos, menos afinidade por esses receptores e ação nos receptores 5HT2, o que garante melhor eficácia e menos risco de efeitos colaterais, especialmente efeitos extrapiramidais e elevação da prolactina.^{41,42}

O efeito analgésico dos neurolépticos tem sido discutido em muitos estudos e, apesar das limitações das revisões sistemáticas sobre o tema (em razão de poucos ensaios clínicos duplo-cegos randomizados e com poucos pacientes estudados, entre outras limitações), alguns antipsicóticos podem apresentar efeitos analgésicos.^{41,43}

Estudos em animais corroboram esse efeito analgésico, com evidências descritas de analgesia associada a clozapina (via receptores intrínsecos de opioide), olanzapina (via receptores α_2) e risperidona e aripiprazol (via receptores D2 e 5HT2).⁴³⁻⁴⁶ Uma revisão sistemática recente sobre o tema⁴³ observou que olanzapina, quetiapina, risperidona, aripiprazol e ziprasidona são os antipsicóticos comumente prescritos com estudos em tratamento da dor. Esse estudo também concluiu que neurolépticos apresentam evidências em algumas situações específicas, como cefaleias, migrânea, fibromialgia e síndromes doloro-

sas associadas a doença psiquiátrica e sensibilização central. Aparentemente, olanzapina é a medicação mais efetiva. Em geral, antipsicóticos são reservados a casos refratários e de difícil controle e seus efeitos vão além de sua capacidade analgésica, apresentando também ações ansiolítica, sedativa, antiemética e simpaticolítica.³

A ação analgésica dessas medicações pode ocorrer por diferentes vias de atuação, de acordo com cada fármaco. A ação dopaminérgica, o antagonismo serotoninérgico e, para alguns antipsicóticos, como a olanzapina, o efeito agonista nos receptores adrenérgicos α_2 podem mediar a analgesia em cada caso específico.⁴²

Os fármacos mais utilizados dessa classe são fenotiazinas (clorpromazina e levomepromazina) e butirofenonas (haloperidol), sendo frequentemente utilizados em associação com antidepressivos, com provável ação positiva na farmacocinética dessas medicações. Os efeitos antidopaminérgicos e anticolinérgicos desses medicamentos podem levar a efeitos colaterais importantes, como discinesias, obstipação intestinal, retenção urinária e hipotensão postural. Levopromazina apresenta melhor perfil farmacológico e menos efeitos adversos em relação a clorpromazina.³

Outros neurolépticos têm sido investigados em relação à sua função no tratamento da dor. Quetiapina se destaca por seu perfil de melhores efeitos colaterais.

Canabinoides

O uso de canabinoides na medicina tem sido descrito há centenas de anos, mas apenas recentemente esse uso tem sido alvo de estudos e gerado evidências científicas para seu uso.⁴⁷ São drogas cada vez mais estudadas no tratamento da dor.

Cannabis é um gênero de planta da família Cannabaceae, da qual são isolados compostos canabinoides. Essa planta contém mais de 450 componentes, sendo pelo menos 70 considerados fitocanabinoides. Porém, os dois principais de relevância médica são Δ^9 -tetra-hidrocanabidiol isolado (THC) e canabidiol isolado (CBD) (Cochrane). THC é o componente psicoativo de *Cannabis*. CBD apresenta ações analgésica, anti-inflamatória, anticonvulsivante e ansiolítica, sem os efeitos psicoativos do THC, e ainda consegue neutralizar alguns dos efeitos colaterais dele. Originalmente, o termo canabinoides se referia aos derivados dessa planta, porém, atualmente, inclui também ligantes endógenos do receptor canabinoide e análogos sintéticos.^{3,47,48}

O sistema endocanabinoide influencia três funções principais nos mamíferos: recuperação de situações de estresse (retorno à homeostase após estresse), controle do balanço energético e regulação do sistema imune, fazendo os canabinoides influenciarem múltiplas funções fisiológicas.⁴⁸ Dois receptores canabinoides

são conhecidos: CB1, mais associado a áreas relacionadas à nocicepção do sistema nervoso, e CB2, mais encontrado em tecidos imunes e importante na modulação da dor e da inflamação.⁴⁷

Derivados de *Cannabis* são utilizados por várias vias, como oral, sublingual e inalatória, sendo sua prescrição realizada predominantemente na forma oral ou em *spray* oromucosal.⁴⁹

Alguns estudos mostram benefícios dessa medicação no tratamento da dor, além de efeitos adicionais no apetite, no sono e no humor.⁴⁸ A analgesia dos canabinoides foi demonstrada em modelos animais de dores inflamatória e neuropática, porém, clinicamente, seu uso no tratamento da dor é limitado, especialmente por sua ação antálgica modesta e efeitos colaterais limitantes. Evidências apontam que canabinoides possuem papel na neuroplasticidade e na sensibilização central, com mais evidências de seu uso na dor crônica do que aguda.³

Uma revisão sistemática que avaliou o uso de *Cannabis* para o tratamento de dor crônica inclui 28 estudos sobre o tema, com um total de 2.454 pacientes, e verificou moderada qualidade para seu uso em dores neuropática crônica e oncológica e espasticidade por esclerose múltipla,⁴⁹ enquanto outro estudo incluindo 1.750 participantes não constatou evidências de boa qualidade a favor do uso dessa medicação em pacientes com dores neuropáticas.⁴⁸

Alguns *guidelines* e revisões sistemáticas sugerem seu uso como terceira ou quarta linha, após falhas das medicações mais indicadas para o tratamento de pacientes com dores neuropáticas crônicas.^{50,51} Efeitos adversos comuns incluem astenia, confusão, tontura, fadiga, diarreia, alucinação e sonolência.⁴⁹

Bloqueadores do NMDA

Cetamina é um bloqueador do receptor NMDA, sendo recomendada para o manejo de dor refratária. Pode ser administrada por múltiplas vias, como oral, intravenosa, transnasal, transmucosa, subcutânea e tópica. Sua biodisponibilidade oral é muito baixa (17%) e, quando administrada por via intravenosa, seu início de ação é muito rápido. Seus efeitos colaterais podem ser intoleráveis, como alucinações e alteração da memória, o que pode ser relacionado à sua janela terapêutica estreita.

Sulfato de magnésio é outra medicação que bloqueia os receptores NMDA. Tais fármacos podem ser utilizados em casos de dores neuropáticas, como na síndrome da dor complexa regional (SDCR). Estudos mostraram benefícios no uso desses medicamentos em pacientes com a síndrome. Um estudo controlado mostrou melhora da dor com o uso de cetamina 0,35 mg/kg/h, na dose máxima de 25 mg/h, em infusões de quatro horas, durante dez dias.^{52,53}

Pacientes com quadros refratários de dor por SDCR mostraram melhora completa com o uso de doses anestésicas de cetamina (titulada entre 50 e 500 mg/dia, durante dez dias).^{52,54,55} Oito pacientes avaliados em um estudo controlado, com quadro de dor aguda devida a SDCR, apresentaram melhora com o uso de sulfato de magnésio 70 mg/kg, em quatro horas, durante cinco dias, associado à fisioterapia.^{52,56}

Agentes tópicos

Agentes tópicos são caracterizados por um grupo de medicações que atuam no local da dor. São fármacos de fácil aplicação e com um perfil de efeitos colaterais benéfico, pois apresentam pouca absorção sistêmica e alta concentração no local de aplicação. Em pacientes em uso de outras medicações, terapia tópica apresenta o benefício de pequena probabilidade de interação farmacológica.³

Tais medicações não devem ser confundidas com medicações transdérmicas, as quais utilizam a pele para sua absorção, mas atingem a corrente sanguínea e atuam, predominantemente, no sistema nervoso central, como fentanila e buprenorfina transdérmicas.⁵⁷

Para que a medicação tenha adequada ação tópica, vários fatores devem ser considerados. O balanço adequado entre a solubilidade lipídica e a aquosa influencia a capacidade de a medicação se difundir para as camadas da pele. O uso de pró-fármacos pode ajudar nessa função. A formulação da medicação também pode influenciar, sendo gel ou *spray* mais efetivos do que cremes.³

• Anestésicos locais

Anestésicos locais são compostos que agem no bloqueio do fluxo de sódio, por meio dos canais de sódio das membranas celulares neuronais, e, assim, bloqueiam a condução do estímulo doloroso. Formulações tópicas atuam, principalmente, em dores localizadas de caráter neuropático.⁵⁷

Diversas formulações tópicas de anestésicos locais se encontram disponíveis. *Patch* de lidocaína a 5% causa apenas analgesia, sendo o anestésico tópico mais utilizado no tratamento da dor. Porém, há formulações que podem ser utilizadas também como anestésicos, como lidocaína a 2,5% + prilocaína a 2,5% e *patch* de lidocaína 70 mg + tetracaína 70 mg. Vale ressaltar que o uso crônico de prilocaína pode causar meta-hemoglobinemia.³

Lidocaína na forma de *patch* a 5% de concentração é recomendada como medicação de primeira linha para neuropatias localizadas, com destaque para neuralgia pós-herpética, mas também apresenta evidências de seu uso em dores

musculares e radiculopatia cervical. Cada *patch* tem extensão de 10 x 14 cm e deve ser aplicado no local da dor, no qual permanece liberando gradualmente a medicação. Essa liberação é segura e estudos corroboram que o fármaco não atinge concentrações tóxicas no sangue.³

Em razão de sua apresentação e ação local, tal medicação apresenta poucas contraindicações e efeitos colaterais, sendo os mais comuns irritação e eritema no local de aplicação, sem efeitos colaterais sistêmicos.^{34,35} O adesivo deve ser utilizado em pele íntegra, durante 12 horas por dia, sendo necessárias pelo menos 12 horas subsequentes sem este antes de se aplicar um novo emplastro. A dose máxima é de três adesivos simultâneos. O efeito máximo do tratamento pode demorar algumas semanas.

• Capsaicina

Capsaicina, uma substância derivada da pimenta, atua por meio da sensibilização dos nociceptores sensíveis a esse composto (receptor vaniloide tipo 1), com posterior desativação destes, levando a uma analgesia dose-dependente e duradoura. A fase inicial de excitação neuronal ocasiona sensibilidade local, levando à sensação de queimação, prurido e picadas, o que pode não ser tolerado por alguns pacientes e prejudicar a adesão ao tratamento.

Tal sensação decorre do estímulo das fibras aferentes do tipo C e da liberação da substância P. Aplicação recorrente de capsaicina provoca disfunção das fibras nervosas e redução da sensibilidade. Porém, a interrupção do tratamento leva à reinervação após algumas semanas. Suas principais indicações são dores neuropáticas, pós-cirúrgicas e musculoesqueléticas.⁵⁷

Atualmente, há várias apresentações de capsaicina com diferentes concentrações. Apresentações em baixas doses, como creme a 0,025%, apresenta eficácia em pacientes com dores musculoesqueléticas, tendo creme a 0,075% mostrado fraca a moderada analgesia nos estudos realizados em pacientes com dores neuropáticas e articulares.

Essa medicação deve ser aplicada três a quatro vezes ao dia. *Patch* de alta concentração (8%) deve ser aplicado e monitorizado por um médico capacitado, até quatro *patches*, sendo útil no tratamento de dores neuropáticas. Uma aplicação pode ocasionar melhora da dor por vários meses, podendo ser reaplicado após três meses.

A principal limitação/efeito colateral ao tratamento é sensação de queimação, hiperemia e edema local. Efeitos sistêmicos são raros, mas alguns pacientes podem apresentar irritação de vias aéreas após inalação do medicamento e aumento da pressão arterial.⁵⁸

• Anti-inflamatórios não esteroidais

AINEs atuam localmente na inibição das ciclo-oxigenases (COX-1 e COX-2), diminuindo, assim, os mediadores inflamatórios e a sensibilização das terminações nervosas locais. Estudos clínicos mostram que tais medicações atingem inicialmente a pele, mas também aumentam, gradativamente, sua concentração na musculatura, nas articulações e na circulação sistêmica. Porém, apresentam baixa biodisponibilidade (entre 5% e 15%) em relação àquela observada quando ocorre administração sistêmica.

Assim, poucos efeitos sistêmicos são observados e os principais efeitos colaterais ocorrem na forma de reações cutâneas, fator de grande relevância clínica, já que a prescrição sistêmica de AINEs se relaciona a efeitos colaterais hepáticos, gastrointestinais, cardiovasculares e renais potencialmente graves. Tais medicações têm sido utilizadas especialmente em pacientes com quadros de dores musculoesqueléticas.^{3,57} Estudos recentes mostram que podem também apresentar benefícios em pacientes com osteoartrite de joelho.⁵⁸

Anestésicos locais

Anestésicos locais atuam nos canais de sódio relacionados aos potenciais de ação, interrompendo a condução neural reversivelmente e diminuindo a excitabilidade neuronal. Tais fármacos são amplamente utilizados no controle algico, por meio de diferentes vias de administração.

Em relação ao uso endovenoso, lidocaína é o medicamento utilizado para o controle da dor, em especial para dores neuropáticas. Essa medicação também potencializa os efeitos dos opioides.^{59,60} Doses empregadas variam de 1 a 5 mg/kg, infundidas em 20 a 30 minutos, porém doses menores são indicadas a pacientes frágeis.

Um estudo duplo-cego, controlado e randomizado mostrou melhora da dor em pacientes com dor neuropática espontânea após infusão de lidocaína 5 mg/kg/h e doses inferiores a 1 a 3 mg/kg/h não foram superiores a placebo.⁵²

Bifosfonatos

Bifosfonatos são utilizados especialmente em pacientes com quadros oncológicos com metástases ósseas, prevenindo fraturas e melhorando o controle da dor. Agem na inibição direta da atividade dos osteoclastos e estimulam a apoptose dessas células.

Alguns estudos recomendam também o uso de bifosfonatos em pacientes com quadro de síndrome da dor complexa regional, para reduzir a dor associada à perda óssea nesses quadros.⁵² Efeitos colaterais possíveis são prejuízo da função renal, hipocalcemia e risco de fraturas atípicas de fêmur, mas, em geral, trata-se de medicações bem toleradas.

Referências bibliográficas

1. Portenoy RK. Adjuvant analgesics in pain management. In: Hanks G, Cherny NI, Christakis N, Fallon M, Kaasa S, Portenoy RK (ed.). *Textbook of palliative medicine*. 4. ed. Oxford: Oxford University Press, 2010. p. 361.
2. Fonseca PRB, Barros CM, Lima ACB, et al. *Tratado de dor oncológica*. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2019. p. 431-7.
3. Posso IP, Grossmann E, Fonseca PRB, et al. *Tratado de dor: publicação da Sociedade Brasileira para Estudo da Dor*. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017. p. 699-717, 1697-702, 1705-7, 1709-14, 1717-9, 1721-28.
4. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. *Drugs*. 2000;60(5):1029-52.
5. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia*. 2004;45(suppl. 6):13-8.
6. Schmidt PC, Ruchelli G, Mackey SC, et al. Perioperative gabapentinoids: choice of agent, dose, timing, and effects on chronic postsurgical pain. *Anesthesiology*. 2013;119(5):1215-21.
7. Jeffrey F, Raouf M. A review of skeletal muscle relaxants for pain management. *Practical Pain Management*. 2016;16(5). Disponível em: <https://www.practicalpainmanagement.com/treatments/pharmacological/non-opioids/review-skeletal-muscle-relaxants-pain-management>. Acesso em: 20 jan 2022.
8. Chincholkar M. Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice. *Br J Pain*. 2020;14(2):104-14.
9. Attal N, Bouhassira D. Pharmacotherapy of neuropathic pain: which drugs, which treatment algorithms? *Pain*. 2015;156(suppl. 1):S104-S114.
10. Bergouignan M. Cures heureuses de nevralgies faciales essentielles par diphenyl-hidantoinate de soude. *Rev Laryngol Otol Rhinol*. 1942;63:34-41.
11. Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain*. 2002;6(suppl. A):61-8.
12. Wang Y, Bernanke J, Peterson BS, et al. The association between antidepressant treatment and brain connectivity in two double-blind, placebo-controlled clinical trials: a treatment mechanism study. *The Lancet Psychiatry*. 2019;6(8):667-74.
13. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. *Drugs*. 2000;60(5):1029-52.
14. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(4):CD005451.
15. Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention. *Headache*. 2005;45(1):S57-S65.
16. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2013(12):CD006044.
17. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Levetiracetam for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):CD010943.
18. Woolf CJ, American College of Physicians, American Physiological Society. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med*. 2004;140(6):441-51.
19. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD005454.
20. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, et al. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2003;60(8):1284-9.
21. Matsuoka H, Iwase S, Miyaji T, et al. Additive duloxetine for cancer-related neuropathic pain nonresponsive or intolerant to opioid-pregabalin therapy: a randomized controlled trial (JORTC-PAL08). *J Pain Symptom Manage*. 2019;58(4):645-53.
22. Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology*. 2001; 57(9):1583-8.
23. Semenchuk MR, Davis B. Efficacy of sustained-release bupropion in neuropathic pain: an open-label study. *Clin J Pain*. 2000;16(1):6-11.
24. Schneider J, Patterson M, Jimenez XF. Beyond depression: other uses for tricyclic antidepressants. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(12):807-14.
25. Urits I, Peck J, Orhurhu MS, et al. Off-label antidepressant use for treatment and management of chronic pain: evolving understanding and comprehensive review. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(9):66.
26. Arnold LM, Keck PE Jr, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics*. 2000; 41(2):104-13.
27. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(9):1347-68.
28. Rodrigues RF, Kawano T, Placido RV, et al. Investigation of the combination of pregabalin with duloxetine or amitriptyline on the pharmacokinetics and antiallodynic effect during neuropathic pain in rats. *Pain Physician*. 2021;24(4):E511-E520.
29. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, et al. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;96(6):399-409.
30. Godfrey RG. A guide to the understanding and use of tricyclic antidepressants in the overall management of fibromyalgia and other chronic pain syndromes. *Arch Intern Med*. 1996;156(10):1047-52.
31. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain*. 2005; 119(1-3):5-15.

32. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309(13):1359-67.
33. Knotkova H, Pappagallo M. Adjuvant analgesics. *Med Clin North Am*. 2007;91(1):113-24.
34. Prommer EE. Pharmacological management of cancer-related pain. *Cancer Control*. 2015;22(4):412-25.
35. Schug AS, Chandrasena C. Pain management of the cancer patient. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(1):5-15.
36. Witenko C, Moorman-Li R, Motycka C, et al. Considerations for the appropriate use of skeletal muscle relaxants for the management of acute low back pain. *P T*. 2014;39(6):427-35.
37. Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(2):CD004252.
38. Person EP, Marcum ZA, Boyce R, et al. Year in review: medication mishaps in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9(1):1-10.
39. Hasnat MJ, Rice JE. Intrathecal baclofen for treating spasticity in children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD004552.
40. Boster AL, Adair RL, Gooch JL, et al. Best practices for intrathecal baclofen therapy: dosing and long-term management. *Neuromodulation*. 2016;19(6):623-31.
41. Fishbain DA, Cutler RB, Lewis J, et al. Do the second-generation "atypical neuroleptics" have analgesic properties? A structured evidence-based review. *Pain Med*. 2004;5(4):359-65.
42. Seidel S, Aigner M, Ossege M, et al. Antipsychotics for acute and chronic pain in adults. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(4):768-78.
43. Jimenez XF, Sundararajan T, Covington EC. A systematic review of atypical antipsychotics in chronic pain management: olanzapine demonstrates potential in central sensitization, fibromyalgia, and headache/migraine. *Clin J Pain*. 2018;34(6):585-91.
44. Schreiber S, Getslev V, Backer MM, et al. The atypical neuroleptics clozapine and olanzapine differ regarding their antinociceptive mechanisms and potency. *Pharmacol Biochem Behav*. 1999;64(1):75-80.
45. Schreiber S, Backer MM, Weizman R, et al. Augmentation of opioid induced antinociception by the atypical antipsychotic drug risperidone in mice. *Neurosci Lett*. 1997;228(1):25-8.
46. Almeida-Santos AF, Ferreira RC, Duarte ID, et al. The antipsychotic aripiprazole induces antinociceptive effects: possible role of peripheral dopamine D2 and serotonin 5-HT1A receptors. *Eur J Pharmacol*. 2015;765:300-6.
47. Boyaji S, Merkow J, Elman RNM, et al. The role of cannabidiol (CBD) in chronic pain management: an assessment of current evidence. *Curr Pain Headache Rep*. 2020;24(2):4.
48. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD012182.
49. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(24):2456-73.
50. Petzke F, Enax-Krumova EK, Häuser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids for chronic neuropathic pain: a systematic review of randomized controlled studies. *Schmerz*. 2016;30(1):62-88.
51. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, et al.; Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2014;19(6):328-35.
52. Xu J, Yang J, Lin P, et al. Intravenous therapies for complex regional pain syndrome: a systematic review. *Anesth Analg*. 2016;122(3):843-56.
53. Schwartzman RJ, Alexander GM, Grothusen JR, et al. Outpatient intravenous ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome: a double-blind placebo controlled study. *Pain*. 2009;147(1-3):107-15.
54. Shirani P, Salomone AR, Schulz PE, et al. Ketamine treatment for intractable pain in a patient with severe refractory complex regional pain syndrome: a case report. *Pain Physician*. 2008;11(3):339-42.
55. Kiefer RT, Rohr P, Ploppa A, et al. A pilot open-label study of the efficacy of subanesthetic isomeric S(+)-ketamine in refractory CRPS patients. *Pain Med*. 2008;9(1):44-54.
56. Collins S, Zuurmond WW, Lange JJ, et al. Intravenous magnesium for complex regional pain syndrome type 1 (CRPS 1) patients: a pilot study. *Pain Med*. 2009;10(5):930-40.
57. Flores MP, Castro APCR, Nascimento JS. Analgésicos tópicos. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62(2):244-52.
58. Derry S, Conaghan P, Da Silva JA, et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD007400.
59. Sharma S, Rajagopal MR, Palat G, et al. A phase II pilot study to evaluate use of intravenous lidocaine for opioid-refractory pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2009;37(1):85-93.
60. Hutson P, Backonja M, Knurr H. Intravenous lidocaine for neuropathic pain: a retrospective analysis of tolerability and efficacy. *Pain Med*. 2015;16(3):531-6.

Capítulo 7

Fibromialgia

Flavia R. Nascimento

Fernanda F. Mariano

Marcelo A. Starling

Problemática

Fibromialgia provou ser uma síndrome misteriosa e uma condição interessante no que diz respeito à filosofia da medicina, porque está fora da definição mecanicista de doença.¹ Trata-se de uma condição controversa e alguns consideram seu diagnóstico “medicalização da miséria”, visto que não há uma patologia específica nem testes diagnósticos apropriados. Nenhuma condição musculoesquelética parece gerar mais frustração para pacientes e médicos.²

Ao contrário do que muitos pensam, fibromialgia não é uma doença isolada, e sim uma síndrome. Síndrome de fibromialgia (SFM) é uma enfermidade crônica caracterizada por dor generalizada e outros sintomas clínicos e emocionais e a falta de marcadores objetivos da doença tem sido um problema persistente na pesquisa da SFM, no manejo clínico e no reconhecimento social da doença.³

História/introdução

Acredita-se que a síndrome hoje definida como fibromialgia foi reconhecida em estudos do século XVII. Em 1642, Guillaume de Baillou elaborou a primeira descrição da doença usando “reumatismo muscular”, termo utilizado para descrever doenças musculoesqueléticas constantes e não deformantes.⁴ Em 1904, Gowers descreveu o termo fibrosite, tendo se referido à condição na qual a palpação por digitopressão de regiões musculares endurecidas apresentava dor espontânea e hipersensibilidade tecidual.³ No século XIX, o termo “neurastenia” foi usado para descrever dor, fadiga mental e vários outros sintomas hoje denominados fibromialgia.⁵

Na década de 1960, Eugene F. Traut escreveu sobre uma síndrome que incluía sono de qualidade ruim, cefaleia, fadiga, colite, ansiedade e pontos dolorosos pelo corpo denominados pontos-gatilho ou *tender points* e, em 1975, o termo fibromialgia foi introduzido e permanece até hoje, mesmo não sendo o mais adequado.⁶

Fibromialgia é considerada uma síndrome dolorosa crônica, caracterizada principalmente por dor musculoesquelética generalizada e fadiga, que podem estar associadas a outros sintomas, ocasionando piora importante da qualidade de vida dos afetados, levando a perdas irreparáveis, como faltas ao trabalho, mais taxa de desemprego (6%), mais requerimentos de benefícios por incapacidade (29,9%), o que gera altos custos indiretos e diretos a empresas, governo e ao próprio paciente.⁷

Epidemiologia

SFM é bastante prevalente, afetando entre 0,2% e 5% da população mundial geral,⁸ com pico entre 50 e 60 de idade, sendo a terceira condição musculoesquelética mais comum em termos de prevalência, depois da dor lombar e da osteoartrite.¹ É considerada uma das condições clínicas de dor crônica mais frequente, estando ou não associada a outras doenças, ultrapassando 10% dos atendimentos em consultórios reumatológicos nos Estados Unidos e na Europa.⁹ No entanto, a prevalência relatada de fibromialgia varia de acordo com os critérios diagnósticos usados para definir essa condição.

Estudos usando os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) de 1990 registraram taxas de prevalência que variam de 0,4% (Grécia) a 8,8% (Turquia), com prevalência global média estimada de 2,7%. A média mundial da proporção de mulheres:homens para fibromialgia é 3:1. Um estudo de cinco países europeus (França, Portugal, Espanha, Alemanha e Itália) estimou prevalência na população geral de 4,7%. No entanto, essas taxas de prevalência podem variar em até quatro vezes ao considerar os conjuntos de critérios subsequentes.¹

No Brasil, estima-se que até 2,5% da população geral apresenta SFM, com predominância no gênero feminino e na faixa etária entre 35 e 44 anos.¹⁰

Ainda assim, essas estimativas de prevalência podem ser imprecisas: há discrepâncias entre os dados administrativos que têm como base relatos feitos por pacientes e os dados epidemiológicos (dados baseados em diagnósticos feitos por médicos), já que uma proporção substancial dos médicos ainda não consegue reconhecer a síndrome (Figura 1).¹

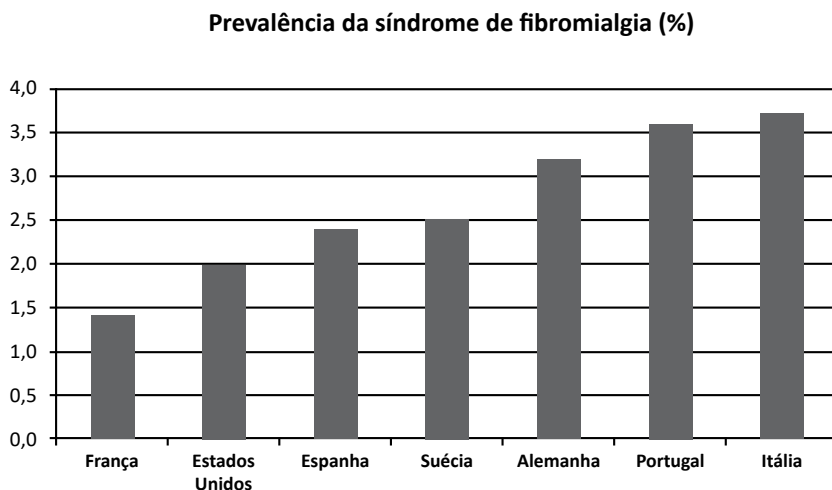


Figura 1. Prevalência de SFM.

Adaptada de: Galvez-Sánchez e Del Paso, 2020.³

Definição de dor

A dor acompanha a humanidade desde a mais tenra idade, sendo a manifestação mais comum de várias doenças, geralmente desempenhando um papel de alarme contra danos ao organismo.¹¹ Em 2020, a International Association for the Study of Pain (IASP) atualizou a definição de dor como uma “experiência sensitiva e emocional desagradável associada ou semelhante àquela associada a uma lesão real ou potencial dos tecidos”.

Comumente, pode ser classificada em três categorias distintas: nociceptiva, neuropática e nociplástica, que foi adicionada para classificar pacientes com condições de dor crônica, como fibromialgia, lombalgia inespecífica e dor mista persistente. Nessas situações, em razão de alterações em sua modulação central, a dor perde sua função de sinal de alarme e provoca aumento da sensibilização central e consequente dor crônica na ausência de dano real ou potencial aos tecidos, incluindo no sistema nervoso somatossensorial.¹² Clinicamente, fibromialgia apresenta muitas características de sensibilização central (também conhecida como hiperativação central): hiperalgesia, alodinia, somação temporal e hipersensibilidade a vários estímulos externos, como sons ou luzes.¹

Fisiopatologia

Aspectos fisiopatológicos foram muito estudados nas últimas décadas, porém não foram esclarecidos completamente. Pode-se entender a fibromialgia como uma síndrome de sensibilização central, sendo esta definida como resposta anor-

mal e inadequada do sistema nervoso central aos estímulos causados perifericamente decorrente de hiperexcitabilidade neuronal, gerando dor de forma inadequadamente amplificada.¹³

Mecanismos do sistema nervoso central (SNC), como sensibilização, facilitação e desinibição central, estão envolvidos em várias formas de condições de dor crônica (Figura 2).¹⁴

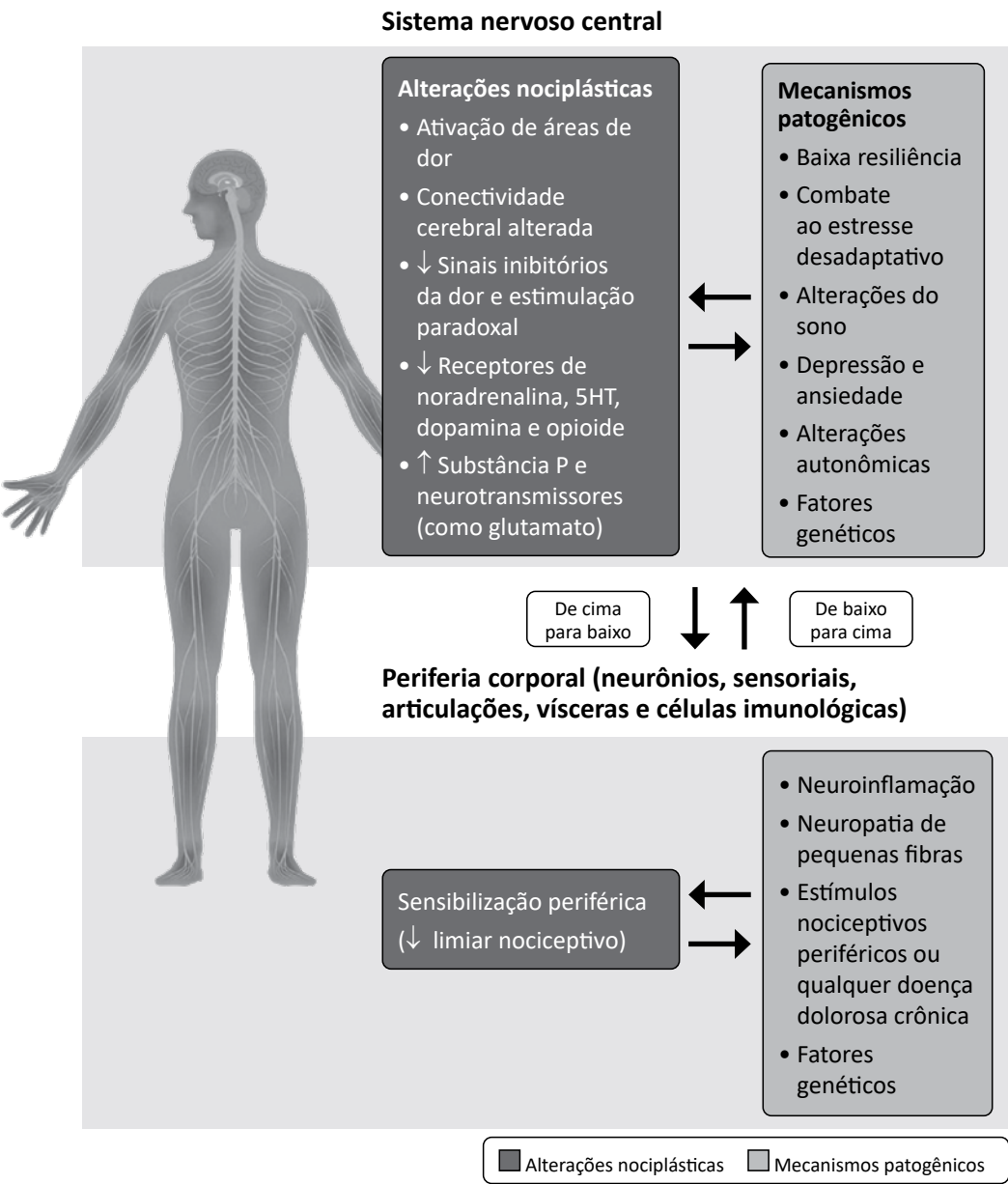


Figura 2. Interação hipotética entre potenciais mecanismos patogênicos.

Adaptada de: Sarzi-Puttini P, et al., 2020.¹

O sistema neuroimune está envolvido no desenvolvimento estrutural do cérebro, na função neurocomportamental, no envelhecimento e na neurorregeneração. Por apresentarem potencial para amplificar a dor, as citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF), interleucina 1-beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), quimiocina C, ligante 2 (CCL-2) – também conhecido como proteína quimioatraente de monócitos 1 (MCP-1), glutamato e substância P, são liberadas com ativação das células da glia. Pesquisas sugerem que neuroinflamação é proeminente na síndrome de sensibilização central da FM. Níveis elevados de citocinas e quimiocinas no líquido cefalorraquidiano (LCR) foram relatados na FM.¹⁴

Um processo fisiopatológico central que parece ser alterado em pacientes com SFM é o *windup* do processamento nociceptivo central da entrada da fibra C para a medula espinhal, resultando no fenômeno perceptivo de somação temporal da dor. O aumento da atividade nociceptiva é dependente da ativação do complexo do receptor NMDA na medula espinhal, o que ocorre pela entrada dos nociceptores C. Tais respostas aumentadas podem estar relacionadas a um ou mais de vários fatores possíveis: uma fonte periférica contínua de entrada de nociceptores C, diferente do estímulo aplicado; receptores NMDA sensibilizados em neurônios nociceptivos centrais; anormalidades na modulação descendente; processamento anormal em níveis supraespinhais.¹⁵

Evidências de ressonância magnética funcional mostraram que indivíduos com fibromialgia aumentaram a ativação neuronal nas regiões de processamento de dor no encéfalo. Estudos têm demonstrado que o aumento do processamento em regiões sensoriais específicas é amplamente independente da presença de fatores psiquiátricos.¹⁶ Alguns estudos levantam a hipótese de SFM ser mediada pelo estresse oxidativo, redução da massa mitocondrial e níveis de coenzima Q10 (CoQ10), bem como pelo aumento das citocinas pró-inflamatórias e da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS).¹⁷

Dopamina também se associa tanto à modulação da dor quanto ao processo afetivo. Em pacientes com fibromialgia, há redução da liberação de dopamina nos núcleos da base durante estimulação dolorosa.¹⁸

A base genética parece ter um papel fundamental. Pacientes com fibromialgia frequentemente relatam história familiar de dor crônica e estudos identificaram um agrupamento familiar notável de fibromialgia ou de sensibilidade muscular, bem como vários polimorfismos em genes da via nociceptiva associados à fibromialgia. Além disso, para esse substrato genético, uma variedade de outros mecanismos periféricos e centrais também desempenha um papel (Figura 3).¹⁶

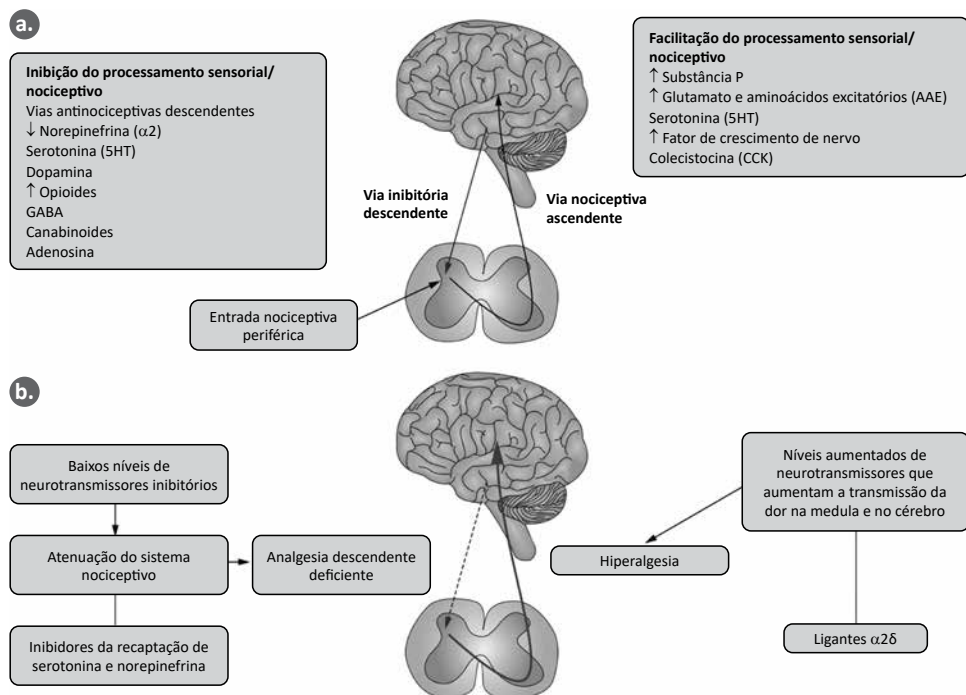


Figura 3. Vias de processamento da dor implicadas na dor crônica e na fibromialgia.

Adaptada de: Schmidt-Wickle e Clauw, 2011.¹⁶

Personalidade fibromiálgica

É interessante analisar que alguns perfis com diferenças marcantes entre si fazem parte da personalidade fibromiálgica (Figura 4). Por ser tão heterogênea a SFM, é difícil pensar em uma única fisiopatologia ou mesmo em uma única abordagem terapêutica.¹⁹

O questionário *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ), que aborda questões psicológicas, físicas e demográficas, incluindo dor, avalia o impacto da doença na vida do paciente nos últimos sete dias. Sua pontuação máxima é 100 e já há sua validação na versão brasileira.²⁰ Quando esse questionário é utilizado, pode-se dividir os fibromiálgicos em dois perfis: tipos 1 e 2. A fibromialgia tipo 1 se caracteriza por altos índices de dor, rigidez, fadiga, mas baixos índices de depressão e ansiedade. Já o tipo 2 apresenta altos índices de dor, fadiga, rigidez, cansaço matinal, depressão, ansiedade e alta catastrofização como algo peculiar, além de baixo controle sobre a dor.²¹

Fibromialgia também pode ser classificada em:

- Primária: apresenta-se sem outras doenças concomitantes, especialmente doenças inflamatórias e autoimunes.
- Secundária: apresenta-se concomitantemente a outras doenças, como artrite reumatoide, lúpus, entre outras (Figura 4).

PERFIS FIBROMIÁLGICOS

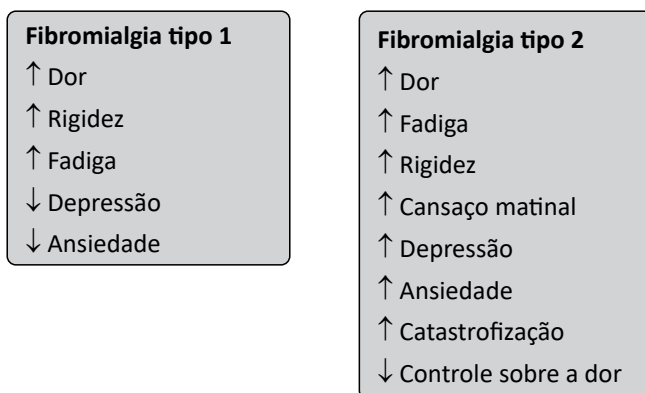


Figura 4. Perfis fibromiálgicos.

Adaptada de: Nascimento FR, et al., 2021.

Manifestações clínicas

Deve-se suspeitar de SFM em pacientes com dor crônica por pelo menos três meses de duração sem outra causa identificada. Em geral, tal doença pode ser diagnosticada com base em sintomas de dor generalizada em vários locais, frequentemente acompanhada por problemas moderados a graves de sono ou fadiga. No entanto, outros sintomas também podem estar presentes. Embora sensibilidade generalizada esteja presente em vários locais, há ausência de inchaço nas articulações ou outras alterações inflamatórias no exame físico.²²

Os principais sintomas da fibromialgia são dor generalizada, fadiga e distúrbios do sono, presentes há pelo menos três meses e não explicados por nenhuma outra condição médica.²³ O tipo, a localização e a intensidade da dor dependem de uma série de fatores moduladores, sendo os mais importantes: atividades laborais, comorbidades (como obesidade) e variações de temperatura. Estresse físico ou mental também é um fator conhecido associado ao agravamento da dor.¹

A sintomatologia da fibromialgia é muito ampla e pode muitas vezes dificultar o diagnóstico de doenças coexistentes, como tireoidopatia, tendinopatias, entre várias outras. Por isso, destaca-se a importância da atenção aos sintomas e sinais

do paciente. Pacientes com fibromialgia frequentemente se queixam de muitos outros sintomas envolvendo quase todos os órgãos e sistemas.¹

Distúrbios cognitivos são comumente descritos na maioria dos pacientes e referidos como *fibro fog* (nevoeiro). São o quinto sintoma mais impactante.²⁴ Dificuldade de atenção e foco e lentidão no raciocínio fazem parte das alterações cognitivas. Testes neuropsicológicos revelam anormalidades um pouco diferentes daquelas encontradas em transtornos psiquiátricos.²⁵ Psicologicamente, pacientes com fibromialgia são caracterizados por afeto negativo preponderante, ou seja, presença de emoções negativas associadas a estado de sofrimento generalizado.¹

Depressão e ansiedade estão presentes em cerca de 30% a 50% dos fibromiálgicos e a depressão maior chega a 22%.²⁶ A depressão é uma condição comórbida comum na fibromialgia e um dos principais contribuintes para a incapacidade física e a má qualidade de vida. Pela sobreposição de sintomas somáticos, a depressão pode apresentar fatores confundidores e de difícil avaliação nos pacientes fibromiálgicos. Instrumentos diagnósticos apresentam vieses de contaminação em razão dos sintomas somáticos, dor crônica e fadiga.²⁷

No entanto, sintomas depressivos não são relatados com mais frequência para pacientes com fibromialgia do que para pacientes com outras condições dolorosas, como artrite reumatoide ou câncer, e podem estar relacionados com enfrentamento mal adaptativo ao sofrimento psicológico.¹ Depressão e distúrbios do sono também podem ser considerados fatores de risco diretos para o desenvolvimento de fadiga. Sintomas como insônia e fadiga são característicos da depressão e taxas elevadas desta são encontradas em diversos estudos de pacientes com fibromialgia.²⁸

A relação entre dor e depressão parece ser bidirecional: depressão crônica pode induzir sensibilização central, portanto diminuir o limiar nociceptivo, e dor crônica pode estar associada a alterações de humor que podem levar a estado depressivo (Figura 5).¹

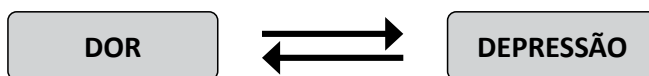


Figura 5. Relação bidirecional entre dor e depressão.

Adaptada de: Nascimento FR, et al., 2021.

Estudos sugerem que fibromialgia se associa à alta prevalência de suicídio. Em um estudo com 383 pacientes fibromiálgicos, foi relatado que 48% deles mencionaram ideias suicidas, 39,7%, ideação suicida passiva e 8,3%, ideação suicida ativa. Ideação suicida se correlacionou com depressão, ansiedade, qualidade do sono e saúde mental global.²⁹

Dores de cabeça estão presentes em mais de 50% dos pacientes com fibromialgia e incluem enxaqueca e pontos miofasciais.³⁰ A comorbidade fibromialgia se correlacionou com a frequência de dores de cabeça, ansiedade, sensibilidade pericraniana, sono insatisfatório e deficiência física. FM é especialmente comum em pacientes com enxaqueca episódica.³¹

Pacientes também frequentemente relatam parestesias, incluindo dormência, formigamento e queimação, especialmente em ambos os braços e pernas. No entanto, avaliação neurológica detalhada ou teste eletrofisiológico formal deverão ser solicitados apenas se houver distúrbio neurológico concomitante, como síndrome do túnel do carpo ou radiculopatia cervical.²² Sensibilidade anormal de mucosas e pele, sudorese noturna, ganho de peso, disfunções sexuais, disgeusia, cefaleia, dismenorreia, dores e distensões abdominais, distúrbios cognitivos e psiquiátricos, disúria, olhos secos, polaciúria, taquicardia e costochondrite são relatados na SFM. Síndromes dolorosas complexas regionais são particularmente comuns, assim como a rigidez das articulações. No entanto, rigidez matinal geralmente não excede 60 minutos.¹

Pacientes também podem apresentar uma variedade de sintomas de dor mal compreendidos, incluindo dor abdominal e na parede torácica.²³ Dispepsia, dor abdominal, constipação e diarreia alternadas também são sintomas comuns e podem estar associados ao desenvolvimento de síndrome do intestino irritável.

Sintomas de disfunção do sistema nervoso autônomo (SNA), olhos secos e fenômeno de Raynaud (FRy) são comuns na fibromialgia. Hipotensão ortostática e variabilidade alterada da frequência cardíaca são manifestações comuns da disfunção do SNA na fibromialgia.³² A síndrome do olho seco é 1,4 vez mais frequente em pacientes com fibromialgia quando comparados com a população em geral.³³ FRy é comum na fibromialgia, embora anormalidades termográficas e microvasculares vistas no FRy primário não estejam presentes no FRy relatado em pacientes com fibromialgia.³⁴

Perda auditiva foi quatro a cinco vezes mais relatada em pacientes com SFM do que na população em geral.³⁵ Alguns indivíduos relatam que determinadas condições climáticas ou mudanças no clima podem agravar sintomas da fibromialgia, mas efeitos consistentes de tais condições sobre a dor diária ou a fadiga não foram verificados na maioria dos estudos.³⁶ Como exemplo, um estudo detalhado da influência do clima nos sintomas de dor e fadiga envolvendo 403 mulheres com fibromialgia constatou efeito estatisticamente significativo, mas pequeno, do clima sobre a dor ou a fadiga.³⁶ Tais sintomas podem fazer parte do que foi descrito como hipersensibilidade ambiental e também ocorrer com sons e luzes.

Mais de 30% dos pacientes desenvolvem desconforto nos membros inferiores e necessidade de mover as pernas continuamente (síndrome das pernas in-

quietas). Frequentemente, pacientes com fibromialgia relatam sensação de instabilidade ou de cambalear, especialmente depois de ficar em pé por períodos prolongados.¹

Sono

Distúrbios do sono são muito prevalentes em pacientes acometidos por fibromialgia, podendo afetar até 90% deles. Queixas comuns incluem inquietação noturna, movimentação periódica dos membros e síndrome das pernas inquietas com despertares frequentes. O sono é percebido como não reparador e frequentemente associado à fadiga e à rigidez articular e muscular ao acordar.²

A consciência é necessária para traduzir a entrada aferente sensorial em dor como uma experiência fisiológica e emocional. O sono é um estado natural recorrente da mente e do corpo, caracterizado por alteração da consciência, atividade sensorial relativamente inibida. A inconsciência do sono impede o despertar em razão de entradas sensoriais irrelevantes. Despertares podem ser caracterizados por aumentos transitórios e intermitentes da atividade autônoma do cérebro em resposta a uma entrada aferente que ativa uma resposta fisiológica de baixa intensidade.³⁷

Diferentes padrões de intrusão de ondas alfa nas fases NREM do sono foram encontrados e sintomas dolorosos da SFM e má qualidade subjetiva do sono foram correlacionados.³⁸ Estudos em laboratório usando medidas objetivas da fisiologia do sono, como eletroencefalograma (EEG), corroboram esses relatos, mostrando arquitetura desordenada do sono em pacientes com SFM, incluindo início tardio do sono, alteração da dinâmica do estágio do sono e redução do sono de ondas lentas (sono profundo) e do movimento rápido dos olhos (REM).³⁹

A intrusão de frequências EEG características da vigília (ondas alfa) no sono não REM profundo (ondas delta) parece ser uma característica proeminente do sono não restaurador de pacientes com fibromialgia.⁴⁰

Evidências são descritas entre o padrão recursivo entre a dor na SFM e distúrbios do sono. A má qualidade do sono se correlaciona a aumento nos quadros dolorosos e fadiga. Tanto dor quanto distúrbios do sono podem ser causados por trauma físico ou emocional, que demonstrou ter alto grau de incidência nas histórias de pacientes com SFM.²⁸

Problemas com o sono, estresse emocional e fadiga são considerados fatores preditores independentes de dor crônica generalizada. Análise dos diários comportamentais de sono e vigília preenchidos por pacientes com fibromialgia mostrou que uma noite de sono inadequado leva à sensação de mais dor no dia seguinte e que um dia mais doloroso é seguido por uma pior noite de sono.³⁷

Diagnóstico

Em 1990, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) elaborou critérios de classificação aceitos na comunidade científica, o que contribuiu para a homogeneização do diagnóstico, permitindo melhores estudos sobre a SFM. Contudo, deve-se ressaltar que tais critérios foram elaborados para incluir pacientes em estudos científicos. Nos critérios de 1990, observa-se, primariamente, a presença de dor difusa, acima e abaixo da cintura, dimídios direito e esquerdo e esqueleto axial.⁴¹ Críticas surgiram aos critérios do ACR de 1990, principalmente por dois aspectos: valorização excessiva da dor difusa em detrimento de sintomas como fadiga (muito comuns na SFM) e também aos pontos dolorosos, que exigem treinamento para palpação correta.

Em 2010, o ACR elaborou novos critérios excluindo a palpação dos pontos dolorosos, além de incluir outros sintomas como fadiga, sono não reparador e alteração cognitiva, valorizando também sintomas somáticos. A associação dos critérios do ACR de 1990 e 2010 permite um diagnóstico de certeza em 99% dos casos.⁴²

Houve revisão desses critérios em 2016 para corrigir erros de classificação de pacientes que apresentam dor regional.⁴² Sintoma de dor difusa crônica, predominante em mulheres, associado à falta de um teste diagnóstico, seja laboratorial, seja de imagem, podem ocasionar a falsa ideia de que SFM é um diagnóstico de exclusão.⁴³ SFM tem características próprias e não deve ser diagnosticada por exclusão.⁴¹

Dor difusa é fundamental para o diagnóstico, mas deve-se atentar que quando exigida a presença de 11 pontos dos 18 dolorosos, apenas 20% dos pacientes se apresentaram dessa forma e a classificação do ACR 2010 tem 56% de seus critérios ligados à dor musculoesquelética.⁴⁴

A avaliação dos pontos dolorosos pode representar um desafio, uma vez que devem ser avaliados com algômetro e aplicação de 4 kg/cm² (pressão). É evidente, portanto, a dificuldade de utilizar esse critério na rotina clínica da atenção primária, fato que ressalta a importância de valorizar as queixas do paciente para elaborar o diagnóstico.^{45,46} Um número expressivo de diagnósticos ocorre entre 6 e 18 pontos dolorosos e valores menores que dois a três o tornam fortemente negativo.⁴⁷ Portanto, quando se utiliza a avaliação dos pontos dolorosos, estes devem ser associado a outros sintomas e distúrbios funcionais. Sintomas somáticos, distúrbios do sono, fadiga e alterações cognitivas e de humor estão diretamente associados aos pontos dolorosos na SFM e devem ser considerados para o diagnóstico e a avaliação da gravidade.⁴²

O sono não reparador é uma das principais queixas. Observa-se que o risco para SFM aumenta proporcionalmente à intensidade dos problemas com sono e

aumento da faixa etária.⁴⁸ As queixas mais observadas são sono de má qualidade, insuficiente, leve e fragmentado, sendo o sono importante na patogênese e na manutenção dos sintomas.⁴⁹ Pacientes com SFM apresentam mais ondas curtas e menos latência para sono persistente e mais frequência de despertares noturnos quando comparados a portadores de insônia primária pelas análises polissonográficas.⁵⁰ Entretanto, mesmo diante das alterações descritas, não se recomenda o uso de polissonografia para o diagnóstico da SFM.

Os critérios do ACR de 2010 eliminam a contagem de pontos dolorosos e trazem para avaliação sintomas relatados pelos pacientes, incluindo os que não apresentam dor difusa.⁵¹ É indicada a utilização dos critérios do ACR 2010, principalmente na atenção primária, uma vez que contempla as principais queixas dos pacientes e avalia a gravidade dos sintomas.⁴⁶ Distúrbios como depressão e ansiedade sugerem mais gravidade da SFM, com pior capacidade funcional.⁵² Sugere-se mensurar transtornos de humor por questionários validados, inclusive podendo estes ser usados para avaliar a gravidade da SFM.

O uso de termografia não é indicado nem está contemplado nos critérios diagnósticos de 1990, 2010 ou 2011, tampouco na revisão de 2016.⁴² O número de “pontos quentes” avaliados na termografia pode ser encontrado em diversas enfermidades, não somente na SFM.⁵³

Tratamento

De maneira geral, é aceito que o manejo da fibromialgia seja multimodal, devendo ser o mais específico e centrado no paciente possível.⁵⁴ O número de medicamentos avaliados para o tratamento da fibromialgia aumentou notavelmente nas últimas décadas, porém ainda são poucas classes aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratar fibromialgia e, quase sempre, é necessária a associação de medidas farmacológicas e não farmacológicas para o controle da doença (Figura 6).^{16,55}

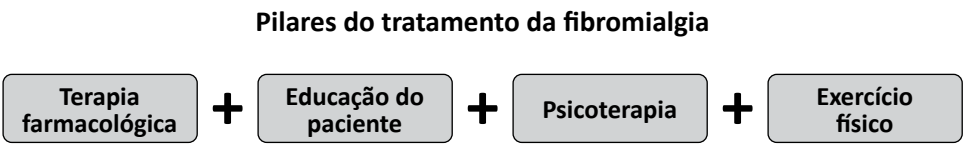


Figura 6. Pilares do tratamento da fibromialgia.

Adaptada de: Nascimento FR, et al., 2021.

Ao considerar os diversos fatores envolvidos em sua fisiopatologia, espera-se que a fibromialgia seja revertida usando mais de uma modalidade de tratamento.

Recomenda-se que o tratamento seja holístico, abrangente, com abordagem caracterizada por intervenções integradas e multidisciplinares. Os melhores resultados são obtidos quando o tratamento se baseia nos quatro seguintes pilares: terapia farmacológica, educação do paciente, exercício físico e psicoterapia (Figura 6).¹

Medidas não farmacológicas

O tratamento medicamentoso da fibromialgia pode produzir muitos efeitos colaterais, como sonolência, tonturas, náuseas, entre outros. Nesse cenário, terapias integrativas e complementares vêm se destacando como tratamento adjunto da fibromialgia por apresentarem bons resultados com menos efeitos adversos.⁵⁶ Entre as terapias não farmacológicas, as que apresentam melhores evidências científicas no tratamento da fibromialgia (nível 1A) são educação, terapia cognitivo-comportamental e exercícios físicos.⁵⁷

A educação consiste em reafirmar ao paciente que a fibromialgia é uma condição patológica real e legitimar seu sofrimento, deixando claro que, embora incapacitante, a condição não é progressiva nem se deve a dano tecidual periférico. Pacientes também devem ser informados que terão um papel preponderante no tratamento da fibromialgia e devem desenvolver as próprias técnicas e abordagens específicas para maximizar sua qualidade de vida.¹

Terapia cognitivo-comportamental pode ser útil na redução do estresse e na melhora do humor e dos distúrbios do sono, tendo papel importante no tratamento da fibromialgia. Pacientes devem ser encorajados a aprender boas técnicas de higiene e relaxamento do sono, além de participar de programas formais de redução do estresse, incluindo consultas psiquiátricas, se necessário.¹

Ensaio clínico randomizado demonstram que o tratamento não farmacológico é eficaz na redução de sintomas. Técnicas de fisioterapia usadas em pacientes fibromiálgicos incluem massagem terapêutica, cinesioterapia, hidroterapia e exercício terapêutico. Consenso sobre o tipo, a frequência, a duração e a intensidade benéfica a esses pacientes ainda não foi totalmente disponibilizado.⁵⁸

Melhores evidências encorajam a prática de atividades físicas. Como no caso de outras condições crônicas, o condicionamento físico é fundamental e deve envolver perda de peso, exercícios aeróbios e de fortalecimento. Perda de peso melhora a postura e o bem-estar e diminui a inflamação induzida por obesidade e estímulos nociceptivos periféricos. O treinamento de aptidão cardiovascular ideal recomendado consiste em, no mínimo, 20 minutos de exercícios aeróbios, três vezes por semana. Objetivos do exercício terapêutico incluem prevenção da disfunção e desenvolvimento, restauração ou manutenção da força, resistência aeróbia, mobilidade, flexibilidade, coordenação motora, equilíbrio e habilidades funcionais.⁵⁸

O grande benefício dessas técnicas é a melhora da funcionalidade, que é a principal meta de tratamento em pacientes com dores crônicas. É fundamental encorajá-los a desenvolver tais estratégias de autocuidado para alcançar melhores resultados no tratamento da SFM. Entretanto, acesso e adesão ao tratamento são os principais limitantes na implementação da terapia não farmacológica na prática clínica.⁵⁷

Métodos usados nos exercícios terapêuticos incluem treinamento aeróbio e de força com consequente ganho de equilíbrio e coordenação. Exercícios aeróbios por 30 e 60 minutos a uma intensidade de 50% a 80% da frequência cardíaca máxima, duas a três vezes por semana, durante quatro a seis meses, com exercícios de fortalecimento muscular, com uma a três séries de 8 a 11 exercícios, com oito a dez repetições e carga inicial de 45% do teste de força máxima do paciente, parecem ser mais eficazes em reduzir a dor e a gravidade da SFM.⁵⁸

Outras técnicas também utilizadas são injeção de *trigger-points* (pontos-gatilho), acupuntura, (eletroacupuntura ou acupuntura manual), manipulação quiroprática, tai chi, ioga, liberação muscular manual, estimulação elétrica transcutânea (TENS), hidroterapia, eletroterapia e fitoterapia com plantas medicinais.⁵⁶

• Acupuntura

O mecanismo preciso da acupuntura no tratamento da SFM é muito complexo e ainda não foi totalmente descoberto. De acordo com a medicina tradicional chinesa (MTC), fibromialgia é categorizada como síndrome bi; representada pela invasão de vento, frio e umidade patogênicos que podem afetar o desequilíbrio no fluxo de Qi (energia) e sangue e, em seguida, causar dor, rigidez e outros sintomas nos músculos, nos tendões e nas articulações do corpo.

Mecanismos da MTC da acupuntura para fibromialgia consistem em regular a circulação do Qi e do sangue e promover a expulsão do frio e a remoção da umidade. Tem se provado que acupuntura pode aumentar significativamente o fluxo sanguíneo na pele e nos músculos de pacientes com fibromialgia, o que é muito importante para reduzir os sintomas de dor. Além disso, eletroacupuntura nos pontos de acupuntura Zusanli (E36) bilaterais pode reverter a suprarregulação dos receptores vaniloides 1 e reduzir a fosfoativação da quinase regulada por sinal extracelular, que são associadas à hiperalgesia mecânica.

Eletroacupuntura também se associa à regulação do SNC com liberação de opioides endógenos e compostos não opioides, como endorfina, serotoni-

na, encefalinas, dinorfina, norepinefrina, ocitocina, neuropeptídeo e ATP. Tais substâncias são essenciais para diminuir a hipersensibilidade e reduzir sintomas de dor.⁵⁹

• Massoterapia

Massoterapia e técnicas de liberação miofascial manual são benéficas de maneira geral, reduzindo significativamente ansiedade, depressão e dor, além de aumentar a qualidade de vida.⁶⁰

• Hidroterapia

Outra possibilidade no tratamento da SFM é a associação de fisioterapia com hidroterapia, chamada de terapia aquática – um tipo de terapia à base de água que tem sido usada há vários anos por seus benefícios físicos e psicológicos. Chamado de Ai Chi, esse programa aquático consiste na realização de movimentos lentos, executados em uma sequência progressiva de dificuldade crescente, combinados com respiração profunda. São executados a uma faixa de 14 a 16 respirações por minuto. Os movimentos seguem uma sequência definida pela ativação progressiva dos membros superiores e inferiores e do tronco. Essa técnica permite não apenas reduzir a dor, mas também promover relaxamento, aumentar a amplitude dos movimentos, melhorar o equilíbrio, a funcionalidade e, consequentemente, a qualidade de vida dos pacientes fibromiálgicos.⁶¹

• Fitoterapia

Muitas plantas medicinais e seus fitoconstituintes foram farmacologicamente testados e demonstraram ser eficazes no tratamento da fibromialgia (como *Phyllanthus amarus*, *Zingiber officinale*, *Tamarix indica*, *Piper nigrum* etc.) e seus metabólitos secundários (alcaloides, α -espinasterol, saponina triterpenoide, resveratrol etc.). Várias plantas exercem efeitos analgésico, anti-inflamatório e antinociceptivo por meio de várias vias (como a via dos opioides, a via do canal NO e K-dependente de ATP), inclusive pela inibição da síntese de mediadores inflamatórios pela via das ciclo-oxigenases (COX-1 e COX-2), como prostaglandinas (PG), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).

Perfil farmacocinético deficiente é a principal desvantagem das plantas, limitando seu uso terapêutico na fibromialgia. Por exemplo, a absorção de acetato de hecogenina é baixa, mas quando se associa à betaciclodextrina, sua biodisponibilidade aumenta. A tabela 1 resume e explica o mecanismo de ação de várias plantas estudadas extensivamente no tratamento da fibromialgia.⁵⁶

Tabela 1. Plantas medicinais extensivamente estudadas no tratamento da fibromialgia

Nome da planta	Parte usada	Extrato usado	Mecanismo de ação
<i>Zingiber officinale</i> (Zingiberaceae)	Rizoma	Extrato metanólico	Atenua a resposta inflamatória de NO, PGE2, TXB2, IL-1 β e reduz o nível de NF-K
<i>Panax ginseng</i> (Araliaceae)	Raiz	Extrato metanólico	Reduz os pontos sensíveis e diminui escores de dor, ansiedade, sono e fadiga
<i>Curcuma longa</i> (Zingiberaceae)	Raiz	Extrato etanólico	Efeito antioxidante
<i>Piper nigrum</i> (Piperaceae)	Fruta	Extrato de hexano Extrato etanólico	Modulação do neurotransmissor e inibição da prostaglandina
<i>Acanthus ilicifolius</i> (Aranthaceae)	Folhas	Extrato metanólico	Inibe a liberação de enzimas COX-1, COX-2 e citocinas pró-inflamatórias
<i>Caesalpinia mimosoides</i> (Leguminosae)	Parte aerada	Extrato etanólico	Reduz a liberação de mediadores inflamatórios por meio da inibição da enzima
<i>Pongamia pinnata</i> (Fabaceae)	Semente	Extrato etanólico	Inibe a inflamação da fase tardia
<i>Derris scandens</i> (Fabaceae)	Raiz e folhas	Extrato aquoso	Inibição do edema
<i>Aegiceras corniculatum</i> (Myrsinaceae)	Tronco	Extrato metanólico	Reduz a infiltração de neutrófilos e a inflamação

Adaptada de: Bhardwaj V, et al., 2021.⁵⁶

• **Tabagismo**

Estima-se que a prevalência de fumantes em pacientes com dor é aproximadamente 1,49 a 2 vezes maior que na população em geral. Acredita-se que tabagismo nessa população está associado à tentativa de melhor enfrentamento das dores crônicas. No entanto, fumantes que sofrem de dores crônicas tendem a ser mais afetados do que não fumantes, relatando dores de intensidades mais altas, mais consumo de opioides, mais sítios de dor, perda de funcionalidade mais acentuada e altas taxas de abuso de substâncias.¹⁸

Em portadores de fibromialgia, os efeitos do tabaco não são diferentes: está associado a dores mais intensas e frequentes, com duração mais longa e sintomas mais graves. Potenciais mecanismos envolvidos na piora da dor compreendem efeitos diretos e indiretos na fisiopatologia da dor, algumas vezes se sobrepondo a sintomas de depressão e ansiedade. Tem se evidenciado que nicotina influencia várias vias do SNC associadas à fibromialgia, incluindo vias serotoninérgicas, noradrenérgicas e dopaminérgicas. Achados corroboram também que tabagismo prolongado causa dessensibilização das vias inibitórias, gerando amplificação da dor em tabagistas.¹⁸

Acredita-se que o ciclo interminável entre fumo e dor seja de natureza bidirecional: tabagismo ativo tem sido associado a aumento da frequência e da gravidade da dor, mas muitos pacientes com dor crônica citam fumo como um mecanismo para ajudar a lidar com a dor, aumentando a probabilidade de fumantes com dor serem mais fortemente dependentes de nicotina (Figura 7). Dessa forma, é imprescindível fomentar a cessação do tabagismo entre os pacientes fumantes, para promover redução das dores generalizadas e melhora da qualidade de vida.¹⁸

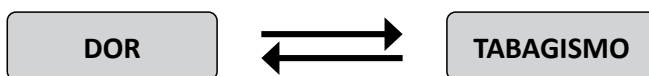


Figura 7. Relação bidirecional entre dor e tabagismo.

Adaptada de: Nascimento FR, et al., 2021.

Medidas farmacológicas

Não há um tratamento farmacológico padrão-ouro para a fibromialgia. Doses máximas de um único medicamento raramente são usadas por questões de segurança. Além disso, medicamentos isolados geralmente têm efeito clinicamente relevante em menos da metade dos pacientes tratados.¹

Existem várias diretrizes de tratamento para a SFM e todas recomendam abordagens farmacológicas, incluindo quatro classes de drogas: antiepilépticas, antidepressivos tricíclicos, duais (inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina) e relaxantes musculares.⁶²

Farmacoterapia deve ter como objetivo analgesia de forma orientada para o mecanismo fisiopatológico da SFM. De acordo com essa abordagem, medicamentos de ação central podem ser eficazes na fibromialgia, particularmente antidepressivos e anticonvulsivantes, já que aumentam a presença de neurotransmissores inibidores da dor, facilitando as vias descendentes e diminuindo a sensibilização do corno dorsal ou a hiperexcitabilidade sistêmica.¹

Apesar de outros medicamentos como relaxantes musculares, agonistas dopaminérgicos, antagonistas do receptor 5-HT₃, antioxidantes e outros fármacos ainda em investigação serem utilizados, apenas duloxetina, pregabalina e milnaciprana foram aprovadas em bula pela FDA para o tratamento de SFM nos Estados Unidos.⁶³

De maneira geral, recomenda-se iniciar o tratamento com antidepressivos em doses baixas (tricíclicos ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina), seguidos por um dos anticonvulsivantes para pacientes que respondem inadequadamente ou não toleram antidepressivos. Tais medicações podem ser benéficas a pacientes com fadiga grave, depressão ou distúrbios graves do sono.¹

• Antidepressivos tricíclicos

Amitriptilina e nortriptilina são fármacos que representam antidepressivos tricíclicos, sendo recomendados como primeira linha de tratamento.⁶⁴ Revisões sistemáticas da literatura e metanálises sugerem que o antidepressivo tricíclico amitriptilina é bastante eficaz no tratamento da fibromialgia, principalmente na redução da dor e da fadiga, embora a maioria dos estudos revisados seja antiga e apresente limitações metodológicas. Curiosamente, descobriu-se que amitriptilina também tinha efeito moderado no sono e leve efeito na fadiga.¹ Tal medicação atua na melhora da dor e do sono com dose usual de 10 a 50 mg/dia, porém nessa posologia apresenta pouco efeito na depressão.⁶⁰ Seus efeitos adversos incluem ganho de peso, sonolência excessiva, perda da libido e constipação.^{64,65}

• Antidepressivos duais ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina

A classe dos inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSNs), também conhecidos como duais, é representada por duloxetina, venlafaxina e milnaciprana.⁶⁵ Duloxetina e milnaciprana provaram ser mais eficazes do que placebo no tratamento da SFM, tendo sido aprovadas pela FDA para a fibromialgia, embora o benefício incremental seja pequeno e esses medicamentos não apresentaram benefícios em relação à fadiga.¹

Duloxetina (utilizada na dose de 60 a 120 mg/dia) demonstrou melhorar a dor, o humor deprimido e a qualidade de vida, mas não a fadiga. No entanto, seus efeitos adversos, como tontura, náuseas e vômitos, insônia e agitação e disfunção sexual, podem levar ao abandono do tratamento em índices que variaram de 9% a 23% em estudos de curto prazo e de 11,4% a 27,2% em estudos de longo prazo. Dessa forma, recomenda-se progressão lenta da dose de duloxetina a fim de evitar tais efeitos indesejáveis.¹

Foi demonstrado que milnaciprana (100 a 200 mg/dia) melhora significativamente a dor, a fadiga, a disfunção cognitiva e a qualidade de vida, mas não distúrbios do sono. Sua eficácia foi confirmada em ensaios de longo prazo (até um ano).⁵⁴

Já venlafaxina não é indicada em bula para SFM, mas pode ser útil nos casos de fadiga.⁶⁵

• Anticonvulsivantes

Pregabalina e gabapentina são anticonvulsivantes que se ligam à subunidade α (alfa) 2Δ (delta) dos canais de cálcio voltagem-dependentes para reduzir a liberação de neurotransmissores excitatórios. Ambos os fármacos se mostraram eficazes no tratamento da dor neuropática, mas apenas pregabalina foi exaustivamente investigada em vários ensaios clínicos randomizados para o tratamento da fibromialgia.

Pregabalina e gabapentina diminuem a dor e melhoram a qualidade do sono e da vida em geral, mas não o humor deprimido, e têm pouco efeito sobre a ansiedade e a fadiga. Com perfil farmacológico menos favorável que pregabalina, gabapentina pode ser considerada uma alternativa para pacientes com intolerância ao último fármaco.⁵⁴ Efeitos adversos mais frequentes dessa classe são tonturas.¹ Recomenda-se utilizar pregabalina 150 a 300 mg/dia, com evidência de melhora da dor, fadiga e sono.⁶⁶ Em relação à gabapentina, um ensaio controlado com placebo constatou melhora da dor com dosagem diária de 1.200 a 2.400 mg.⁶⁰

• CoQ10

Alguns estudos apontam que a associação de CoQ10 a alguns fármacos usados no tratamento da SFM poderia melhorar o estresse oxidativo, a função mitocondrial, aventando-se a hipótese de melhor resposta ao tratamento e redução dos níveis de dor. A associação de CoQ10 à pregabalina pode ter efeito benéfico na diminuição da dor e ansiedade comparada ao uso de pregabalina isoladamente, por meio da redução de estresse oxidativo na mitocôndria e da inflamação, embora novos estudos sejam necessários.⁶⁶

• Medicamentos analgésicos

Medicamentos frequentemente usados para tratar dor periférica, como anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), opioides e corticosteroides, não tratam efetivamente a dor da fibromialgia.⁵⁷ O papel dos opioides no tratamento da fibromialgia é limitado, em razão da exacerbação do sistema opioide.⁶⁷ Há evidências de que opioides podem piorar hiperalgesia relacionada à fibromialgia e outros estados de dor central, levando à hiperalgesia induzida por opioides.⁵⁷

O único opioide que se mostrou eficaz em pacientes com fibromialgia é tramadol, sozinho ou combinado com paracetamol. Tramadol funciona como um agonista fraco dos receptores opioides μ e inibidor da recaptação de serotonina-norepinefrina (IRSN).¹ No entanto, esses analgésicos tradicionais, como paracetamol e AINEs, podem ser utilizados no tratamento de formas periféricas concomitantes de dor, como dor osteoartrítica, a fim de evitar sensibilização central por meio de entradas nociceptivas periféricas.¹

• Relaxantes musculares

Ciclobenzaprina possui molécula estruturalmente semelhante à dos antidepressivos tricíclicos, mas é amplamente utilizada como relaxante muscular. Atua na atividade do neurônio motor eferente e na dor por inibição da recaptação de serotonina, sendo usada na dose de 10 a 40 mg, melhorando fadiga, dor e qualidade do sono.^{64,65} Não há estudos que corroboram a superioridade da ciclobenzaprina nem da amitriptilina quando tais medicamentos são comparados.

Tizanidina é um agonista do receptor α_2 com propriedades ansiolíticas, analgésicas e sedativas, tem sido usada para o tratamento de distúrbios da dor miofascial e pode ser útil na fibromialgia.¹

• Fármacos hipnóticos e antipsicóticos

Antipsicóticos apresentam propriedades adicionais que podem ser úteis para tratar pacientes com fibromialgia, principalmente aqueles que apresentam sintomas como ansiedade, depressão e distúrbios do sono.⁵⁴

Estudos não controlados indicam que olanzapina e quetiapina podem ser eficazes para o tratamento da fibromialgia, no entanto a baixa tolerabilidade dos antipsicóticos limitou estudos posteriores. Tal fato deve ser levado em consideração com qualquer outro antipsicótico, já que pacientes com fibromialgia parecem ser especialmente sensíveis aos efeitos colaterais dos medicamentos.⁵⁴ Quetiapina tem sido até agora o antipsicótico mais frequentemente estudado para fibromialgia.¹

Resultados preliminares de dois dos quatro ensaios clínicos randomizados realizados com quetiapina para essa indicação sugerem que esse medicamento proporciona alívio significativo da sintomatologia geral em pacientes com fibromialgia e tal melhora é semelhante à obtida com amitriptilina.⁵⁴ Entretanto, em razão da baixa qualidade das evidências dos ensaios, este medicamento deve ser ingerido apenas por um curto período para o tratamento da fibromialgia.¹

Benzodiazepínicos e outros fármacos hipnóticos, como zolpidem, podem ser usados em curto prazo para melhorar o sono, mas tendem a não ser eficazes para dor da fibromialgia.¹

• *Cannabis* e canabinoides

O uso de *Cannabis* no tratamento da dor crônica, incluindo dores neuropática, oncológica e associada a doenças reumáticas (como fibromialgia), aumentou nas últimas décadas.⁶⁸ Estudos em modelos animais mostraram efeitos dos canabinoides na dor, por meio de suas ações periférica e central. Tais substâncias têm efeito na modulação da dor, hiperalgesia, alodinia e na resposta a estímulos mecânicos e térmicos nocivos, embora tais resultados possam ser dose-dependentes.⁶⁸

A planta *Cannabis* é muito diferente dos canabinoides sintéticos puros, haja vista que contém cerca de cem canabinoides ativos diferentes, entre os quais tetra-hidrocanabinol (THC) e canabidiol (CBD) são os mais relevantes e frequentemente estudados.¹

THC e CBD interagem com o sistema endocanabinoide para reduzir e controlar a dor, o que resulta em melhora da qualidade de vida para pacientes com dor neuropática crônica. É importante destacar a preferência pelo uso de CBD, uma vez que THC é responsável pelos efeitos psicoativos no sistema nervoso central e tem sido associado a mais efeitos adversos.⁶⁸

Nabilona (um análogo semissintético do THC dez vezes mais potente do que o próprio THC) foi estudada apenas em dois pequenos ensaios clínicos.⁶⁰ Curiosamente, um estudo demonstrou melhora na dor e nos escores do questionário de impacto da fibromialgia (*FIQ score*), enquanto o outro estudo mostrou melhoras apenas no sono, mas não na dor, no humor nem na qualidade de vida.⁶⁰

Uma revisão Cochrane não recomenda o uso de nabilona para tratar fibromialgia.¹ Em relação ao tratamento de dores crônicas, o uso adequado de canabinoides puros ainda está para ser definido e a eficácia das preparações com diferentes proporções de THC e canabidiol ainda está sob investigação.¹

• Melatonina

O efeito da melatonina na dor foi demonstrado em animais e humanos para dores inflamatória e neuropática, bem como para dores aguda e crônica. A relação entre dor e sono apoia-se em bases neurobiológicas de que essas vias apresentam neurotransmissores comuns, como noradrenalina (NA), serotonina (5-HT) e dopamina (DA). Além disso, acredita-se que melatonina melhora a resposta do sistema inibitório endógeno de dor, sendo capaz de controlar sintomas da fibromialgia, como dor e qualidade do sono.

Em situações de dor crônica de longa duração (como na maioria dos casos de SFM), há evidências de perda da função do sistema inibitório e, nesses casos, a melatonina teria efeito positivo no tratamento. Em relação à dose de melatonina para alívio da dor, um ensaio clínico randomizado indicou que 10 mg, ao dormir, produziu efeito de grande porte na melhora da dor pélvica crônica. Quando comparada ao uso associado à amitriptilina, o efeito clínico foi levemente melhor.⁶⁹

• Vitaminas

Deficiências vitamínicas se associam à dor crônica, porém não há, até o momento, conclusões definitivas quanto ao uso de complexos vitamínicos.⁵⁵ Vitaminas do complexo B, tiamina e cobalamina, quando em deficiência, têm sido associadas a dores crônicas e é recomendado suplementá-las.^{70,71}

Como iniciar e combinar medidas farmacológicas?

Não existe um tratamento farmacológico padrão-ouro para a fibromialgia. Doses máximas de um único medicamento raramente são usadas por questões de segurança. Além disso, em geral, medicamentos isolados não têm efeito clinicamente relevante em menos da metade dos pacientes tratados.¹

É imprescindível lembrar que SFM é uma síndrome multifatorial, por isso a combinação de classes distintas de medicamentos é geralmente preferida. Recomenda-se usar uma abordagem gradativa, centrada no paciente e que seja baseada nos sintomas que possam limitar o tratamento.

Considerações finais

Avanços na ciência, em pesquisas genéticas e psicofisiológicas, bem como melhora da aquisição de imagens cerebrais funcionais, melhoraram a compreensão da fisiopatologia subjacente da fibromialgia e opções de tratamento atuais.

É provável que diversos mecanismos contribuam, de maneira diferente, para o quadro clínico de cada paciente, de forma que a resposta ao tratamento possa ser bem variável.

Tratamentos não farmacológico e farmacológico são essenciais para melhora clínica, ganho em qualidade de vida e funcionalidade dos pacientes com SFM.

Referências bibliográficas

1. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, et al. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(11):645-60.
2. Choy EHS. The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(9):513-20.
3. Galvez-Sánchez CM, Del Paso GAR. Diagnostic criteria for fibromyalgia: critical review and future perspectives. *J Clin Med*. 2020;9(4):1219.
4. Baillou G. *Liber de Rheumatismo et pleurite dorsali*. Paris, 1642.
5. Gowers W. A lecture on lumbago: its lessons and analogues. *Br Med J*. 1904;1(2246):117-21.
6. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome. *Bull Rheum Dis*. 1977;28(1):928-31.
7. Riviera J, Rejas J, Esteve-Vives J, et al. Resource utilisation and health care costs in patients diagnosed with fibromyalgia in Spain. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(5 suppl. 56):S39-45.
8. Heymann RE, Paiva ES, Helfinstein Jr M, et al. Brazilian consensus on the treatment of fibromyalgia. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(1):56-66.

9. Ruiz FG, Sánchez RG, Abellez JC, et al. Pain in Spanish rheumatology outpatient offices: EPIDOR epidemiological study. *Rev Clin Esp.* 2005;205(4):157-63.
10. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol.* 2005;31(3):594-7.
11. Świeboda P, Filip R, Prystupa A, et al. Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Ann Agric Environ Med.* 2013;spec. n. 1:2-7.
12. Bonezzi C, Fornasari D, Cricelli C, et al. Not all pain is created equal: basic definitions and diagnostic work-up. *Pain Ther.* 2020;9(suppl. 1):1-15.
13. Paiva ED. Fibromialgia. In: Vasconcelos JTS. *Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia.* 1. ed. São Paulo: Manole, 2019. p. 566-73.
14. Kosek E, Altawil R, Kadetoff D, et al. Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory pain – Interleukin-8 in fibromyalgia and interleukin-1 beta in rheumatoid arthritis. *J Neuroimmunol.* 2015;280:49-55.
15. Ceko M, Bushnell MC, Gracely RH. Neurobiology underlying fibromyalgia symptoms. *Pain Res Treat.* 2012;2012:585419.
16. Schmidt-Wickle T, Clauw D. Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(9):518-27.
17. Cordero MD, Alcocer-Gomez E, Culic O, et al. NLRP3 inflammasome is activated in fibromyalgia: the effect of coenzyme Q10. Antioxid redox signal. 2014;20(8):1169-80.
18. Croghan I, Hurt R, Ganesh R, et al. The association of current tobacco status with pain and symptom severity in fibromyalgia patients. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2021;5(3):614-24.
19. Azevedo PM. A ciência da dor: sobre fibromialgia e outras síndromes dolorosas. 1. ed. São Paulo: Unesp, 2018.
20. Marques AP, Santos AMB, Assumpção A, et al. Validação da versão brasileira do Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). *Rev Bras Reumatol.* 2006;46(1):24-31.
21. Turk DC, Okifuji A, Sinclair JD, et al. Differential responses by psychosocial subgroups of fibromyalgia syndrome patients to an interdisciplinary treatment. *Arthritis Care Res.* 1998;11(5):397-404.
22. Goldenberg D. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia in adults. Uptodate. 2021.
23. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, et al. Diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Pain.* 2019;20(6):611-28.
24. Torta RG, Tesio V, Ieraci V, et al. Fibro-fog. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(2 suppl. 96):S6-8.
25. Walitt B, Čeko M, Khatiwada M, et al. Characterizing “fibrofog”: subjective appraisal, objective performance, and task-related brain activity during a working memory task. *Neuroimage Clin.* 2016;11:173-80.
26. Weir PT, Harlan GA, Nkoy FL, et al. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities. *J Clin Rheumatol.* 2006;12(3):124-8.
27. Duque L, Fricchione G. Fibromyalgia and its new lessons for neuropsychiatry. *Med Sci Monit Basic Res.* 2019;25:169-78.
28. Nicassio PM, Moxham EG, Schuman CE, et al. The contribution of pain, reported sleep quality, and depressive symptom to fatigue in fibromyalgia. *Pain.* 2002;100(3):271-9.
29. Calandre EP, Navajas-Rojas MA, Ballesteros J, et al. Suicidal ideation in patients with fibromyalgia: a cross-sectional study. *Pain Pract.* 2015;15(2):1680-74.
30. Tommaso M, Federici A, Serpino C, et al. Clinical features of headache patients with fibromyalgia comorbidity. *J Headache Pain.* 2011;12(6):629-38.
31. Küçükşen S, Genç E, Yılmaz H, et al. The prevalence of fibromyalgia and its relation with headache characteristics in episodic migraine. *Clin Rheumatol.* 2013;32(7):983-90.
32. Kang JH, Kim JK, Hong SH, et al. Heart rate variability for quantification of autonomic dysfunction in fibromyalgia. *Ann Rehabil Med.* 2016;40(2):301-9.
33. Chen CH, Yang TY, Lin CL, et al. Dry eye syndrome risks in patients with fibromyalgia: a national retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(4):e2607.
34. Scolnik M, Vasta B, Hart DJ, et al. Symptoms of Raynaud’s phenomenon (RP) in fibromyalgia syndrome are similar to those reported in primary RP despite differences in objective assessment of digital microvascular function and morphology. *Rheumatol Int.* 2016;36(10):1371-7.
35. Stranden M, Solvin H, Fors EA, et al. Are persons with fibromyalgia or other musculoskeletal pain more likely to report hearing loss? A HUNT study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):477.
36. Bossema ER, van Middendorp H, Jacobs JW, et al. Influence of weather on daily symptoms of pain and fatigue in female patients with fibromyalgia: a multilevel regression analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(7):1019-25.
37. Spaeth M, Rizzi M, Sarzi-Puttini P. Fibromyalgia and sleep. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(2):227-39.
38. Dias RCA, Junior JK, Costa EHF, et al. Fibromyalgia, sleep disturbance and menopause: is there a relationship? A literature review. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(11):1961-71.
39. Horne JA, Shackell BS. Alpha-like EEG activity in non-REM sleep and the fibromyalgia (fibrositis) syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1991;79(4):271-6.
40. Drewes AM, Nielsen KD, Taagholt SJ, et al. Sleep intensity in fibromyalgia: focus on the microstructure of the sleep process. *Br J Rheumatol.* 1995;34(7):629-35.

41. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-72.
42. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2011;38(6):1113-22.
43. Menninger H. Other pain syndromes to be differentiated from fibromyalgia. *Z Rheumatol.* 1998;57(suppl. 2):56-60.
44. Clauw DJ, Crofford LJ. Chronic widespread pain and fibromyalgia: what we know, and what we need to know. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17(4):685-701.
45. Tastekin N, Uzunca K, Sut N, et al. Discriminative value of tender points in fibromyalgia syndrome. *Pain Med.* 2010;11(3):466-71.
46. Moyano S, Kilstein J, Miguel C. New diagnostic criteria for fibromyalgia: here to stay. *Reumatol Clin.* 2015;11(4):210-4.
47. Katz RS, Wolfe F, Michaud K. Fibromyalgia diagnosis: a comparison of clinical, survey, and American College of Rheumatology criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):169-76.
48. Mork PJ, Nilsen TIL. Sleep problems and risk of fibromyalgia: longitudinal data on an adult female population in Norway. *Arthritis Rheum.* 2012;64(1):281-4.
49. Diaz-Piedra C, Di Stasi LL, Baldwin CM, et al. Sleep disturbances of adult women suffering from fibromyalgia: a systematic review of observational studies. *Sleep Med Rev.* 2015;21:86-99.
50. Roth T, Bhadra-Brown P, Pitman VW, et al. Characteristics of disturbed sleep in patients with fibromyalgia compared with insomnia or with healthy volunteers. *Clin J Pain.* 2016;32(4):302-7.
51. Wolfe F, Fitzcharles M, Goldenberg D, et al. A comparison of physician based and patient based criteria for diagnosis of fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(5):652-9.
52. Hawley DJ, Wolf F, Cathey MA. Pain, functional disability, and psychological status: a 12-month study of severity in fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1988;15(10):1551-6.
53. Usui C, Hatta K, Aratani S, et al. The Japanese version of the 2010 American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. *Mod Rheumatol.* 2012;22(1):40-4.
54. Calandre E, Rico-Villademoros F. The role of antipsychotics in the management of fibromyalgia. *CNS Drugs.* 2012;26(2):135-53.
55. Jesus CAS, Feder D, Peres MFP. The role of vitamin D in pathophysiology and treatment of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17(8):355-61.
56. Bhardwaj V, Gupta N, Anju AK, et al. Traditional medicaments combating against fibromyalgia - A review. *J. Phytopharmacol.* 2021;10(4):262-5.
57. Clauw D. Fibromyalgia - A clinical review. *JAMA.* 2014;311(15):1547-55.
58. Sosa-Reina MD, Nunez-Nagy S, Gallego-Izquierdo T, et al. Effectiveness of therapeutic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Biomed Res Int.* 2017;2017:2356346.
59. Zhang X, Chen H, Xu W, et al. Acupuncture therapy for fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pain Res.* 2019;12:527-42.
60. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia pathogenesis and treatment options update. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20(4):25.
61. Oliveira CA, Nobre KMF, Pereyra BBS. Physiotherapeutic performance in improving quality of life in patients with fibromyalgia: an integrative literature review. *Journal of Research and Knowledge Spreading.* 2021;2(1).
62. Halpern R, Shah SN, Cappelleri JC, et al. Evaluating guideline-recommended pain medication use among patients with newly diagnosed fibromyalgia. *Pain Pract.* 2016;16(8):1027-39.
63. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(9):1347-68.
64. Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, et al. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1996;39(11):1852-9.
65. Heymann RE, Paiva ES, Martinez JE, et al. Novas diretrizes para o diagnóstico da fibromialgia. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57(S2):S467-S476.
66. Sawaddiruk P, Apaijai N, Paiboonworachart S, et al. Coenzyme Q10 supplementation alleviates pain in pregabalin-treated fibromyalgia patients via reducing brain activity and mitochondrial dysfunction. *Free Radic Res.* 2019;53(8):901-9.
67. Gaskell H, Moore RA, Derry S, et al. Oxycodone for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(6):CD010692.
68. Mayorga-Anaya HJ, Ortiz MPT, Valencia DHF, et al. Efficacy of cannabinoids in fibromyalgia: a literature review. *Colomb J Anesthesiol.* 2021;49(4).
69. Zanette SA, Vercelino R, Laste G, et al. Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014;15:40.
70. Costantini A, Pala MI, Tundo S, et al. High-dose thiamine improves the symptoms of fibromyalgia. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2013009019.
71. Regland B, Forsmark S, Halaouate L, et al. Response to vitamin B12 and folic acid in myalgic encephalomyelitis and fibromyalgia. *PLoS ONE.* 2015;10(4):e0124648.

Capítulo 8

Dor neuropática

Mariana C. Palladini

A dor neuropática (DN) ainda é subdiagnosticada em todo o mundo e tratada de forma errônea, com medicamentos que não atuam em sua fisiopatologia. Suas características são importantes para seu diagnóstico, com quadro clínico de sinais e sintomas diversos e fatores desencadeantes, sendo a que mais compromete a qualidade de vida dos pacientes. É um importante problema de saúde pública, pois acomete 6% a 8% da população geral em razão do alto índice de absenteísmo no trabalho e cronificação (já que mesmo diagnosticada, muitas vezes é mal medicada).

No Brasil, de 25% a 47% dos adultos sofrem de dor crônica.¹

Definição

DN é definida como dor decorrente de lesão ou de doença do sistema somatossensorial pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP).

O sistema somatossensorial é um sistema complexo que responde a estímulos, como calor (termorreceptor), estímulo mecânico (mecanorreceptores), químico (quimiorreceptores) e dor (nociceptores). Tais sinais são enviados ao longo de um nervo sensorial para a medula espinhal, onde podem ser processados por outros neurônios sensoriais e, então, retransmitidos para o cérebro. Receptores sensoriais são encontrados em todo o corpo, incluindo a pele, músculos, ossos, articulações, órgãos internos e o sistema cardiovascular.

DN pode ocorrer na ausência de estímulo nocivo presente ou como resposta desproporcional a um estímulo agressivo.

Descrição da dor do paciente, exame físico neurológico detalhado e fatores psicológicos são importantes para seu diagnóstico. Manifestações clínicas e a fisiopatologia da doença têm variabilidade individual.^{2,3}

Reconhece-se, hoje, que DN não se constitui em doença única, mas como síndrome (SDN – síndrome dolorosa neuropática) composta de sinais e sintomas diversos com múltiplas etiologias, deixando claro o caráter imprescindível da realização de história clínica e exame neurológico completo.⁴

Algumas patologias têm DN como primeira manifestação, como a síndrome de Guillain-Barré. Em 75% dos casos, DN é o sintoma mais precoce.

Diagnóstico⁵

Para diagnosticar a DN, são fundamentais história clínica muito detalhada e exame físico neurológico minucioso. Exames complementares ajudam a confirmar algumas hipóteses de sua fisiopatologia, mas não diagnosticam esse tipo de dor, já que esta pode ocorrer mesmo na ausência de sua causa naquele momento.

Para tanto, muitos questionários foram propostos para auxiliar médicos não especialistas em dor a diagnosticá-la de forma correta.

A Federação Europeia de Sociedades Neurológicas (European Federation of Neurological Societies [EFNS]) propôs alguns passos na avaliação da SDN, que consistem em:

- (A) história clínica capaz de identificar se o caráter e a distribuição da dor estão de acordo com os critérios de DN e se há doença ou lesão significativa no sistema nervoso responsável por tal dor;
- (B) o exame físico deve determinar se há sinais sensitivos positivos (hiperalgesia ou alodinia) ou negativos (hipoestesia ou hiporreflexia);
- (C) exames complementares podem vir a confirmar a presença de doença neurológica específica ou lesão sensitiva com distribuição compatível com o quadro doloroso apresentado pelo paciente.

Com base nisso, SDN é definida quando se pode completar o passo (A) com a presença dos passos (B) e (C); é provável quando se apresenta o passo (A) com apoio de (B), achados clínicos que sinalizem compatibilidade na distribuição da dor ou de (C), achados de exames complementares que atestem doença capaz de gerar o notado quadro algico; ou tem-se DN possível, no caso de se completar apenas o passo (A), sem a confirmação de outros passos. O resumo para diagnosticar DN, incluindo a localizada, é descrito a seguir.

Esquematização

• Dor neuropática (definida, provável e possível)

1. Distribuição topográfica da dor é neuroanatomicamente plausível.
2. História clínica sugere lesão ou doença relevante (1 + 2 = passo A).
3. Sinais neurológicos positivos ou negativos confinados aos territórios de inervação do tecido.

4. Testes diagnósticos confirmando a lesão ou a doença que expliquem DN.

Definida: os quatro critérios estão presentes; provável: 1 + 2 ou 3 ou 4; possível: apenas os critérios 1 + 2.

Dor neuropática localizada

Área circunscrita de dor associada a:

- sinais sensitivos positivos ou negativos;
- sintomas espontâneos característicos de DN;
- contexto de dor definida ou provável;
- solicitar que o paciente delimite a região dolorosa;
- deve ser inferior ou igual ao tamanho de uma folha de papel A4.⁵

Uma alternativa para o diagnóstico de DN é usar o Douleur Neuropathique 4 questionnaire (DN4), um questionário simples de ser aplicado, composto de sete perguntas e três exames físicos. Tem sido muito utilizado no Brasil como ferramenta útil no diagnóstico da DN, principalmente por médicos cuja área de atuação não é dor, ou seja, não estudam esse tema profundamente. Esses dez itens devem ser respondidos com sim ou não: quando as respostas afirmativas somarem quatro ou mais, a dor será neuropática e deverá ser tratada como tal. Sua sensibilidade é de 94,2% e especificidade, 82,7%.^{6,7}

Questionário para diagnóstico de Dor Neuropática - DN4		
Por favor, nas quatro perguntas abaixo, complete o questionário marcando uma resposta para cada número:		
Entrevista do Paciente		
Questão 1: A sua dor tem uma ou mais das seguintes características?	SIM	NÃO
1) Queimação		
2) Sensação de frio dolorosa		
3) Choque elétrico		
Questão 2: Há presença de um ou mais dos seguintes sintomas na mesma área da sua dor?	SIM	NÃO
4) Formigamento		
5) Alfinetada e agulhada		
6) Adormecimento		
7) Coceira		
Exame do Paciente		
Questão 3: A dor está localizada numa área onde o exame físico pode revelar uma ou mais das seguintes características?	SIM	NÃO
8) Hipostesia ao toque		
9) Hipostesia à picada de agulha		
Questão 4: Na área dolorosa, a dor pode ser causada ou aumentada por:	SIM	NÃO
10) Escovação		
Escore 0 - Para cada item negativo 1- Para cada item positivo Dor neuropática: escore total a partir de 4/10. () Dor nociceptiva () Dor neuropática		

Adaptada de: Santos JG, et al., 2010.⁶

Outros questionários como *PainDetect*, *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS) e *McGill Pain Questionnaire* (MPQ) *Neuropathic Pain Symptom Inventory* (NPSI) também são úteis para o diagnóstico de DN. Quando se realiza pesquisa clínica nessa área, a sugestão é utilizar mais de um desses questionários, a fim de evitar dúvidas e garantir o diagnóstico preciso dessa síndrome. Testes de qualidade do sono, qualidade de vida, depressão, entre outros, também podem ser utilizados para comprovar o comprometimento da qualidade de vida nessa síndrome na vida dos pacientes com DN.

No entanto, o padrão-ouro para o diagnóstico clínico da DN é o teste sensitivo quantitativo (QST): único teste clínico não invasivo que avalia quantitativamente a função das fibras nociceptivas C e A δ . Consiste na avaliação quantitativa de sensibilidade e dor nos pacientes com DN. Esse teste contribui para protocolos utilizados em estudos que avaliam a dor e quanto seu tratamento é eficaz. O teste inclui teste sensorial de fibras pequena e grande, mediante testes de limiar da dor, vibração, entre outros. O QST classifica a DN em perda sensorial, perda térmica, hiperalgesia mecânica e hiperalgesia térmica.

Eletroneuromiografia (ENMG) tem seu papel no diagnóstico da DN, já que avalia distúrbios do sistema nervoso periférico (SNP) e doenças neuromusculares. Trata-se de um exame complementar relevante, capaz de confirmar ou mudar uma hipótese diagnóstica em até 50% dos casos. Deve ser utilizada como extensão do exame neurológico. É um exame complementar examinador-dependente que fornece informações bastante específicas do SNP que podem cursar com DN aguda ou crônica. O diagnóstico topográfico pode ser confirmado por ela. Nas neuropatias pós-traumas, apresenta grande valia.⁸

Exames de imagem, como ressonância magnética, tomografia computadorizada, ultrassonografia etc., podem ser úteis para confirmar alterações compatíveis com o quadro clínico e comprobatórias da topografia da causa da DN.

Termografia (imagem térmica de utilização médica) é um método diagnóstico que mensura visualmente e registra por meio da temperatura da superfície corporal. Por meio dela, a informação térmica da pele é transformada em uma imagem visual que é analisada para verificar como a ultrassonografia transforma o som em imagem. Auxilia o diagnóstico para avaliação objetiva da DN. Em pacientes com DN, a termografia pode ser útil como meio diagnóstico auxiliar das neuropatias periféricas dolorosas, principalmente se há comprometimento de fibras nervosas finas (vasomotoras simpáticas), na identificação de radiculopatias sensitivas, síndrome complexa de dor regional, para diferenciar DN da nociceptiva, identificação de DN de origem central, como em casos de mielopatias ou pós-acidente vascular encefálico e síndromes pós-laminectomia.

Serve como medida objetiva para reconhecer e avaliar funcionalmente a eficácia de tratamentos instituídos na DN e em seu seguimento.⁹

Fisiopatologia

A fisiopatologia da DN é bem peculiar e, apesar de já se entender diversos mecanismos envolvidos, outros vêm sendo atribuídos após pesquisas recentes.

Ainda há muito a pesquisar e parece que se está longe do entendimento completo do complexo caminho que culmina nessa síndrome dolorosa.

A partir de uma lesão periférica, ocorrem redução do sinal transmitido para a medula espinhal e, conseqüentemente, alterações na expressão genética e das propriedades dos canais iônicos envolvidos na transmissão sináptica. Essa alteração neurodegenerativa resulta em redução sensitiva (sintomas negativos).

Fibras nervosas remanescentes podem gerar atividade espontânea, ectópica e contínua como resultado de um potencial de ação anormal nas vias nociceptivas (excitabilidade dos neurônios de segunda ordem aumentada ou transmissão sináptica aumentada) no local da lesão, ao longo do axônio e nos gânglios da raiz dorsal.

O potencial de ação ectópico tem sido associado a aumento da expressão dos canais de sódio voltagem-dependentes, alterações nos canais de cálcio e potássio e, conseqüentemente, aumento da excitabilidade.

A sensibilidade dos neurônios sensitivos pode estar aumentada para estímulos térmicos e químicos, gerando dor espontânea. Células da glia no sistema nervoso central (SNC) também têm sido estudadas para entender a patogênese da DN. O dano neural provoca interações neuroimunes que favorecem a sensibilização neuronal e a fisiopatologia da DN.

Em nível central, ocorrem alterações que promovem exacerbação da resposta, por meio da transmissão sináptica aumentada e desinibição espinhal, talâmica e cortical. Todo esse sistema favorece a neuroplasticidade, assim como a diminuição da inibição da dor na via descendente da dor.¹⁰

Mudanças patológicas que causam DN envolvem fibras sensoriais, incluindo fibras C amielínicas, A-beta mielinizadas e A-delta. Após a lesão de um nervo, canais de sódio voltagem-controlados se acumulam ao redor do local lesionado, resultando em hiperexcitabilidade e potenciais de ação com descargas ectópicas. Por isso, utilizam-se bloqueadores de canais de sódio e estabilizadores de membrana para controlar o quadro.

Tem sido demonstrado que o receptor para canais de potencial transitório vaniloide tipo 1 (TRPV1) desempenha um importante papel na DN. Receptores TRPV1 são ativados por calor (> 42 C), baixo PH (< 6) e algumas moléculas lipídicas endógenas. A lesão do nervo resulta na regulação negativa dos receptores TRPV1 no nervo lesado e na regulação positiva das fibras C não lesadas, resultando em atividade nervosa espontânea, que, por sua vez, pode ser experimentada como hiperalgesia ou sensação de calor com dor em queimação.^{11,12}

A sensibilização periférica depende de recrutamento de nociceptores e liberação de mediadores inflamatórios, desgranulação de mastócitos e indução de enzimas inflamatórias. Estímulos nocivos passam a ser percebidos com mais intensidade (alodinia) e estímulos não nocivos (ex.: tato), como dolorosos (hiperalgesia).^{13,14}

A lesão do nervo também pode induzir o surgimento de novas fibras no gânglio da raiz dorsal (GRD), que se apresenta como outro mecanismo para DN: a dor mediada pelo simpático. Após lesão parcial do nervo, tanto os axônios danificados como os não lesados começam a expressar alfa-adrenorreceptores, tornando-os mais sensíveis a vários neurotransmissores de terminais simpáticos pós-ganglionares.

Alterações no sistema nervoso central (SNC) podem ocorrer após a lesão de um nervo periférico. Essa mudança inclui alteração de controle inibitório na via descendente da medula espinhal. A desinibição é determinada por vários mecanismos, como os receptores opioides e de ácido gama-aminobutírico (GABA) que sofrem *down-regulation*. A quantidade de GABA (transmissor inibitório) é reduzida no corno dorsal da medula.

Ocorrem ativação espontânea e resposta dolorosa aumentada. Resumidamente, na periferia, ocorrem hiperexcitabilidade (mecanismo periférico) e, em nível central, perda da inibição da dor na via descendente e hiperexcitabilidade do SNC (sensibilização central), consequentemente descargas anormais como somatório dessas transformações são causas da dor de característica neuropática.^{3,15-17}

No SNC, ocorrem sensibilização e recrutamento de nociceptores, como a ativação de canais dependentes de NMDA e cálcio (já descrita).

Da mesma forma que na sensibilização periférica, a sensibilização central conduz à redução do limiar à dor e ao aumento na resposta ao estímulo nocivo e da área receptiva: áreas sem lesão geram dor quando estimuladas (hiperalgesia secundária). Também ocorrem alterações neuroplásticas do SNC como redução de substância cinzenta, encurtamento neuronal e diminuição de volume cortical.^{13,14}

DN também ocorre pela persistência de mecanismos de plasticidade da dor semelhantes à memória. Pode ser considerada consequência de mudanças plásticas que geram um novo aprendizado e de plasticidade mal adaptativa semelhante aos mecanismos de memória que não podem ser extintos por associações emocionais com estímulos dolorosos.

A neuroinflamação resultante de interações neurogliais e neuroimunes não serve apenas para entender a dor crônica, mas também está relacionada a outras doenças, como doença de Alzheimer, Parkinson, esclerose múltipla, autismo, depressão e esquizofrenia. A dor crônica se associa a depressão, ansiedade e alterações do sono, sendo sua prevalência alta nas populações de rápido crescimento

de pessoas idosas e mulheres. A dor crônica ocorre por meio das sensibilizações central e periférica, que podem ser induzidas e mantidas por citocinas, quimiocinas e outros mediadores produzidos pela glia que circulam no líquido cefalorraquidiano (LCR).¹⁸

Um exemplo é a DN pós-operatória cuja prevalência incide em 10% a 50% dos pacientes, dependendo do tipo de cirurgia, da técnica utilizada para realizá-la, da anestesia escolhida e da analgesia pós-operatória. O desenvolvimento da DN em pós-operatório tardio (entre 30 dias e um ano de evolução) de cirurgia de coluna chega a 17% dos pacientes que apresentaram dor. A dor central pós-AVC pode manifestar-se meses após o evento cardiovascular e incide em até 8% dos pacientes.

Na tabela 1, veja as terminologias de algumas alterações de sensibilidade que ocorrem no curso da DN.¹⁹

Tabela 1. Terminologia das alterações do exame de sensibilidade

Sintomas negativos	
Anestesia/hipostesia	Ausência/diminuição de todas as modalidades sensitivas
Analgesia/hipoalgesia	Ausência/diminuição da sensibilidade dolorosa
Termoanestesia/termo-hipostesia	Ausência/diminuição da sensibilidade térmica
Topoagnosia	Dificuldade de localização de estímulo sensitivo
Isotermoagnosia	Percepção de estímulos frios e quentes como quentes
Artrestesia	Incapacidade de reconhecer a posição dos segmentos do corpo no espaço
Apalestesia/hipopalestesia	Ausência/diminuição da sensibilidade vibratória
Estereoagnosia	Incapacidade de reconhecer um objeto por tato
Sintomas positivos	
Alodinia	Percepção de estímulo habitualmente não doloroso como doloroso
Hiperalgisia	Aumento da percepção/resposta de estímulo habitualmente doloroso
Disestesia	Perversão da percepção de um estímulo sensitivo, com conotação desagradável
Parestesia	Sensação anormal espontânea. Pode adquirir diferentes aspectos como formigamento, queimação, cócegas, aperto, dormência, entre outros
Hiperpatia	Dor muito intensa evocada com estímulos dolorosos subliminares repetidos

Classificação da dor neuropática

DN pode ser dividida em oncológica ou não oncológica, periférica ou central, de acordo com a etiologia etc. Dor é um sintoma comum associado a câncer.

Entre 30% e 50% de todas as pessoas com câncer apresentam dor moderada a intensa e podem sofrer impacto negativo na qualidade de vida. Causas de dor relacionada a câncer incluem o próprio tumor ou suas metástases que provocam inflamação ou erosão óssea, de vísceras ou nervos (p. ex., metástase epidural ou espinhal, leptomeníngea ou envolvimento de plexos), ou dor relacionada a tratamentos propostos para a extinção da célula cancerígena, como cirurgia, quimioterapia e radiação.

Reveja o esquema a seguir.^{20,21}

Dor crônica oncológica:

- Dor visceral.
- Dor óssea.
- DN.

Dor crônica oncológica pós-tratamento:

- Dor pós-operatória (em sua maioria é DN).
- Dor pós-radioterapia.
- Dor pós-quimioterapia.

Tratamento

O tratamento da dor deve ser realizado de forma individualizada, valorizando os aspectos mais importantes da história clínica e o diagnóstico fisiopatológico dela. Dependendo da etiologia da DN, opta-se por um ou outro esquema terapêutico. Genericamente, pode ser dividido em tratamentos medicamentoso e não medicamentoso.

Continua sendo um desafio o tratamento da DN. Medicamentos podem apresentar resposta limitada, principalmente na DN de origem oncológica, em razão de condições especiais, e alguns experimentam apenas redução parcial da dor nas doses toleráveis dos fármacos. Normalmente, o tratamento costuma ser sintomático e, em alguns casos, pode-se tratar a causa subjacente (ex.: com corticosteroide para compressão da medula ou nervo periférico ou no início do tratamento de neuralgia por herpes-zóster).

Os medicamentos utilizados para tratar essa síndrome dolorosa são adjuvantes cuja atuação principal é no bloqueio de canais de sódio no nervo periférico afetado, na inibição das vias descendentes e nas vias do glutamato. A escolha dos medicamentos depende da intensidade da dor, do quadro clínico do paciente como um todo e de sua tolerabilidade em relação aos medicamentos.

• Anticonvulsivantes

A ação dos anticonvulsivantes no controle das DN ocorre pela atividade das bombas de sódio voltagem-dependentes, bombas de cálcio e atuação no sistema gabaérgico.

Na primeira linha de tratamento, há os gabapentinoides, como gabapentina e pregabalina, e, na terceira linha de tratamento, bloqueadores dos canais de sódio voltagem-dependentes, como carbamazepina, lamotrigina e topiramato.

Gabapentina e pregabalina atuam nos canais de cálcio voltagem-dependentes pré-sinápticos.

São adequados nos casos de DN por lesões espinhais, DN oncológica e no alívio da dor na neuralgia pós-herpética (neste caso, primeiro medicamento a ser introduzido). O alívio da dor ocorre na primeira ou na segunda semana associado à melhora da qualidade do sono. Apresenta também efeito ansiolítico. Não apresenta interação medicamentosa conhecida e manifesta como principais efeitos colaterais edema periférico, ganho de peso, náusea, vertigem, astenia, boca seca e ataxia. Esses efeitos tendem a melhorar após os primeiros sete dias do uso do medicamento. A tolerabilidade desses efeitos colaterais é o principal limitante de seu uso e pacientes mais sensíveis tendem a interromper seu uso precocemente.²²

- Carbamazepina e oxcarbazepina: primeira linha para o tratamento da neuralgia do trigêmeo, tais fármacos bloqueiam o canal de sódio. Apresentam efeitos colaterais e medicamentosos semelhantes aos dos gabapentinoides, porém não são consideradas primeira linha de escolha para o tratamento da DN do câncer nem em dores orofaciais de origem neuropática.²²
- Gabapentina 100 mg, três vezes ao dia, ou 300 mg, à noite: deve-se aumentar, semanalmente, 300 mg/dia; dose máxima de 3.600 mg/dia.
- Pregabalina 75 mg, duas vezes ao dia: deve-se aumentar, semanalmente, 150 mg/dia; dose máxima de 600 mg/dia.
- Carbamazepina 100 mg/dia: deve-se aumentar, semanalmente, 200 mg/dia; dose máxima de 1.600 mg/dia.
- Lamotrigina 100 mg/dia: deve-se aumentar, semanalmente, 100 mg/dia; dose máxima de 400 mg/dia.

• Antidepressivos

Além de atuarem na DN, ajudam a aliviar sintomas depressivos e de ansiedade que podem estar relacionados a essa síndrome dolorosa. Os mais usados são os tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina e imipramina) e os inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (duloxetina e venlafaxina).

Antidepressivos tricíclicos agem em vários receptores, inibem a recaptura da serotonina (5TH) e da noradrenalina (NA), também agem na hiperalgesia induzida pelo agonista NMDA e bloqueiam canais de sódio.

Seu efeito analgésico é independente de seu efeito antidepressivo, ocorrendo com dosagem 20% a 30% menor do que a usada na depressão.²³

Os duais são importantes porque inibem a recaptação da serotonina e da noradrenalina, sendo essa última fundamental para o incremento da inibição da dor na via descendente de sua fisiopatologia.

Efeitos analgésicos são independentes dos efeitos antidepressivos, no entanto, em razão desse efeito duplo, podem ser utilizados como primeira escolha para o tratamento de depressão e DN. Efeitos adversos – efeitos anticolinérgicos: boca seca, constipação, retenção urinária, sudorese e visão turva. Sonolência e confusão podem ser efeitos colaterais que limitam sua utilização. Contraindicações: em pacientes epiléticos, com insuficiência cardíaca e/ou alterações de condução cardíaca.²²

A evidência de eficácia dos antidepressivos em DN vem sendo amplamente dissecada na literatura e metanálises recentes são importantes para auxiliar as escolhas do melhor antidepressivo a ser utilizado para as diferentes síndromes neuropáticas.

Duloxetine 30 mg/dia: deve-se aumentar, semanalmente, até, no máximo, 60 mg, duas vezes ou uma vez pela manhã.

Amitriptilina 10 mg, à noite: deve-se aumentar a cada três a sete dias, conforme tolerado, até o máximo de 100 mg/dia.

Nortriptilina 10 mg, à noite: deve-se aumentar a cada três a sete dias, conforme tolerado, até o máximo de 75 mg/dia (50 mg em idosos).

Lidocaína tópica

A princípio, parece útil nos casos de neuralgia pós-herpética e neuralgia periférica associada à alodinia. O bloqueio do canal de sódio que esse medicamento provoca na pele ajuda a tratar a área da DN periférica, permitindo condução mais fisiológica e, por consequência, reverter as alterações que ocorrem nessa periferia. Apresenta como efeito colateral irritação da pele. Sua maior vantagem é não precisar de titulação de dose, podendo ser utilizada em pacientes independentemente de insuficiência renal ou hepática.

Em circunstâncias seletas de pacientes com quadros clínicos mais frágeis, em idosos ou em pacientes com alta chance de efeitos colaterais, o adesivo de lidocaína a 5% deve ser considerado primeira linha de tratamento para DN localizada.^{24,25}

Deve ser utilizado na área da dor, 12 horas com e 12 horas sem, no máximo três adesivos por vez. Em um estudo duplo-cego, randomizado e placebo-con-

trolado, para verificar a eficácia e a segurança do emplastro de lidocaína a 5% no tratamento da DN localizada pós-operatória crônica, verificou-se que na análise do subgrupo que não estava recebendo medicamentos para dor e daqueles que tinham operado havia mais de um ano (entre a cirurgia e o estudo), os pacientes avaliados tiveram diminuição significativa da intensidade da dor com emplastro de lidocaína a 5%. Quando usado por mais de 12 semanas, levou à redução clinicamente relevante na intensidade média da dor durante as 24 horas do dia (redução da área de alodinia).²⁶

• Opioides

O tratamento com opioides da DN é muitas vezes desencorajado pela preocupação com a ineficácia, o potencial para o desenvolvimento de tolerância, o risco de vício e os efeitos colaterais limitantes.

Alguns opioides são mais eficazes no tratamento da DN, dependendo dos receptores em que agem. Não são considerados essenciais para tratar DN como os antidepressivos e anticonvulsivantes, porém são escolhidos para aliviá-la.

Priorizar tramadol (age como agonista μ e inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina), metadona (age nos receptores NMDA), buprenorfina (características anti-hiperálgicas por ser antagonista do receptor κ ou via bloqueio de canais de sódio voltagem-dependentes). Recentemente, foi lançado no Brasil tapentadol, um fármaco que age como agonista μ e inibidor da recaptação de noradrenalina, configurando seu caráter adequado para tratar DN, já que ajuda a aumentar a inibição da via descendente da dor. Apresenta efeito semelhante ao dos gabapentinoides.

Analgésicos opioides demonstraram ser eficazes em várias doenças associadas à DN. No entanto, são medicamentos de terceira linha porque há preocupações com a segurança de seu uso a longo prazo.³

- Tramadol 50 mg, VO, de 6 em 6 ou de 8 em 8 h; dose máxima de 400 mg/dia.
- Metadona: deve-se iniciar com 2,5 mg, VO, 12/12 h, e ir aumentando paulatinamente, podendo deixar o intervalo de 8/8 h sem dose máxima.
- Buprenorfina: TD em baixa dosagem: opioide – deve-se iniciar com 5 μ g/h, de sete em sete dias.
- Buprenorfina: TD em alta dosagem – após titulado com opioide, deve-se usar a tabela de conversão. Sem dose máxima.
- Tapentadol: virgem de opioide: deve-se iniciar 50 mg/dia, VO, sendo administrado de 12/12 h, com dose máxima de 500 mg/dia.

• Antagonistas NMDA

Cetamina permanece um fármaco com importante função terapêutica para o tratamento de DN de difícil controle. É importante para tratar tanto dor relacionada a câncer como DN não oncológica.

Age na fisiopatologia do fenômeno de *wind-up*. Normalmente, é utilizada em pacientes com dores resistentes aos tratamentos tradicionais. Destina-se a uso hospitalar atualmente ou em *day hospital* por médico treinado para tratar com esse medicamento.³

• Canabinoides

Os canabinoides estudados em relação a seus potenciais medicinais e de combate à dor são tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD). Recentemente, outros isolados (exemplos: CBN, CBG) de *Cannabis sativa* têm sido utilizados puros ou em misturas para combater a dor e patologias neurológicas.

Interagem no sistema endocanabinoide humano. THC é agonista parcial dos receptores tipos 1 (CB1) e 2 (CB2). Em relação ao controle da dor, a ação agonista sobre o CB1 inibe a liberação de neurotransmissores excitatórios, como glutamato, causando redução de AMP cíclico intracelular, que resulta em supressão da atividade celular como um todo, incluindo redução da transmissão de impulsos pelas vias da dor.

Como adjuvante ao efeito supressor da condutividade das vias de dor, os efeitos anti-inflamatórios do THC são explicados por sua ação sobre receptores CB2, os quais, por intermédio da diminuição da ação dos mastócitos, causam redução da liberação de citocinas pró-inflamatórias.

Em geral, são bem tolerados com o aumento gradual das dores. Apresentam efeito associado antiemético e melhoram o apetite. Úteis na DN resistente oncológica. Apresentam como principais efeitos colaterais tontura, sonolência, função psicomotora prejudicada e boca seca. Estudos ainda precisam ser mais robustos para afirmar a necessidade de diferentes compostos de canabinoides, necessidade de THC etc.

Variações da ação dos diferentes compostos existentes e a variabilidade individual da interferência dos dois principais canabinoides nos receptores CB1, CB2 e GPR55 parecem ser as explicações para o fato de se encontrar respostas terapêuticas tão distintas de acordo com a composição do produto canábico, o indivíduo e as doses.²⁷

A associação de medicações pode melhorar o controle algico, além de diminuir o efeito colateral das medicações. Normalmente se trabalha com analgesia multimodal, o que favorece o sinergismo dos fármacos e seus benefícios. Pacien-

tes com DN relacionada a câncer em uso de gabapentina (400 mg) associada à imipramina (20 mg) como terapia adjuvante obtiveram mais redução da dor em comparação a pacientes que receberam apenas uma das medicações.

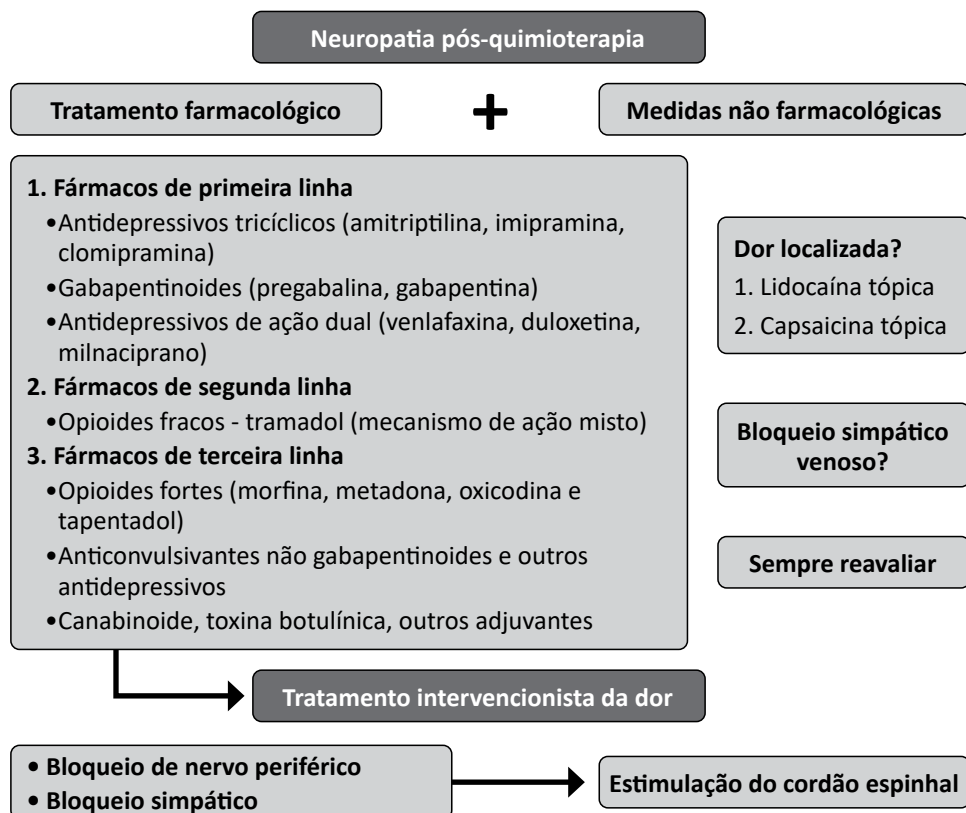
A adição de um antiepiléptico ou antidepressivo a um opioide mostrou melhora no alívio da dor em outros casos.

O tratamento da dor deve ser sempre individualizado e o médico deve interpretar cada paciente de acordo com as necessidades deste e seu quadro clínico. O ajuste das doses deve ser progressivo, até atingir a dose mínima efetiva.

A avaliação regular e contínua dos pacientes é essencial para verificar a eficácia analgésica dos medicamentos e sua toxicidade, bem como a adequação de seu uso para fins terapêuticos, principalmente quando se faz necessário o uso de opioides.²⁸

A balança entre analgesia ótima com ponderação dos eventos adversos visa à melhora funcional do paciente com mais autonomia, capacidade de locomoção, funcionamento cognitivo, retorno ao trabalho e às atividades da vida diária e sono.²⁹

Na figura 1, veja o esquema proposto para o tratamento de DN oncológica pós-rádio ou quimioterapia.



Fluxograma sugerido para tratamento da dor neuropática pós-quimioterapia e radioterapia (ambos os fluxogramas são iguais)

A escolha dos fármacos deve ser orientada pela história clínica e comorbidades apresentadas pelo paciente.

Tratamento não medicamentoso^{22,31,32}

• Fisioterapia

É importante em pacientes com DN para aliviar complicações relacionadas à imobilidade e à recuperação de movimentos. Por exemplo: após analgesia adequada, pacientes com radiculopatias lombares conseguem reabilitar e fortalecer a musculatura, evitando outras lesões axiais.

Acupuntura, massagens, cromoterapia e terapias alternativas são usadas como adjuvantes para o alívio da dor e recuperação de pacientes com DN.

• Psicologia

É fundamental para a melhora da dor total e o bem-estar dos pacientes. Aqueles com DN sofrem com o difícil controle dessa síndrome e, muitas vezes, não são compreendidos por quem os rodeia.

Tratamento intervencionista³

O tratamento intervencionista não é mais utilizado como o “quarto degrau da escada da Organização Mundial da Saúde”. A maioria das intervenções é recomendada em estágios iniciais, principalmente em DNs oncológicas. Nas dores não oncológicas, tais técnicas são consideradas e auxiliam, principalmente, casos de falha ou intolerância dos pacientes aos medicamentos. Inúmeros são os procedimentos utilizados para bloquear o estímulo doloroso e seu caminho até o SNC, sendo um capítulo à parte a ser estudado.

Considerações finais

DN já é mais bem compreendida em 2023, porém há ainda muito a aprender sobre essa enfermidade nos próximos ensaios clínicos. Sua complexa fisiopatologia fomenta estudar novos receptores, novos neurotransmissores e novas vias do SNP até o SNC. Para quem deseja se aprofundar no assunto, leia *Tratado de dor neuropática*, lançado pela Sociedade para o Estudo da Dor em setembro de 2021. Essa obra contempla muito do que se sabe até o momento sobre essa síndrome dolorosa.

Referências bibliográficas

1. Souza JB, Grossmann E, Perissinotti DMN, et al. Prevalence of chronic pain, treatments, perception, and interference on life activities: Brazilian population-based survey. *Pain Res Manag*. 2017;2017:4643830.
2. Widerström-Noga E. Neuropathic pain and spinal cord injury: phenotypes and pharmacological management. *Drugs*. 2017;77(9):967-84.
3. Palladini MC. Tratado de dor neuropática. Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED). 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2021.
4. Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol*. 2010;17(8):1010-8.
5. Palladini MC. Conceitos básicos em dor neuropática. Tratado de dor neuropática. Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED). 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2021.
6. Santos JG, Brito JO, Andrade DC, et al. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. *J Pain*. 2010;11(5):484-90.
7. Mayoral V, Pérez-Hernández C, Muro I, et al. Diagnostic accuracy of an identification tool for localized neuropathic pain based on the IASP criteria. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(8):1465-73.
8. Rodrigues CL. O papel da eletroneuromiografia no diagnóstico de dor neuropática. In: Palladini MC. Tratado de dor neuropática. Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED). 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2021.
9. Brioschi ML. Termografia no auxílio diagnóstico e acompanhamento das dores neuropáticas. In: Palladini MC. Tratado de dor neuropática. Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED). 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2021.
10. Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, et al. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. In: Palazzo E, Rossi F, Maione S. Role of TRPV1 receptors in descending modulation of pain. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;286(1-2 suppl. 1):s79-83.
11. Woller SA, Edinger KA, Corr M, et al. An overview of pathways encoding nociception. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(suppl. 107)(5):40-6.
12. Morlion B, Coluzzi F, Aldington D, et al. Pain chronification: what should a non-pain medicine specialist know? *Curr Med Res Opin*. 2018;34(7):1169-78.
13. Coluzzi F, Fornasari D, Pergolizzi J, et al. From acute to chronic pain: tapentadol in the progressive stages of this disease entity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(7):1672-83.
14. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, et al. IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019;160(1):53-9.
15. Kosek E, Cohen M, Baron R, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016;157(7):1382-6.
16. Baron R, Maier C, Attal N, et al. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain*. 2017;158(2):261-72.
17. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci*. 2009;32:1-32.
18. Lapa JDS, Kubota GT, Teixeira MJ, et al. Exame físico e testes clínicos no paciente. In: Palladini MC. Tratado de dor neuropática. Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED). 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2021.
19. Bennett MJ, Kaasa S, Barke A, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. *Pain*. 2019;160(1):38-44.
20. Wiffen PJ, Cooper TE, Anderson AK, et al. Opioids for cancer-related pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7(7):CD012564.
21. Barros CM. Dor neuropática de origem tumoral. In: Palladini MC. Tratado de dor neuropática. Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED). 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2021.
22. Posso IP, Grossmann E, Fonseca PRB, et al. Tratado de dor. v. 1-2. Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED), 2017.
23. Mu A, Weinberg E, Moulin DE, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain – Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician*. 2017;63:844-52.
24. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113-e88.
25. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73.
26. Palladini M, Boesi I, Koenig S, et al. Lidocaine medicated plaster, an additional potential treatment option for localized post-surgical neuropathic pain: efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(5):757-66.
27. Araujo MR. Canabidiol. In: Palladini MC. Tratado de dor neuropática. Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED). 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2021.

28. Guardia J. Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides de consenso para la gestión de riesgos y beneficios. [Internet]. Valencia: Socidrogalcohol, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFyC), Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria (FAECAP) y Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL), 2017.
29. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, et al. Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Acute pain management: scientific evidence. 4. ed. Melbourne: Anzca & FPM, 2015.
30. Palladini MC, Castro APC, Pelloso LRCA. Dor neuropática no paciente oncológico. In: Fonseca PRB. Tratado de dor oncológica. Rio de Janeiro: Atheneu, 2019. p. 613-22.
31. Von Roenn JH, Paice JA, Preodor ME. Current diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2008.
32. Cangiani LM, Carmona MJC, Torres MLA, et al. Tratado de anestesiologia – Saesp. v. 1-2. São Paulo: Sociedade de Anestesiologia do Estado de São Paulo, 2017.

Capítulo 9

Dor lombar

Caio Carvalho dos Santos Souza

Uma possível definição de dor lombar é qualquer dor e desconforto localizado entre a margem costal e a prega glútea inferior, de qualquer causa. É um importante problema de saúde pública nas nações industrializadas, mesmo com a maioria das lombalgias sendo autolimitadas.

A dor lombar é dividida em períodos.

Classificação	Duração
Lombalgia aguda	Menos de 4 semanas
Lombalgia subaguda	4 a 12 semanas
Lombalgia crônica	Mais de 12 semanas

Epidemiologia

A deficiência resultante de dor lombar é mais comum do que qualquer outra causa de limitação de atividade em adultos com menos de 45 anos e perde apenas para artrite em pessoas com idade entre 45 e 65 anos.¹ Estima-se que 84% dos adultos manifestem dor lombar em algum momento da vida.² Distúrbios da coluna vertebral foram responsáveis por 3,1% dos diagnósticos em consultas ambulatoriais.³

Uma revisão sistemática estimou que a prevalência global de dor lombar limitadora de atividade com duração de mais de um dia foi de 12% e a prevalência de um mês foi de 23%.⁴ Entre 3% e 4% dos pacientes em ambiente de cuidados primários com dor lombar apresenta hérnia de disco sintomática ou estenose espinhal.⁵ Uma pesquisa nacional de saúde de 2002 descobriu que 26% dos entrevistados relataram presença de dor lombar durante mais de um dia nos últimos três meses.⁶

Estudos mostram que a incidência de dor lombar é maior na terceira década de vida e a prevalência geral aumenta com a idade, até o grupo de 60 a 65 anos, e diminui gradualmente.⁴

Fatores de risco para dor na coluna lombar:^{1,7,8}

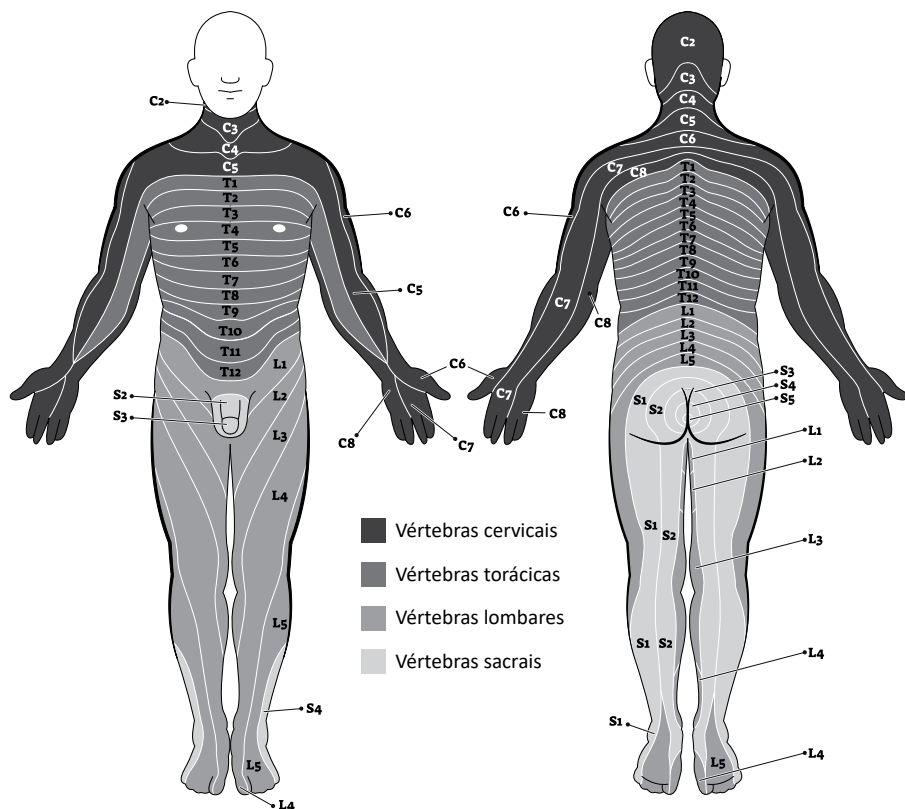
- Tabagismo.
- Obesidade.
- Idade avançada.
- Sexo feminino.
- Trabalho fisicamente extenuante.
- Trabalho sedentário.
- Baixo nível educacional.
- Insatisfação com o trabalho.
- Fatores psicológicos.
- Ansiedade.
- Depressão.

Etiologia

A maioria dos casos de dor lombar é inespecífica. Na atenção primária, 85% dos pacientes terão dor nas costas na ausência de uma condição específica subjacente que possa ser identificada de forma confiável.^{9,10} Menos de 1% terá uma etiologia grave, como síndrome da cauda equina, câncer metastático e infecção espinhal.^{11,12} Quase todos os pacientes com esses agravamentos apresentarão fatores de risco ou outros sintomas associados.¹⁰

• Radiculopatia lombossacra

É causada principalmente por comprometimento funcional de uma ou mais raízes. A causa mais comum é estrutural: hérnia de disco ou estenose espinhal degenerativa levando à compressão da raiz. Vai apresentar seu período agudo entre quatro e seis semanas e precisa ser avaliada imediatamente quanto a seu mecanismo estrutural ou inflamatório. Por meio da análise de seus dermatômos, é possível definir a localização da compressão associada à sintomatologia.



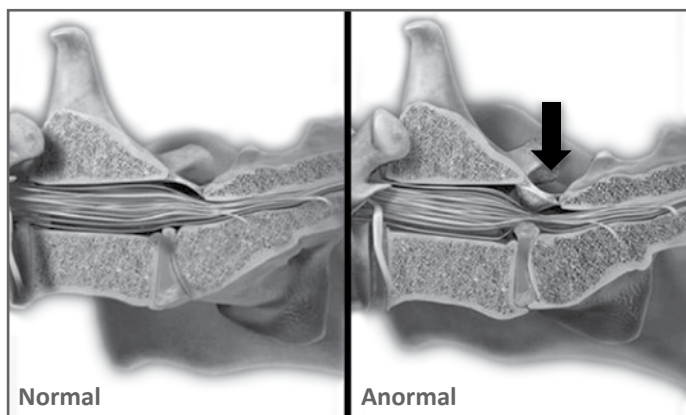
• Síndrome da cauda equina

É uma emergência cirúrgica em que a descompressão deve ser realizada em 24 horas e, se possível, em até 12 horas. Trata-se de uma síndrome rara que vai apresentar dor radicular em membros inferiores bilateralmente, muitas vezes com fraqueza e dormência, com ou sem retenção urinária.

Em geral, dor é o primeiro sintoma de compressão medular. Disfunções intestinal e vesical são achados tardios. Há muitas causas para a síndrome da cauda equina, porém a principal é a hérnia de disco.

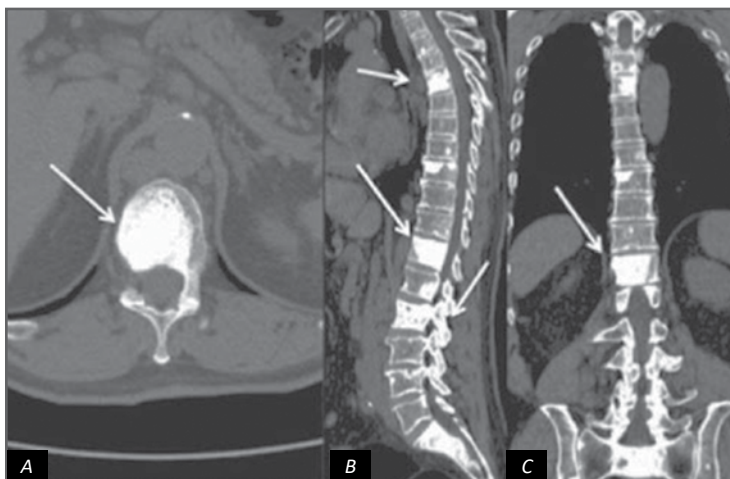
- 22,7%: hérnia de disco.
- 15,9%: espondilite anquilosante.
- 15,9%: punção lombar.
- 7,6%: trauma.
- 7,2%: tumor maligno.
- 5,7%: tumor benigno.
- 5,3%: infecção.¹³

Estenose lombossacra degenerativa



• Metástase óssea

Osso é um dos locais mais comuns de metástase. Histórico de câncer é o fator de risco mais forte para dor nas costas por metástase.¹⁴ É necessário realizar exames de imagem, como radiografia da coluna, tomografia ou ressonância magnética, para avaliar melhor se a causa da dor é por metástase óssea ou não.



Abscesso epidural

É causa rara, mas séria, de dor na lombar. Paciente vai apresentar sintomas de febre e mal-estar que são inespecíficos. Com o tempo, a dor vai se localizar na região afetada, que pode ser seguida por dor radicular e, se não tratada, causar déficits neurológicos.

Fatores de risco:

- Infecção espinhal recente.
- Cateter peridural.
- Uso de drogas injetáveis.
- Outras infecções.
- Paciente imunocomprometido.

• Osteomielite vertebral

A maioria dos pacientes vai apresentar dor, que aumenta gradualmente ao longo de semanas ou meses.¹⁵ Febre pode ou não estar presente. O disco intervertebral pode ou não ser infectado, causando discite, clínica de desconforto posicional e dor à palpação do local afetado.

Fatores de risco:

- Idade avançada.
- Afeta mais homens que mulheres.
- Está relacionada aos cuidados de saúde.
- Pós-procedimento com disseminação hematogênica.

• Fratura por compressão vertebral

Alguns não apresentam sintomas, outros, sintomas agudos na região lombar localizada que pode ser incapacitante. Pode não haver história de trauma anterior.

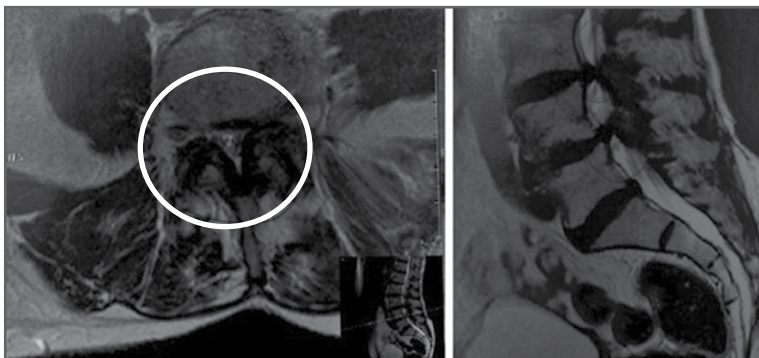
Fatores de risco:

- Osteoporose.
- Idade avançada.
- Uso crônico de corticoides.



• Estenose espinhal

Dor induzida por deambulação localizada na panturrilha e na extremidade inferior distal resolvida com inclinar para frente ou sentar. Pseudoclaudicação ou claudicação neurogênica é patognomônico de estenose da coluna lombar. Paciente pode evoluir com dor na lombar, perda sensorial e fraqueza nos membros inferiores. Sua evolução para síndrome da cauda equina é rara, porém há casos descritos. Quando a causa for osteoartrite, o paciente apresentará sintomas estáveis ao longo do tempo.



• Hérnia de disco grave

Tratamento sintomático é realizado no período agudo e tratamento cirúrgico é indicado se houver comprometimento neurológico progressivo ou fraqueza grave não responsiva às medidas conservadoras.

Fatores de risco:

- Genético.
- Obesidade.
- Tabagismo.
- Trauma.
- Atividade repetitiva intensa.
- Sedentarismo.



Outras patologias que podem cursar com dor lombar:

- Espondilite anquilosante.
- Osteoartrite.
- Escoliose.
- Hipercifose.

Síndrome do piriforme:

- Disfunção sacroilíaca.
- Sofrimento psicológico.
- Má-formação vascular.
- Mielite transversa.

Tratamento da dor lombar aguda

Para pacientes sem indicação de tratamento urgente, o tratamento sintomático conservador é usado durante o período agudo. Apesar de a dor ser intensa, em geral os sintomas melhoram espontaneamente, em até quatro semanas. Analgésicos, anti-inflamatórios e modificação da atividade são os pilares para o tratamento. Pacientes devem evitar atividades que reproduzam a dor. Mobilização progressiva do membro impactado por um especialista pode reduzir ainda mais a dor e a duração dos sintomas. Tomadas de decisão para o tratamento dependem da resposta clínica ao tratamento inicial.

A experiência clínica sugere iniciar o tratamento da dor aguda lombar com anti-inflamatórios ou analgésicos não opioides (paracetamol e dipirona); anti-inflamatórios são a opção preferida a pacientes sem comorbidades renais, gástricas ou cardiovasculares significativas. Analgésicos não opioides podem ser usados em pacientes sem comprometimento hepático ou que não toleram anti-inflamatórios.

• Modificação da atividade

É tão importante quanto o tratamento farmacológico. Visa diminuir o impacto na raiz nervosa, na hérnia de disco grave ou na estenose foraminal. É indicado reduzir atividade física exacerbada, geralmente durante a primeira semana após o início dos sintomas, porém não se recomenda manter os pacientes em repouso no leito, visto que apresentam mais dor e recuperação mais lenta.¹⁶

Frequentemente, os pacientes vão identificar posições de alívio da dor e outras que possam intensificá-la, sendo fundamental questioná-los para obter melhor diagnóstico e tratamento.

Após a primeira semana, quando os sintomas agudos diminuem, recomenda-se retornar às atividades físicas moderadamente, conforme é tolerado. Pacientes devem retornar às atividades de vida diária e ao trabalho o mais rápido possível. O retorno ao trabalho deve ser individualizado. Funcionários de escritório que podem controlar o ritmo ou a hora de trabalho podem voltar prontamente. Profissionais que apresentam emprego fisicamente exigente podem não ser capazes de retornar ao trabalho imediatamente.

Terapias não farmacológicas

Em geral, as evidências são baixas a moderadas, não havendo dados que demonstrem superioridade de uma modalidade em relação a outra.¹⁷ A escolha depende da preferência do paciente e de seu custo e acessibilidade.

• Calor

Age diminuindo os espasmos musculares. Uma revisão sistemática de 2006 incluiu seis estudos de dor lombar que apresentaram evidências moderadas de que um envoltório térmico pode reduzir a dor e a incapacidade em pacientes com dor de duração inferior a três meses.¹⁸

• Massagem

Não há evidências de que a massagem ofereça benefícios nos casos de dor lombar aguda.¹⁹

• Acupuntura

Evidências são limitadas. Revisões sistemáticas da acupuntura para dor lombar aguda verificaram resultados inconsistentes.²⁰

• Manipulação espinal

A manipulação vertebral é uma forma de terapia manual que envolve o movimento de uma articulação próximo ao final da amplitude de movimento clínico. Apresenta evidências de que a manipulação confere melhora modesta na dor e na função. Em uma revisão sistemática de 2017, uma metanálise examinou 26 ensaios clínicos randomizados e evidenciou melhora moderada na escala visual analgésica da dor e melhora na função.²¹ Há poucas evidências para orientar a duração da terapia.

• Exercício e fisioterapia

Alguns estudos mostram eficácia modesta em casos selecionados que não responderam ao tratamento inicial inferior a quatro semanas.^{22,23} Revisões sistemáticas não demonstraram claramente benefícios comparados com outros tratamentos conservadores.^{24,25}

Em uma revisão sistemática de 11 ensaios clínicos randomizados, terapia com exercícios não foi mais eficaz do que nenhum outro tratamento conservador.²⁶ Há evidências para corroborar a terapia de exercícios a pacientes com dor lombar subaguda e crônica.^{22,26,27}

• Terapia com frio

O frio aplicado superficialmente não penetra muito abaixo da pele. Uma revisão sistemática de 2006 encontrou apenas três estudos que avaliaram o frio para dor lombar e não foi capaz de confirmar evidências de benefícios.²⁸

• Injeções paraespinhais

Bloqueio do ponto-gatilho facetário ainda não apresenta evidências para corroborar seu uso no tratamento da dor lombar aguda.

• Tração

Não há evidências de que a tração seja benéfica para dor lombar aguda. Uma revisão sistemática de 2013 com 32 ensaios clínicos randomizados concluiu que tração não ofereceu benefícios.²⁹

• Colchões

O papel dos colchões não foi estudado na dor lombar aguda.

• Ioga

Não há evidências que corroborem a prática de ioga na dor lombar aguda.

Tratamentos adjuvantes na dor aguda

Se o paciente apresenta sintomas persistentes ou resposta inadequada ao tratamento conservador inicial, sugere-se continuar o tratamento conservador e adicionar tratamento adjuvante, incluindo fisioterapia. O momento ideal, a frequência ideal de visitas e a duração da fisioterapia permanecem obscuros. Não é recomendado na primeira nem na segunda semana dos sintomas, pois sintomas leves tendem a melhorar por conta própria. A fisioterapia proporciona mais alívio dos sintomas em um ano, sem maiores taxas de utilização dos serviços de saúde.³⁰ Um dos principais indicadores para encaminhar o paciente à fisioterapia são fatores de risco para desenvolver dor lombar crônica, como mau estado funcional ou de saúde e comorbidades psiquiátricas.

• Paracetamol

Há evidências de que adição de paracetamol à terapia anti-inflamatória de curto prazo não oferece benefícios.³¹ Quando usado paracetamol sem anti-inflamatório, podem ser prescritos até 3 g, a cada 24 horas. Deve-se evitar seu uso em hepatopatas em razão de sua hepatotoxicidade. O risco está relacionado à dose, porém esta pode variar de acordo com cada paciente. Outros efeitos incluem doença renal crônica, hipertensão e úlcera péptica.

• Corticoides sistêmicos

Podem proporcionar alívio parcial da dor em pacientes com radiculopatia aguda, porém apresentam poucos benefícios.

Efeitos colaterais:

- Aumento da pressão arterial.
- Transtornos de humor.
- Psicose.
- Insônia.
- Gastrite.
- Formação de úlcera.
- Hiperglicemia.
- Perda de massa óssea.
- Aumento do risco de infecção.

Uma revisão sistemática de 2017 avaliou seis ensaios clínicos randomizados e concluiu que glicocorticoides sistêmicos não apresentam benefícios nos casos de dor nem benefícios funcionais mínimos ou nenhum.^{32,33}

• Opioides

São utilizados quando os pacientes não respondem à terapia inicial, apresentam dor intensa intratável ou quando a dor é pouco controlada com anti-inflamatórios e paracetamol. Evidências são limitadas. Pode-se usar opioides de curta duração para tratar dor aguda, como tramadol, tapentadol e oxicodona, e sua dose terá que ser avaliada caso a caso, levando em consideração a idade do paciente, se já fez uso de opioides, se apresenta sensibilidade ao uso dessas medicações, sendo a durabilidade avaliada durante a evolução do quadro clínico. Apresentam poucos benefícios quando adicionados à terapia com anti-inflamatórios. Há poucos dados sobre a eficácia e a segurança de opioides na dor lombar aguda.

• Relaxantes musculares não benzodiazepínicos

Atuam na analgesia, no relaxamento muscular e no alívio de espasmos. Pacientes que toleram potenciais efeitos sedativos podem se beneficiar. Não são indicados como primeira escolha, pois podem limitar a capacidade de o paciente trabalhar ou dirigir. Os riscos aumentam com a idade e devem ser usados com cautela em adultos mais velhos.

Benzodiazepínicos não devem ser usados porque não são eficazes em melhorar a dor nem o resultado funcional.³⁴ Não oferecem benefícios significativos em

relação aos medicamentos analgésicos não opioides. Uma revisão sistemática de 2003 apresentou evidências de que relaxantes musculares não benzodiazepínicos são mais eficazes que placebo para alívio de curta duração.³⁵

Ciclobenzaprina, carisoprodol e tizanidina são mais eficazes que outros relaxantes musculares.^{36,37} Não há evidências da adição de relaxante muscular com anti-inflamatórios^{38,39} nem estudos avaliando a associação de acetaminofeno com relaxante muscular. As doses mais usadas de ciclobenzaprina de efeito rápido são 5 e 10 mg; também há cápsulas de liberação prolongada de 15 e 30 mg. É necessário cuidado com pacientes que usam outros agentes serotoninérgicos, pois podem causar alterações do estado mental, instabilidade autonômica, alterações neuromusculares e sintomas gastrointestinais.

A dose recomendada de carisoprodol é 350 mg, até três vezes ao dia, e apresenta como principais efeitos colaterais: letargia, tremores, irritabilidade, cefaleia, astenia e confusão mental. A dosagem usual de tizanidina é de 2 a 4 mg, três vezes ao dia, e apresenta como principais efeitos adversos: distúrbios do sono, sonolência ou isônia, tontura, hipotensão, náusea, boca seca e fadiga.

• Antidepressivos

Não há evidências que corroborem seu uso nos casos de dor lombar aguda. São bem indicados em dor subaguda e crônica.

• Antiepilépticos

Não há evidências no tratamento da dor lombar aguda.

• Agentes tópicos

Não há evidências para corroborar seu uso na dor lombar aguda.

Glicocorticoides epidurais

Podem fornecer benefícios transitórios modestos a pacientes com dor lombar e radiculopatia. Em geral, não são recomendados nas primeiras quatro semanas dos sintomas. São indicados a pacientes que não melhoram com o tratamento conservador. Porém, não fornecem benefícios superiores a três meses.^{40,41}

• Diagnóstico por imagem

Pacientes cujos sintomas persistem ou pioram durante o tratamento agudo devem ser submetidos a testes diagnósticos com ressonância magnética ou tomografia, dependendo da clínica do paciente. Não há correlação clara entre o

tamanho da hérnia de disco nem a compressão nervosa e a quantidade de lesão da raiz do nervo espinhal. Pequenas lesões compressivas podem, às vezes, produzir danos graves e irreversíveis aos nervos se afetarem o suprimento de sangue arterial do nervo.

• Prognóstico

Para dor lombar aguda, é excelente e apenas um terço dos pacientes procura atendimento médico.⁴² Entre os que procuram, 70% a 90% melhoram em sete semanas.^{43,44} A recorrência é comum, afeta 50% em seis meses e 70% em 12 meses.^{44,45} Alguns pacientes com dor lombar aguda vão evoluir para dor crônica.

Um estudo mostrou que 20% dos pacientes com dor lombar aguda atendidos em uma unidade de atenção primária desenvolveram dor crônica dentro de dois anos de sua consulta inicial.⁴⁴ Alguns estudos sugerem que 5% a 10% vão desenvolver dor crônica.^{45,46}

• Riscos para desenvolver dor crônica

Veja alguns fatores de risco conhecidos associados ao desenvolvimento de dor lombar crônica e incapacitante:

- Condições psicológicas preexistentes.
- Somatização.
- Comportamento de enfrentamento da dor.^{47,48}
- Comprometimento funcional.
- Presença de outros tipos de dor crônica.
- Insatisfação ou estresse no trabalho.^{49,50}

Tratamento da dor lombar subaguda e crônica

Todos os pacientes com dor lombar subaguda e crônica vão precisar de aconselhamento de autocuidado e exercícios físicos. É necessário manter atividade física conforme tolerado, independentemente da duração ou da gravidade.¹⁷ Pacientes que necessitam de repouso no leito, em razão de sintomas mais graves, devem ser encorajados a retornar às atividades normais assim que possível.

Uma revisão sistemática mostrou que o conselho para os pacientes se manterem ativos, além de fornecer conselho específico sobre exercícios apropriados, foi eficaz na redução da dor e da incapacidade para o trabalho naqueles com dor lombar crônica.⁵¹

Alguns ensaios randomizados mostraram que livros de autocuidado são igualmente eficazes em intervenções, como exercícios supervisionados, massagem, acupuntura e manipulação espinhal.^{52,53} A pacientes com mais risco para cronificação ou que já estão com doença cronicada são indicados tratamento psicológico com terapia cognitivo-comportamental ou intervenções entre mente e corpo, incluindo redução do estresse.

• Uso de calor e frio

É indicado usar calor por 20 minutos, a cada duas horas, seguido por alongamentos suaves conforme tolerado por pacientes com dor lombar subaguda e durante crises em pacientes com dor lombar crônica. A aplicação de calor superficial é superior à não aplicação de calor para melhora da dor em curto prazo.⁵⁴ Não há evidências para uso do frio.

• Terapia com exercício

É uma terapia segura com disponibilidade fácil e ajuda a diminuir sintomas de dor e melhorar a função motora em pacientes com dor lombar. Há uma grande variedade de atividades e exercícios que podem ser usados em pacientes com dor subaguda e crônica, baseada em movimentos e que apresenta eficácia semelhante, como exercícios aeróbicos, pilates, ioga, *Tai Chi* e programas de restauração funcional. A maioria dos exercícios é igualmente eficaz e a decisão para recomendação deve ser baseada em considerações práticas, incluindo disponibilidade do local, preferência do paciente e habilidades dele.

• Manipulação espinhal

Apresenta benefícios em curto prazo. É mais comumente realizada por profissionais de fisioterapia, quiropraxia e osteopatas. A manipulação melhora o estado funcional em comparação com outras intervenções.^{55,56}

• Acupuntura na dor crônica

Alguns ensaios avaliaram a eficácia da acupuntura em comparação com a acupuntura “simulada” e não verificaram benefícios em relação à dor.^{57,58} Alguns estudos com menos qualidade apresentaram resultados que mostraram melhora moderada na dor e na função do paciente em curto prazo, em comparação com nenhuma intervenção.^{55,56}

• Massagem

Há evidências limitadas para corroborar a eficácia de longo prazo da massoterapia no tratamento de dor lombar crônica. Alguns pacientes relatam alívio dos sintomas com massagem, podendo esta ser indicada de forma adjuvante.

Tratamento farmacológico

Apresenta como objetivos principais aliviar a dor e permitir que o paciente consiga ser reabilitado, possibilitando realizar terapias ativas, incluindo exercícios e intervenções psicológicas.

• Primeira linha de tratamento

É indicado iniciar com anti-inflamatórios não esteroidais que são divididos em inibidores seletivos e não seletivos da COX, como inibidores não seletivos (ácido acetilsalicílico, diclofenaco, cetoprofeno, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam) e inibidores seletivos da COX-2 (celecoxibe, etoricoxibe).

Pacientes devem ingerir a menor dose eficaz por menos tempo possível. É a terapia de primeira escolha, sendo recomendado seu uso por até duas semanas. Estudos comparativos com placebo mostraram que anti-inflamatórios são mais eficazes tanto para o alívio da dor quanto para a melhora da função.^{59,60} Apresentam efeitos colaterais gastrointestinais e renais bem conhecidos, além de risco de infarto agudo do miocárdio.

Se o paciente apresentar alergia ou tiver alguma contraindicação, poderá ser usado paracetamol. Não é indicada a combinação de paracetamol com anti-inflamatório. Paracetamol é melhor que placebo, porém pior que anti-inflamatório para o alívio da dor.^{61,62}

• Segunda linha de tratamento

Será indicada a adição de relaxante muscular não benzodiazepínico, como ciclobenzaprina, carisoprodol e tizanidina, duas semanas, se o anti-inflamatório e o paracetamol não forem eficazes. Deve-se evitar seu uso em idosos e pacientes sensíveis pelo efeito sedativo. Ainda não há dados de alta qualidade para seu uso na dor subaguda ou crônica.⁶³

Em pacientes que apresentem sintomas incapacitantes ou comprometimento funcional, serão necessárias estratégias com manejo mais intensivo. Para tais pacientes, os objetivos do cuidado serão o controle da dor, o aumento da função e o incremento das habilidades de enfrentamento da doença. Expectativas do paciente quanto aos benefícios de um tratamento devem ser levadas em consideração para a escolha da intervenção, sabendo que isso pode influenciar o resultado.

Outros fatores a serem considerados na escolha da terapia:

- Custo.
- Resposta prévia aos tratamentos.
- Disponibilidade.
- Conveniência.
- Profissionais qualificados para a terapia específica.^{64,65}

São fundamentais um programa de reabilitação multidisciplinar e a combinação de terapia comportamental e terapia por exercícios graduais com uma abordagem psicossocial. Terapias multidisciplinares foram associadas a melhores resultados na dor e na função em comparação a cuidados habituais.⁶⁶ Tratamento multidisciplinar também aumentou a probabilidade de retornar ao trabalho em comparação com tratamento físico isolado.

Duloxetina

É um inibidor da recaptação de serotonina e norepinefrina. Recomenda-se administrar 30 mg, uma vez ao dia, e na segunda semana, 60 mg, uma vez ao dia, de modo contínuo. Ensaios randomizados mostraram que duloxetina é mais eficaz que placebo.^{67,68} Para pacientes com dor lombar crônica em que a terapia com anti-inflamatório é ineficaz e que requerem terapia farmacológica de longo prazo, são indicados duloxetina e tramadol.⁶⁹

Depressão é comum em pacientes com dor lombar crônica e, como antidepressivo, pode ser indicado nos casos de dor lombar crônica e na depressão coexistente.⁷⁰ Podem ser usados tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina) em vez de duloxetina, especialmente em pacientes com sintomas de dor que interferem no sono ou naqueles em que duloxetina foi ineficaz. A dose máxima de duloxetina utilizada por dia é 120 mg, em duas doses de 60 mg.

Tramadol

Pode ser ingerido em dose fixa ou conforme a necessidade. É um agonista opioide fraco que age na recaptação de noradrenalina e serotonina. Inicia-se com doses mais baixas, principalmente em idosos e pacientes que nunca usaram opióides, 25 a 50 mg, por via oral, de seis em seis horas, com dose máxima de 400 mg/dia. Deve ser utilizado até a dor ser controlada, sempre fazendo acompanhamento contínuo do paciente para diminuir riscos de dependência de opioides.

Antidepressivos tricíclicos

Apresentam poucos benefícios para o tratamento de dor crônica lombar. Seus efeitos colaterais mais comuns são sonolência, boca seca e tontura. Os mais usados são amitriptilina 25 a 75 mg/dia e nortriptilina 25 a 75 mg/dia.

Opioides

Não devem ser usados rotineiramente pela reduzida eficácia e pelo potencial de dano. O uso deve se restringir a pacientes não vulneráveis à dependência, nos casos de uso indevido ou adição de drogas, além de ser indicada a menor dose possível.^{69,71} Em estudos, opioides produziram melhora em curto prazo na dor e na função, quando comparados a placebo, e não apresentaram benefícios em comparação com anti-inflamatórios ou antidepressivos.⁷²

Anticonvulsivantes

Há evidências que corroboram a eficácia dessas medicações. Os mais usados são pregabalina, gabapentina e topiramato para dor lombar subaguda e crônica. Entre gabapentina e pregabalina, estudos mostram mais eficácia de pregabalina no alívio da dor, sendo seu efeito benéfico comparado com o uso de amitriptilina, duloxetine ou tramal. Gabapentina resultou em risco aumentado de efeitos colaterais, incluindo tontura, fadiga, dificuldades mentais e distúrbios visuais. Para pacientes com radiculopatia crônica, pregabalina e gabapentina apresentam poucos efeitos na dor, com efeitos colaterais significativos.^{73,74} Topiramato melhora moderadamente a dor e levemente a função em comparação com placebo após dez semanas.⁷⁵

Canabinoides

Faltam revisões sistemáticas e metanálises robustas conduzidas especificamente para avaliar a eficácia de canabinoides no manejo da dor lombar e crônica.

Uso de suporte lombar

Seus benefícios são incertos. Resultados de longo prazo são desconhecidos e seu uso prolongado pode levar à restrição de atividades, desencorajando a participação dos pacientes em exercícios.

Colchão firme

Faltam ainda dados de alta qualidade para determinar a firmeza de superfície para o sono ideal do paciente com dor lombar subaguda e crônica. Dois ensaios menores evidenciaram que colchões mais macios ou com ajuste dorsal levaram a melhores resultados com diminuição da dor e melhora da função.^{76,77}

Ultrassom

Apesar de ser utilizado para o tratamento de muitas síndromes dolorosas musculoesqueléticas, poucos estudos demonstraram sua eficácia para o tratamento da dor lombar crônica.⁷⁸ Uma revisão sistemática concluiu que ultrassom é ineficaz no tratamento da dor lombar crônica.⁷⁹

Tração

Vários métodos são utilizados. Uma revisão sistemática incluiu nove ensaios clínicos de pacientes com dor lombar de duração mista e houve evidências inconclusivas de que tração contínua ou intermitente foi mais eficaz que placebo, simulação ou nenhum tratamento.⁸⁰

Considerações finais

Em geral, dor lombar aguda é limitada, sendo necessário observar fatores de risco e acompanhar o paciente para que não ocorra cronificação do caso. Dores lombares crônicas agudas e subagudas são complexas e é necessário tratamento com equipe multidisciplinar. A cura de uma patologia crônica é rara, porém pode ser controlada com orientação e tratamento adequado.

Ainda há poucos estudos para alguns tratamentos alternativos que sustentem seu uso em todos os tratamentos e o tratamento precisa sempre ser individualizado e alinhando às expectativas do paciente. O objetivo final é melhorar a dor e reabilitar o paciente para o retorno precoce às atividades de vida diária, mantendo sua qualidade de vida.

Referências bibliográficas

1. Loney PL, Stratford PW. The prevalence of low back pain in adults: a methodological review of the literature. *Physical Therapy*. 1999;79(4):384-96.
2. Cassidy JD, Carroll LJ, Côté P. The Saskatchewan health and back pain survey. The prevalence of low back pain and related disability in Saskatchewan adults. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998;23:1860.
3. Chou R. In the clinic. Low back pain. *Ann Intern Med*. 2014;160(11):ITC6-1.
4. Hoy D, Bain C, Williams G, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):2028-37.
5. Jarvik JG, Deyo RA. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. *Ann Intern Med*. 2002;137(7):586-97.
6. Deyo RA, Mirza SK, Martin BI. Back pain prevalence and visit rates: estimates from U. S. national surveys, 2002. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006; 31(23):2724-7.
7. Skovron ML, Szpalski M, Nordin M, et al. Sociocultural factors and back pain. A population-based study in Belgian adults. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1994;19(2):129-37.
8. Katz JN. Lumbar disc disorders and low-back pain: socioeconomic factors and consequences. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88(suppl. 2):21-4.
9. Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med*. 2001;344(5):363-70.
10. Chou R, Qaseem A, Owens DK, et al. Diagnostic imaging for low back pain: advice for high-value health care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2011;154(3):181-9.
11. Deyo RA, Rainville J, Kent DL. What can the history and physical examination tell us about low back pain? *JAMA*. 1992;268(6):760-5.
12. Jarvik JG, Deyo RA. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. *Ann Intern Med*. 2002;137(7):586-97.
13. Sun JC, Xu T, Chen KF, et al. Assessment of cauda equina syndrome progression pattern to improve diagnosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014;39(7):596-602.
14. Deyo RA, Diehl AK. Cancer as a cause of back pain: frequency, clinical presentation, and diagnostic strategies. *J Gen Intern Med*. 1988;3(3):230-8.
15. Nolla JM, Ariza J, Gómez-Vaquero C, et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis in nondrug users. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;31(4):271-8.
16. Fritz JM, Lane E, McFadden M, et al. Physical therapy referral from primary care for acute back pain with sciatica: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 2021;174(1):8-17.

17. Finckh A, Zufferey P, Schurch MA, et al. Short-term efficacy of intravenous pulse glucocorticoids in acute discogenic sciatica. A randomized controlled trial. *Spine (Phila Pa1976)*. 2006;31(4):377-81.
18. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514-30.
19. Pinto RZ, Maher CG, Ferreira ML, et al. Epidural corticosteroid injections in the management of sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157(12):865-77.
20. Chou R, Hashimoto R, Friedly J, et al. Epidural corticosteroid injections for radiculopathy and spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(9):373-81.
21. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Nonpharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):493-505.
22. Dahm KT, Brurberg KG, Jamtvedt G, et al. Advice to rest in bed versus advice to stay active for acute low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(6):CD007612.
23. French SD, Cameron M, Walker BF, et al. Superficial heat or cold for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(1):CD004750.
24. Furlan AD, Giraldo M, Baskwill A, et al. Massage for low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(9):CD001929.
25. Liu L, Skinner M, McDonough S, et al. Acupuncture for low back pain: an overview of systematic reviews. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015; 2015:328196.
26. Paige NM, Miak-Lye IM, Booth MS, et al. Association of spinal manipulative therapy with clinical benefit and harm for acute low back pain: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;317(14):1451-60.
27. Brennan GP, Fritz JM, Hunter SJ, et al. Identifying subgroups of patients with acute/subacute "nonspecific" low back pain: results of a randomized clinical trial. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(6):623-31.
28. Fritz JM, Delitto A, Erhard RE. Comparison of classification-based physical therapy with therapy based on clinical practice guidelines for patients with acute low back pain: a randomized clinical trial. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(13):1363-71.
29. Faas A. Exercises: which ones are worth trying, for which patients, and when? *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996;21(24):2874-8.
30. Schaafsma FG, Whelan K, van der Beek AJ, et al. Physical conditioning as part of a return to work strategy to reduce sickness absence for workers with back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(8):CD001822.
31. Hayden JA, van Tulder MW, Malmivaara A, et al. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD000335.
32. van Tulder MW, Malmivaara A, Esmail R, et al. Exercise therapy for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2)CD000335.
33. Wegner I, Widyahening IS, van Tulder MW, et al. Traction for low-back pain with or without sciatica. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(8):CD003010.
34. Saragiotto BT, Machado GC, Ferreira ML, et al. Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(6):CD012230.
35. Friedman BW, Irizarry E, Solorzano C, et al. Diazepam is no better than placebo when added to naproxen for acute low back pain. *Ann Emerg Med*. 2017;70(2):169-76.
36. van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for non-specific low backpain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(2):CD004252.
37. Beebe FA, Barkin RL, Barkin S. A clinical and pharmacologic review of skeletal muscle relaxants for musculoskeletal conditions. *Am J Ther*. 2005; 12(2):151-71.
38. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2004;28(2):140-75.
39. Childers MK, Borenstein D, Brown RL, et al. Low-dose cyclobenzaprine versus combination therapy with ibuprofen for acute neck or back pain with muscle spasm: a randomized trial. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(9):1485-93.
40. Friedman BW, Irizarry E, Solorzano C, et al. A randomized, placebo-controlled trial of ibuprofen plus metaxalone, tizanidine, or baclofen for acute low back pain. *Ann Emerg Med*. 2019;74(4):512-20.
41. Carey TS, Evans AT, Hadler NM, et al. Acute severe low back pain. A population-based study of prevalence and care-seeking. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996;21(3):339-44.
42. Cherkin DC, Deyo RA, Street JH, et al. Predicting poor outcomes for back pain seen in primary care using patients' own criteria. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996;21(24):2900-7.
43. Mehling WE, Gopisetty V, Bartmess E, et al. The prognosis of acute low back pain in primary care in the United States: a 2-year prospective cohort study. *Spine (Phila Pa1976)*. 2012;37(8):678-84.
44. Pengel LH, Herbert RD, Maher CG, et al. Acute low back pain: systematic review of its prognosis. *BMJ*. 2003;327(7410):323.
45. Hazard RG, Haugh LD, Reid S, et al. Early prediction of chronic disability after occupational low back injury. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996;21(8):945-51.
46. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Nonpharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):493-505.
47. Liddle SD, Gracey JH, Baxter GD. Advice for the management of low back pain: a systematic review of randomised controlled trials. *Man Ther*. 2007; 12(4):310-27.

48. French SD, Cameron M, Walker BF, et al. A Cochrane review of superficial heat or cold for low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(9):998-1006.
49. Roland M, Waddell G, Moffett JK, et al. *The back book*. 2. ed. Londres: Stationery Office, 2002.
50. Burton AK, Waddell G, Tilotson KM, et al. Information and advice to patients with back pain can have a positive effect. A randomized controlled trial of a novel educational booklet in primary care. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1999; 24(23):2484-91.
51. Hagen KB, Jamtvedt G, Hilde G, et al. The updated Cochrane review of bed rest for low back pain and sciatica. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(5):542-6.
52. Sherman KJ, Cherkin DC, Erro J, et al. Comparing yoga, exercise, and a self-care book for chronic low back pain: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2005;143(12):849-56.
53. Gatchel RJ, Polatin PB, Mayer TG. The dominant role of psychosocial risk factors in the development of chronic low back pain disability. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995;20(24):2702-9.
54. Chou R, Shekelle P. Will this patient develop persistent disabling low back pain? *JAMA*. 2010;303(13):1295-302.
55. Furlan AD, van Tulder MW, Cherkin DC, et al. Acupuncture and dry-needling for low backpain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1):CD001351.
56. Lam M, Galvin R, Curry P. Effectiveness of acupuncture for nonspecific chronic low backpain: a systematic review and meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(24):2124-38.
57. Brinkhaus B, Witt CM, Jena S, et al. Acupuncture in patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):450-7.
58. Haake M, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. German Acupuncture Trials (GERAC) for chronic low back pain: randomized, multicenter, blinded, parallel-group trial with 3 groups. *Arch Intern Med*. 2007;167(17):1892-8.
59. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):480-92.
60. Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 2(2):CD012087.
61. A comparison of prednisolone with aspirin on other analgesics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1959;18(3):173-88.
62. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(8):901-7.
63. van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for nonspecific low backpain: a systematic review within the framework of the Cochrane collaboration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(17):1978-92.
64. Pengel HM, Maher CG, Refshauge KM. Systematic review of conservative interventions for subacute low back pain. *Clin Rehabil*. 2002;16(8):811-20.
65. Luijsterburg PA, Verhagen AP, Ostelo RW, et al. Effectiveness of conservative treatments for the lumbosacral radicular syndrome: a systematic review. *Eur Spine J*. 2007;16(7):881-99.
66. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h444.
67. Skljarevski V, Desai D, Liu-Seifert H, et al. Efficacy and safety of duloxetine in patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010; 35(13):E578-85.
68. Skljarevski V, Zhang S, Desai D, et al. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. *J Pain*. 2010;11(12):1282-90.
69. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514-30.
70. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, et al. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*. 2003;163(20):2433-45.
71. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain - United States, 2016. *JAMA*. 2016;315(15):1624-45.
72. Krebs EE, Gravelly A, Nugent S, et al. Effect of opioid vs. nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain: the SPACE randomized clinical trial. *JAMA*. 2018; 319(9):872-82.
73. McCleane GJ. Does gabapentin have an analgesic effect on background, movement and referred pain? A randomised, double-blind, placebo controlled study. *The Pain Clinic*. 2001;13:103.
74. Baron R, Freynhagen R, Tölle TR, et al. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain*. 2010;150(3):420-7.
75. Muehlbacher M, Nickel MK, Kettler C, et al. Topiramate in treatment of patients with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin J Pain*. 2006;22(6):526-31.
76. Kovacs FM, Abaira V, Peña A, et al. Effect of firmness of mattress on chronic non-specific low-back pain: randomised, double-blind, controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2003;362(9396):1599-604.
77. Bergholdt K, Fabricius RN, Bendix T. Better backs by better beds? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(7):703-8.
78. Roman MP. A clinical evaluation of ultrasound by use of a placebo technic. *Phys Ther Rev*. 1960;40:649.

79. Philadelphia Panel. Philadelphia panel evidence-based clinical practice guidelines on selected rehabilitation interventions for low back pain. *Phys Ther.* 2001;81(10):1641-74.
80. Clarke J, van Tulder M, Blomberg S, et al. Traction for low back pain with or without sciatica: an updated systematic review within the framework of the Cochrane collaboration. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006;31(14):1591-9.

Capítulo 10

Saúde mental e dor crônica

Alexandre Annes Henriques

Introdução

Experenciar dor é mais do que um processo sensorial: é uma percepção complexa que envolve os níveis mais altos do sistema nervoso central, sendo afetada pelo estado emocional e pelos processos mentais (cognitivos e emocionais) do indivíduo. O cérebro está diretamente envolvido na transdução, transmissão, modulação e percepção das informações sensoriais dolorosas.¹

Frequentemente, dor crônica (DC) acarreta modificações significativas no estilo de vida dos indivíduos acometidos. Sofrimento persistente, restrições do convívio social, modificações nos arranjos familiares, múltiplas frustrações terapêuticas, limitações nas atividades físicas e na autonomia e dificuldades na execução do trabalho e produtividade podem surgir e também cronificar.

É nesse contexto do indivíduo com DC que avaliar e, porventura, implementar a saúde mental (SM) é essencial.

Não por acaso, desde 2009, a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) sustenta que, para propiciar um atendimento efetivo em DC, a equipe de saúde deverá ser composta de, no mínimo, quatro profissionais especializados em tratamento da dor: um(a) médico(a) + um(a) enfermeiro(a) + um(a) fisioterapeuta + um(a) profissional da saúde mental. Esse último profissional deverá ser um(a) médico(a) psiquiatra ou um(a) psicólogo(a).²

Essa determinação da IASP tem um objetivo bem claro: avaliar, abordar e manejar terapêuticamente os três grupos de fatores do modelo biopsicossocial:^{1,3} físico-biológicos; psíquicos (psicológicos e psiquiátricos); socioambientais (incluindo os espirituais, interpessoais, laborais e jurídicos), envolvidos na trajetória e na apresentação do paciente com DC.

Neste capítulo, serão examinadas as principais interfaces entre saúde mental e dor crônica.

Espectro da saúde mental em dor crônica

O clínico de dor deverá estar atento às duas perspectivas principais, não excluídas, que envolvem as inter-relações entre SM e DC:

- (I) Pacientes com DC que apresentam aspectos da SM que podem estar comprometidos no desenvolvimento e/ou manutenção da situação dolorosa, sem constituir um transtorno psiquiátrico (TP) comórbido.
- (II) Pacientes com DC que apresentam um ou mais Transtornos Psiquiátricos (ou doenças mentais) em comorbidade.

Ressalta-se que as pessoas acometidas por DC, raras vezes, apresentam somente dor. A ocorrência de múltiplas comorbidades médicas (incluindo TPs) é a regra nesse contexto.

Quando TP e DC estão simultaneamente presentes, a relação entre as duas condições é, em algum grau, bidirecional.⁴⁻⁶

Em geral, há três modos de apresentação desse relacionamento:

- TP influenciando negativamente a DC (p. ex., transtornos de ansiedade, dependência de álcool, transtorno de estresse pós-traumático, transtornos de personalidade etc.).
- DC influenciando negativamente o TP (p. ex., transtornos do sono, transtornos de humor, dependência de opioides, síndromes demenciais etc.).
- DC e TP serem independentes um do outro (p. ex., paciente com osteoartrite dolorosa em joelhos e fobia de água, impossibilitando a realização de hidroterapia para alívio da dor).

Durante a comorbidade DC-TP, a etapa do processamento cerebral da dor provavelmente sofrerá alterações; quando a dor é recorrente e crônica, alterações neuropsiquiátricas podem tanto ser potencializadores quanto decorrentes. A sinergia negativa dessas duas morbidades é desgastante e limitante aos indivíduos acometidos.

Em 60% dos pacientes com DC, há algum TP comórbido, em especial transtornos de humor (o mais prevalente – até 45%), transtornos de ansiedade (até 25%), transtornos de uso de substâncias psicoativas (até 20%) e transtornos de personalidade (até 30%).⁶⁻⁸

Um paciente com DC apresenta o triplo ao quádruplo de risco em desenvolver depressão, quando comparado à população em geral. Já nos casos em que há incapacidade laboral por DC na coluna vertebral, há dez vezes mais chance de apresentar algum TP.⁹ Por outro lado, uma pessoa com TP apresenta o dobro de risco de desenvolver DC (comparada a pessoas sem TP).⁴

Os desafios para a equipe multidisciplinar de saúde, nessa condição de comorbidade, ocorrem: no estabelecimento dos diagnósticos; nas explicações ao paciente e à família sobre essa interface; na implementação do plano estratégico de tratamentos; na aceitação desses tratamentos pelo paciente; nos custos envolvidos. A sinergia negativa da comorbidade DC-TP é desgastante e limitante aos indivíduos acometidos, à equipe e ao sistema de saúde (público ou complementar).

Por definição, os clínicos de dor são profissionais especialistas. Pacientes que procuram um clínico de dor já passaram por outros clínicos anteriormente. É uma população de atendimento diferente das amostras comunitárias.

Além disso, salienta-se que quando um paciente com DC apresenta TP comórbido (p. ex., depressão), tem mais probabilidade de apresentar um segundo TP comórbido concomitante (p. ex., depressão + abuso de benzodiazepínicos) do que somente um TP comórbido.⁶

Ou seja, quando o clínico de dor atender um paciente com DC, esse paciente apresentará mais chance de ter um TP simultâneo do que não ter; como se já não fosse suficiente, o mesmo paciente apresenta mais chance de ter dois ou mais TPs comórbidos do que somente um TP comórbido. Como a maioria dos pacientes com DC apresenta mais chance de ter duas ou mais situações de DC concomitantes (p. ex., fibromialgia + enxaqueca) do que uma única situação de DC, as possibilidades de apresentação das comorbidades DC-TP são infinitas.

TPs comórbidos não tratados ou subtratados em pacientes com DC estão associados a mais intensidade, gravidade e interferência de dor, afastamento laboral, mais necessidade de consultas médicas (com aumento de custos), má adesão terapêutica, insatisfação com o atendimento e pior prognóstico.¹⁰

São pacientes complexos.

Avaliação mental no contexto de dor crônica

A avaliação do paciente com DC é multidimensional, uma vez que a DC não se restringe a um único domínio de sua vida. Muitos pacientes não acreditam (nem aceitam) que seja necessária uma avaliação mental ou psíquica (em especial, psiquiátrica) para a sua condição de DC. A ideia de que sua dor poderia ser predominantemente de etiologia psicogênica pode contribuir para o estresse do paciente¹¹ e dificuldades com a equipe assistencial. Eles podem apresentar a crença de que os médicos desistiram deles ou que as queixas de dor não são mais levadas a sério e as atenções sejam direcionadas somente para a parte psicológica/emocional.

Muitas vezes, pacientes com DC não acreditam que seus sintomas dolorosos sejam reconhecidos como verdadeiros, por isso resistem em aceitar diagnósticos mentais, pensando “se eu estiver com depressão, vão pensar que a dor é da minha imaginação”. Isso é um erro.

A presença de dificuldades psicológicas não invalida a queixa de dor do paciente, nem elimina a possibilidade de uma condição clínica não psiquiátrica ser a causa principal da dor. Encaminhamento para um psicólogo ou psiquiatra não significa obrigatoriamente que a causa da DC seja psicogênica, mas que possa haver fatores psíquicos que interagem negativamente com a dor.

Infelizmente, a maioria dos profissionais de SM não apresenta interesse significativo no manejo de pacientes com DC. Uma recente revisão sistemática¹² demonstrou estimativas de que apenas 22% dos Serviços de Tratamento da Dor possuem um psiquiatra na equipe de atendimento, sendo a presença de psicólogos na equipe multidisciplinar bem mais frequente (com média entre 50% e 70%). Normalmente, quando há algum psiquiatra associado ao Serviço de Dor, ele costuma estar vinculado ao Serviço de Psiquiatria e dedica um a dois turnos/semana ao Serviço de Dor.

Desse modo, é essencial ao clínico de dor não psiquiatra/psicólogo estar apto a identificar, gerenciar e/ou saber como encaminhar as principais situações de SM no contexto de DC.

Avaliação geral da saúde mental de pacientes com dor crônica (que não apresentam transtorno psiquiátrico comórbido)

A dor também é uma experiência subjetiva, de caráter multidimensional, não se restringindo a um único domínio da vida da pessoa. Desse modo, a avaliação de pacientes com DC necessitará ser multidimensional. Experiências dolorosas crônicas significativas comumente estão associadas a mudanças afetivas de qualidade negativa, como tristeza, ansiedade, insegurança, medo, desesperança, perda de controle, entre outros. Por si só, a ocorrência desses sentimentos e pensamentos não configura um TP, mas o diagnóstico diferencial precisa ser estabelecido.

Correlacionar a trajetória de dor do paciente com sentimentos, pensamentos e comportamentos associados a esse itinerário é indispensável para a compreensão adequada do caso.

Uma comunicação clara, sensível e ponderada é essencial para o manejo adequado dos pacientes com DC. Idosos, crianças, portadores de deficiências e de problemas de comunicação e pacientes com múltiplas comorbidades são espe-

cialmente vulneráveis nesse contexto. O emprego de técnicas de entrevista mais específicas, tanto no âmbito individual quanto familiar, poderá ser necessário. Técnicas de entrevista motivacional são empregadas na promoção de mudança comportamental e técnicas de como dar más notícias também são relevantes em situações de dor oncológica.

Mesmo que a pessoa com DC não apresente TPs associados, avaliação cognitiva (dos pensamentos) detalhada deve ser realizada, incluindo o conteúdo dos significados e interpretações atribuídos à experiência de dor pelo paciente. A elucidação do modo de funcionamento cognitivo da pessoa é igualmente essencial, identificando, por exemplo, a catastrofização – a distorção cognitiva mais amplamente estudada no contexto de DC,¹³ visto que interfere negativamente na percepção e no ajuste psicológico à dor. Distorções cognitivas podem potencializar e/ou assumir a função de mecanismos psicopatológicos. Há questionários validados que podem auxiliar essas etapas da avaliação.

Avaliação de pacientes com dor crônica e transtorno psicótico comórbido

A experiência dolorosa é o resultado de um conjunto de processos neurobiológicos centrais e periféricos.^{14,15} Mudanças cerebrais (corticais e infracorticais) influenciam a percepção de dor e a dor influencia o funcionamento cerebral. TPs também são a expressão de um desequilíbrio cerebral de múltiplos mecanismos.

Em 60% dos pacientes com DC que apresentam a comorbidade DC-TP, a situação de o TP preceder a DC ocorre em até 38% desses pacientes; já a situação inversa (DC preceder TP), em até 60% desse grupo. A maioria dos estudos sugere que DC costuma preceder a depressão,¹¹ diferentemente dos transtornos de uso de substâncias, dos transtornos de ansiedade e dos transtornos de personalidade, que costumam preceder a DC.

Os dois principais grupos de síndromes psiquiátricas em DC são síndromes de humor (principalmente com sintomas depressivos) e síndromes de ansiedade. Os sintomas depressivos mais frequentes incluem pensamentos negativistas, dificuldade de concentração, baixa autoestima, indecisão, tristeza, choro, culpa, desesperança, alteração de apetite e de sono e ideação suicida. Já os sintomas ansiosos (preocupações, ansiedade, inquietação, fadiga, irritabilidade, tensão muscular e insônia) potencializam medos, evitações, amplificação da intensidade das sensações físicas, focos atencionais no negativo e catastrofização associados à dor.

Tristeza é a queixa de humor mais frequente e dor é o sintoma mais comum em saúde. É necessário diferenciar o sintoma humor depressivo de transtorno depressivo maior (TDM). O humor depressivo é um sentimento de tristeza, que

pode ocorrer em diferentes situações de vida, normalmente associado a perdas reais ou imaginárias. Apresentar uma doença (p. ex., dor crônica) pode estar acompanhado, em alguns momentos, desse sentimento.

Até certo ponto, esse sentimento é normal, ou seja, adequado à determinada situação. Já TDM, ou simplesmente depressão, é uma situação clínica que exige tratamento. É um tipo de doença mental (ou transtorno psiquiátrico). Caracteriza-se pela presença, por um período mínimo de duas semanas seguidas, de determinados sintomas e comportamentos, em especial humor deprimido ou falta de interesse ou prazer com a maioria das atividades em que a pessoa está envolvida.

TDM ocorre em 10% a 20% da população geral. Entre 30% e 60% dos pacientes com DC apresentam concomitantemente TDM. É a comorbidade psiquiátrica mais frequente com DC.¹⁶

As síndromes dolorosas mais associadas à depressão são fibromialgia, cefaleia tensional, dor crônica pélvica, dor em extremidade dos membros superiores e dor generalizada.¹⁷ Em pacientes com câncer, a presença de depressão também é mais frequente, principalmente cânceres de orofaringe, pâncreas, mama e pulmão.

Para aumentar a especificidade do diagnóstico de depressão, deve-se identificar sintomas cognitivos e de humor (dificuldade de concentração, baixa autoestima, indecisão, tristeza, choro, culpa, desesperança e ideação suicida) e investigar a história familiar, o percurso longitudinal e fatores de interdependência das duas síndromes. O enfrentamento, a adesão aos tratamentos e a reabilitação costumam estar comprometidos por síndromes depressivas não compensadas.¹⁶ Em adolescentes e crianças, em vez de humor deprimido, pode haver irritabilidade.

A ansiedade, como sintoma isolado em indivíduos com DC, é bastante frequente, especialmente quando há aspectos da síndrome dolorosa que não estejam claros nem compreensíveis ao paciente. Esse tipo de ansiedade requer diferenciação dos transtornos de ansiedade (em especial, transtorno do pânico e transtorno de ansiedade generalizada). A ocorrência dessas comorbidades psiquiátricas acarreta mais dificuldade de adaptação, mais intensidade da dor, mais estresse, mais risco de uso/abuso de substâncias e mais incapacidade.¹⁸

Transtornos de uso de substâncias são um conjunto de sintomas cognitivos, comportamentais e psicológicos que indicam que um indivíduo continua a usar uma determinada substância, apesar de problemas significativos decorrentes desse uso. Também necessitam ser detalhadamente investigados, incluindo substâncias lícitas e ilícitas.

Em indivíduos com DC não neoplásica, são fatores de risco para abuso e dependência: sexo masculino; jovem; história de abuso ou dependência no passado; comorbidade de outros TPs atuais e/ou passados; dor em múltiplas regiões do

corpo; história familiar de dependência química; história de abuso físico ou sexual na infância; dor após acidente automobilístico. O diagnóstico diferencial entre pseudodependência (ou pseudoadição) da verdadeira dependência química pode ser um desafio nesse contexto.

Opioides são tanto utilizados em excesso quanto subutilizados. A neurotransmissão opioidérgica é essencial para a integridade biológica do sistema nervoso humano, onde opioides endógenos (p. ex., betaendorfinas, encefalinas etc.) interagem com múltiplos receptores em diferentes instâncias centrais e periféricas. A ativação dos receptores *mu* modula as propriedades analgésicas dos opioides. Quando há interação desses receptores com o sistema dopaminérgico de recompensa, situações de abuso e dependência podem desenvolver-se.

Essa ativação de processos cerebrais de recompensa, independentemente da dor, motiva o uso dessas medicações por prazer (ou alívio de desconfortos físicos e/ou psíquicos). Tolerância, abstinência, abuso e dependência são manifestações de modificações cerebrais resultantes do uso crônico de substâncias, incluindo os opioides.¹⁹

Quando a presença de um transtorno por uso de substância for detectada em um paciente com DC, o tratamento conjunto das duas entidades deverá iniciar concomitantemente, de preferência no mesmo centro assistencial.²⁰

O sono é um fenômeno biológico essencial, um estado de intensa atividade cerebral, e uma de suas funções é manter a homeostase do organismo. O sono é uma das funções vitais mais afetadas pela dor aguda ou crônica. Menos de seis horas/noite poderá aumentar a frequência e a intensidade da dor durante o dia. Além da dor, sono de má qualidade se associa a outros problemas físicos, psicológicos e cognitivos. Queixas de sono mais comuns em indivíduos com dor são sensação de sono não restaurador e fadiga no dia seguinte.

Tanto alterações de sono quanto DC são associadas a alterações numa região do cérebro chamada de hipocampo. Essa região desempenha um papel significativo na regulação emocional, nas respostas ao estresse e na capacidade de memória e de pensamento. Desse modo, quando essas duas situações estão presentes, pode haver influência negativa na cognição das pessoas. O sono também tem um papel importante na regulação do sistema imunológico e sua falta pode aumentar a inflamação. A privação de sono total ou seletiva de um estágio específico de sono leva à hiperalgesia (sensibilidade exagerada à dor).²¹

Dois terços das pessoas com DC apresentam dificuldade ou impossibilidade em dormir adequadamente. Alterações de sono exacerbam a percepção da dor; quanto maior a intensidade de dor, maior o risco de apresentar problemas de sono. A insônia é a alteração mais frequente em DC. Se a insônia não for secundária diretamente ao manejo inadequado da dor, a maior parte dela será um dos sintomas de um (ou mais) TP(s) sub ou não tratado(s).

A insônia e outros transtornos do sono (apneias obstrutivas, pernas inquietas etc.) devem ser minuciosamente examinados, incluindo um diário do sono. Há questionários validados específicos para avaliar o sono. Em uma parte dos casos, será necessária a realização de polissonografia. A informação de um familiar pode ser bastante útil nessa avaliação. A melhora do sono está associada à diminuição da dor, especialmente nas dores musculoesqueléticas e na dor de cabeça.

Há duas situações de risco em saúde mental, nas quais a avaliação de um psiquiatra é mandatória: psicose (alucinações e delírios) e comportamento suicida.

Ideação suicida sempre deve ser investigada no contexto da DC. Entre os pacientes com DC, a prevalência de ideação suicida varia de 20% a 50% e a de tentativa de suicídio é de aproximadamente 5% em dor musculoesquelética a 14% em dor abdominal (RR = 4,78).²² Pessoas com DC, mesmo sem depressão, apresentam o dobro ao triplo de chance de cometer suicídio. O conteúdo de plano suicida mais frequente (75%) é por ingesta medicamentosa.

Dor abdominal (especialmente em atendimento terciário), enxaqueca, dor neuropática, intensidade da dor, insônia, história familiar de suicídio, desesperança em relação ao tratamento da dor e litígio são fatores de risco para suicidalidade (pensamento sobre morte, desejo de morrer, ideação suicida, plano suicida e tentativa suicida) nessa população. O risco de suicídio é maior nos dez primeiros anos de evolução da síndrome dolorosa crônica. Há três preditores cognitivo-comportamentais associados à suicidalidade em pacientes com DC: grau de catastrofização, dificuldade de resolução de problemas e evitação relacionados à dor.²³

Avaliação da saúde mental em pacientes com dor crônica a ser submetidos a procedimento invasivo (implante de estimulador e/ou cirurgia)

Pacientes com dor candidatos a implante de dispositivos analgésicos (neuroestimuladores, bombas de infusão intratecal etc.) ou procedimentos cirúrgicos para tratamento dessa dor necessitam (e deveriam) ser avaliados por um psiquiatra (ou um psicólogo) antes de se submeterem ao procedimento.²⁴

Essa avaliação não possui caráter forense (legal), mas sim um objetivo múltiplo: (I) realizar uma análise mais detalhada do caso (incluindo avaliação cognitivo-comportamental, de funcionamento de personalidade, diagnósticos de TPs e rede de suporte sociofamiliar); (II) antever e prevenir possíveis desfechos negativos (em especial, adaptação periprocedimento); (III) implementar intervenções psicoeducativas sobre o procedimento e suas consequências para o paciente e

sua família, mediante comunicação adequada; (IV) instituir farmacopsicoterapia para TPs ativos que estejam influenciando negativamente a situação de dor.

Após o procedimento, a atuação do psiquiatra ainda pode ser necessária, em especial para auxiliar a adaptação a possíveis modificações no estilo de vida do paciente.

Tratamentos em saúde mental

• Aspectos gerais

O plano terapêutico é centrado no paciente, multifatorial, multidisciplinar e multimodal. Em algumas situações, o plano de tratamento poderá ser formalizado (escrito) com o paciente.²⁵ Há sete pilares que costumam estruturar o plano terapêutico do paciente com DC: (I) objetivos pessoais; (II) melhora no sono; (III) melhora na atividade física; (IV) manejo de estresse; (V) controle e diminuição da dor; (VI) tratamento das comorbidades clínicas e/ou psiquiátricas; (VII) melhora de qualidade de vida e autonomia.

A dificuldade em promover a diminuição da dor e/ou a melhora da funcionalidade do paciente alerta a equipe de saúde sobre possíveis fatores estressores, psíquicos e/ou motivacionais não identificados, assim como sobre a necessidade de reavaliar o planejamento terapêutico.

Após o correto diagnóstico das comorbidades psiquiátricas e dolorosas envolvidas, o tratamento deverá ser cuidadosamente planejado e direcionado para ambas, ocorrendo múltiplas interseções, tanto nas intervenções terapêuticas farmacológicas (por medicamentos de diferentes classes) quanto nas intervenções não farmacológicas (p. ex., psicoterapia, neuromodulação etc.).

O objetivo do tratamento dos TPs é sempre a remissão completa dos sintomas, ou seja, dentro do possível, zerar a depressão, a ansiedade, a dependência química etc., e a presença de dor não muda esse objetivo. As duas situações necessitam ser tratadas conjuntamente.

Em casos em que a depressão é de intensidade leve ou moderada, a DC e a depressão são tratadas concomitantemente; já na depressão grave, o foco terapêutico prioritário são os sintomas depressivos. Transtornos depressivos e/ou ansiosos não compensados são fatores de risco para o excesso de prescrição de opioides em pacientes com DC, com consequente subtratamento dessas síndromes psiquiátricas. O tratamento inadequado dos TPs comórbidos diminui a eficácia das intervenções para DC, bem como pode dar a falsa impressão ao clínico de dor de que a dosagem de opioides deva ser aumentada para o manejo da DC.²⁶

• Psicofármacos

A polifarmacoterapia é a regra no tratamento medicamentoso de pacientes com comorbidades DC-TP. Desse modo, identificar e utilizar medicamentos que possam ser efetivos em ambas as comorbidades (síndromes dolorosas crônicas e TPs) é vantajoso, custo-efetivo, diminui o impacto dos efeitos adversos e otimiza a adesão medicamentosa do paciente.

Psicofármacos estão entre os principais medicamentos no tratamento da DC,²⁷ seja como fármacos principais, seja como adjuvantes, representados pelas classes dos antidepressivos, anticonvulsivantes (moduladores de humor), antipsicóticos, indutores do sono, benzodiazepínicos e, de certo modo, pelos opioides. É a multiplicidade de efeitos centrais e periféricos dos psicofármacos que explica a capacidade desses medicamentos.²⁸

Ao atender cada vez mais pacientes mais complexos,⁶ medicações com efeitos multidimensionais (por exemplo, gabapentinoides com efeitos anticonvulsivante, ansiolítico e analgésico e antidepressivos duplos com efeitos antidepressivo, ansiolítico e analgésico) são ferramentas fundamentais ao médico prescritor nos inúmeros contextos de comorbidade DC-TP.

Muitas medicações utilizadas no tratamento da dor podem causar sintomas psiquiátricos (como sedação, ansiedade, depressão, alucinações, alterações cognitivas etc.). A diferenciação entre esses efeitos colaterais e algum TP de base é primordial.

A compreensão dos aspectos farmacocinéticos, farmacodinâmicos, aplicações clínicas e manejo dos efeitos adversos dos psicofármacos é essencial para o prescritor no tratamento da DC, apresentando ou não o paciente algum TP comórbido. A maioria dos estudos que analisam a efetividade clínica dos psicofármacos dedica-se ao tratamento em separado para TPs e síndromes dolorosas. O emprego das medicações com objetivo de tratar TPs comórbidos na DC é, primordialmente, baseado na extrapolação de dados dos estudos e nos registros de experiência clínica.

• Antidepressivos

Quando há comorbidades de depressão e/ou ansiedade com dores, tricíclicos podem ser bastante úteis. A amitriptilina e a imipramina são os tricíclicos que se mostraram mais efetivos na promoção do efeito analgésico, mesmo tendo apresentado mais ocorrência de efeitos colaterais. Amitriptilina e nortriptilina mostraram-se úteis na profilaxia da enxaqueca. A amitriptilina também apresenta um papel importante no manejo da dor do membro fantasma.²⁹

Antidepressivos de inibição dupla (venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetina) também apresentam efeitos analgésicos, com comprovada efetividade em dor neuropática (diabética e periférica) e fibromialgia. Com os tricíclicos, é a classe de antidepressivos com efetividade em algumas condições de DC.

Mesmo com alguns relatos isolados de alguma efetividade em determinados tipos de DC, antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) não se apresentam como medicações com efeito analgésico significativo. Sua utilização será direcionada, especialmente, para o TP comórbido.

Antidepressivos de outras classes farmacológicas mostraram fraca utilidade no manejo em determinados tipos de dor: mirtazapina, na fibromialgia e na prevenção de cefaleia tensional; nefazodona, em cefaleia tensional e enxaqueca; e trazodona, em neuropatia diabética.¹¹

• Anticonvulsivantes

Essa versátil classe farmacológica já demonstrou efetividade em diferentes tipos de síndromes dolorosas. Quando há TPs comórbidos, como transtorno bipolar, transtorno esquizoafetivo ou predomínio de impulsividade e/ou agressividade, anticonvulsivantes são uma boa opção de escolha.¹¹

• Benzodiazepínicos

Em razão das propriedades ansiolíticas, sedativas, miorelaxantes e anticonvulsivantes, essas medicações podem auxiliar situações de espasmo muscular doloroso, síndrome das pernas inquietas, cefaleia tensional e síndrome da ardência bucal, contudo sua utilização é controversa, em especial pelos efeitos colaterais, potencial de desenvolvimento de dependência, piora da capacidade de memória e mascaramento de transtornos psiquiátricos. Clonazepam pode ser uma alternativa em dores predominantemente noturnas.

Atualmente, o uso de benzodiazepínicos apresenta vantagens no manejo do transtorno do pânico, até que os antidepressivos demonstrem seu efeito terapêutico. Em geral, evita-se o uso dessas medicações no contexto de DC.

• Indutores do sono

Indutores do sono (zopiclona ou zolpidem) podem ser úteis em pacientes com transtornos do sono e DC, mas seu uso também deve ser evitado.

• Estimulantes

Metilfenidato, empregado no tratamento do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade e em alguns casos de depressão unipolar, quando combinado a opioides, em doses de 5 a 15 mg/dia, duas a três vezes ao dia, pode potencia-

lizar a analgesia dos opioides, além de também reduzir os efeitos colaterais dos opioides, como sedação, disforia e déficit cognitivo. Essa utilização parece uma alternativa viável nos casos de dor oncológica.

• Psicoterapias

Clinicamente, quando se solicita que um paciente enfrente a dor de um modo não farmacológico, é necessário compreender que isso frequentemente soa contraintuitivo, como se ignorasse um significativo alarme de alerta – a dor. O paciente e os familiares, além de serem esclarecidos sobre todas as etapas dos procedimentos terapêuticos, necessitarão participar ativamente do tratamento.

Na prática profissional, médicos psiquiatras dedicam-se somente à psicofarmacoterapia, somente à psicoterapia ou realizam ambas as intervenções juntas. Quando o psiquiatra não desempenha o papel de psicoterapeuta, essa atividade é implementada pelo psicólogo. A psicoterapia pode ser individual ou em grupo (a qual também pode propiciar menos percepção de isolamento nos pacientes).

Mesmo nos estudos que relatam redução estatisticamente significativa da dor, essa melhora nem sempre é acompanhada de melhora mensurável nos funcionamentos físico e emocional. Além disso, muitas alternativas de tratamento usadas na DC apresentam efeitos iatrogênicos e custos consideráveis.³⁰ As observações anteriores sugerem que a maioria das pessoas com DC continuará sentindo pelo menos alguma dor, a despeito de quaisquer tratamentos.

O fenômeno doloroso é influenciado por fatores sensoriais, afetivos, cognitivos, comportamentais, sociais e ambientais. Os pensamentos, em geral automáticos e não conscientes, têm um profundo impacto no ajustamento à dor, tanto aguda como crônica. O modelo cognitivo-comportamental, o mais comumente aceito para o tratamento psicológico de pessoas com DC, sugere que comportamentos e emoções são influenciados por interpretações de eventos e a ênfase é colocada como os pensamentos e atitudes interagem com fatores físicos, afetivos e comportamentais.³¹

O papel do terapeuta cognitivo-comportamental é ajudar o paciente a adquirir mais senso de controle sobre os efeitos da dor em sua vida, bem como identificar, avaliar e modificar pensamentos e expectativas distorcidas, alterando comportamentos nocivos aprendidos e melhorando sua autoeficácia.

Em DC, as psicoterapias contribuem nas três dimensões envolvidas no desenvolvimento da doença: aspectos biológicos, psíquicos e sociais/ambientais. Acrescentar técnicas como hipnose, *biofeedback* e relaxamento pode reduzir boa parte dos componentes fisiológicos associados à dor. Modificar especificamente alguns modos de enfrentamento inadequados (p. ex., passividade, catastrofização etc.) deve ser um dos principais objetivos das intervenções psicoterápicas.³²

De modo geral, a terapia cognitivo-comportamental (TCC) (incluindo técnicas de relaxamento, *mindfulness* e terapia de aceitação e compromisso) é a modalidade psicoterápica com melhores resultados em pacientes com DC sem TP concomitante.³³

Tamanho de efeito (TE) é a magnitude de uma intervenção em relação ao controle (p. ex., TE = 1 significa redução da intensidade da dor de 1 desvio-padrão). O TE médio da TCC em DC é considerado moderado (0,5), em comparação a outras aplicações de TCC em SM. O TE de intervenções cognitivas é maior que o de intervenções comportamentais.³⁴ Análises de custo-efetividade em TCC para DC ainda são escassas, mas mostram-se favoráveis à intervenção. Efeitos positivos de até cinco anos após o tratamento com TCC são perceptíveis.³⁵

Outras modalidades psicoterapêuticas também podem ser oferecidas no tratamento de pacientes com DC, dependendo das circunstâncias, porém com limitadas evidências de efetividade para esse contexto específico (DC): psicoterapia de orientação analítica, psicodrama, psicoterapia interpessoal e psicoterapia de casal/de família (sistêmica).

As psicoterapias são efetivas tanto no tratamento específico dos TPs quanto no tratamento da DC. Quando há comorbidade DC-TP, o emprego de psicoterapia, em algum momento da evolução do caso, será crucial. Nessas situações, o indicado é que seja empregada alguma modalidade de psicoterapia que possa, simultaneamente, de modo efetivo, tratar a condição de dor e o(s) TP(s). Atualmente, a TCC cumpre essas exigências para boa parte dos TPs comórbidos.

Uma considerável parcela de pacientes com DC apresenta resistência à psicoterapia, por diferentes motivos. Muitos deles estão exaustos da peregrinação por diferentes profissionais (*doctor shopping*), com respostas terapêuticas parciais e, ocasionalmente, frustrantes. Experiências anteriores com profissionais que pretensamente aplicaram técnicas psicoterápicas (em geral, de modo desarticulado e não planejado, potencializado pelo despreparo do psicoterapeuta) também podem se tornar um obstáculo ou até se converter em iatrogenia.

• Técnicas de neuromodulação

Não somente quando o emprego de terapêuticas medicamentosas não é totalmente efetivo (por não apresentar eficácia suficiente nem/ou por efeitos colaterais limitantes), intervenções com técnicas de neuroestimulação são úteis tanto no tratamento de TP quanto no tratamento da DC.³⁶

A neuroestimulação utiliza técnicas específicas de acordo com a estrutura a ser estimulada (p. ex., medula espinhal, núcleos cerebrais profundos ou região cortical), incluindo estimulação magnética transcraniana (TMS), estimulação cerebral profunda (DBS), estimulação do nervo vago (VNS) e estimulação transcraniana por corrente direta (tDCS). O psiquiatra, desde que tenha capacitação específica, está habilitado a aplicar técnicas de neuromodulação não invasivas (tDCS e TMS), as quais modificam a função das estruturas que constituem a neuromatrix da dor.

Em psiquiatria, esses tratamentos demonstraram efetividade em transtornos depressivos (incluindo período gestacional), transtorno obsessivo-compulsivo, esquizofrenia, transtorno bipolar, transtorno de estresse pós-traumático e autismo.³⁷ Já no tratamento da dor, as evidências são positivas em dor central, fibromialgia, enxaqueca aguda com aura e dor complexa regional. Há grupos de pesquisa na utilização dessas técnicas no tratamento concomitante de depressão unipolar e DC.

Considerações finais

Ser atendido por um profissional de SM no contexto de dor não significa que a equipe de saúde não acredite que a dor do paciente não seja real. Ao contrário, tal fato demonstra a atenção que a equipe dedica aos aspectos motivacionais, cognitivos, emocionais e comportamentais associados à situação de dor.

DC e TPs são comuns, sendo a comorbidade bastante frequente. Tratar DC de modo sintomático, sem atentar aos TPs comórbidos, é inadequado e insuficiente para o manejo minimamente efetivo desses pacientes, por negligenciar o sofrimento do paciente e o impacto negativo da comorbidade psiquiátrica na reabilitação da DC, assim como os aumentos de custo econômico e de carga das doenças.

O manejo competente da comorbidade DC-TP exige tempo, dedicação e comprometimento com o paciente, além de uma sólida relação médico-paciente. Cada vez mais, assim como nas condições psiquiátricas, síndromes dolorosas crônicas demandam terapêutica multidisciplinar (Quadros 1 a 3).

Quadro 1. Aspectos essenciais da avaliação psíquica do paciente com DC

- Identificar como os fatores psíquicos (pensamentos, emoções/sentimentos e comportamentos) e não psíquicos relacionam-se com a dor
- Avaliar o impacto da dor no dia a dia do indivíduo (aspectos individual, social, familiar, laboral, interpessoal, capacidade de intimidade, sexualidade etc.)
- Investigar como o paciente comunica seu estado de dor às outras pessoas
- Investigar como o comportamento de dor do paciente influencia o comportamento das outras pessoas
- Investigar como os demais familiares lidam com a situação de DC do paciente
- Investigar como o paciente costuma(va) se posicionar perante situações estressantes (estilo de enfrentamento, passivo x proativo etc.)
- Investigar traumas físicos e psíquicos (incluindo abuso sexual) anteriores e/ou concomitantes
- Examinar experiências anteriores de dor (enfrentamentos, desfechos etc.), incluindo história familiar de envolvimento com dor e expectativas
- Examinar evolução, aderência e respostas anteriores a tratamentos para dor, assim como relacionamento com equipe(s) assistencial(is)/relação médico-paciente
- Investigar modo de uso/interação com medicações analgésicas
- Investigar, de modo estruturado, a presença, a intensidade e o impacto de transtornos psiquiátricos anteriores e/ou concomitantes

Quadro 2. Motivos de encaminhamento de pacientes com DC não oncológica ao médico psiquiatra e/ou ao psicólogo

- Incapacidade pela dor é desproporcional à lesão
- Habilidades de enfrentamento precárias (incluindo baixa capacidade em lidar com estresse e limitação cognitiva)
- História de não adesão aos tratamentos para dor
- História de não adesão e/ou abuso farmacológico
- Uso prolongado ou inadequado de opioides
- História de abuso físico/sexual
- Sintomas psicóticos
- Comportamento suicida
- Comorbidade com transtorno(s) psiquiátrico(s) de intensidade moderada a grave
- História de psicose prévia/atual
- História de internação psiquiátrica prévia/atual
- História de comportamento suicida prévio/atual
- Avaliação para realização de procedimento invasivo

Quadro 3. Precauções universais para prevenir dependência e abuso de opioides

1. Esteja ciente de que todas as alternativas terapêuticas para dor estejam otimizadas
2. Esteja ciente de que TPs comórbidos à dor estejam diagnosticados e em tratamento
3. Avalie o risco de transtornos de uso de substâncias (lícitas e ilícitas)
4. O uso de opioides deve ser adjuntivo (complementar) a outras medicações e a outras modalidades terapêuticas em dor
5. Estabeleça limites e objetivos claros no tratamento, revise-os periodicamente e, se não forem alcançados, suspenda a medicação
6. Utilize medicações com meia-vida prolongada e de longa ação
7. Monitore detalhadamente o uso de opioides do paciente
8. Centralize a prescrição do opioide em um único médico
9. Solicite a presença de familiares periodicamente
10. Mantenha uma boa documentação da evolução e das condutas empregadas no caso

Referências bibliográficas

1. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, et al. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull.* 2007;133(4):581-624.
2. International Association for the Study of Pain (IASP). Recommendations for pain treatment services 2009. Disponível em: <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1381>. Acesso em: 7 maio 2023.
3. Cheatle MD. Biopsychosocial approach to assessing and managing patients with chronic pain. *Med Clin North Am.* 2016;100(1):43-53.
4. Bondesson E, Pardo FL, Stigmar K, et al. Comorbidity between pain and mental illness - Evidence of a bidirectional relationship. *Eur J Pain.* 2018;22(7):1304-11.

5. Marchand S, Saravane D, Gaumond I (eds.). *Mental health and pain: somatic and psychiatric components of pain in mental health*. 1. ed. Paris: Springer, 2014.
6. Hooten WM. Chronic pain and mental health disorders: shared neural mechanisms, epidemiology, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(7):955-70.
7. Conrad R, Schilling G, Bausch C, et al. Temperament and character personality profiles and personality disorders in chronic pain patients. *Pain*. 2007;133(1-3):197-209.
8. Bond MR. Psychiatric disorders and pain. In: McMahon SB, Koltzenburg M (editors). *Wall and Melzack's textbook of pain*. 5. ed. Filadélfia: Elsevier Churchill Livingstone, 2006. p. 259-66.
9. Dersh J, Gatchel RJ, Mayer T, et al. Prevalence of psychiatric disorders in patients with chronic disabling occupational spinal disorders. *Spine*. 2006;31(10):1156-62.
10. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287-333.
11. Leo RJ. *Clinical manual of pain management in psychiatry*. 1. ed. Washington, D. C.: American Psychiatric, 2007.
12. Fashler SR, Cooper LK, Oosenbrug ED, et al. Systematic review of multidisciplinary chronic pain treatment facilities. *Pain Res Manag*. 2016; 2016:5960987.
13. Thorn BE. *Cognitive therapy for chronic pain: a step-by-step guide*. 1. ed. Nova York: Guilford Press, 2004.
14. Flaten M, al'Absi M. (ed). *Neuroscience of pain, stress, and emotion: psychological and clinical implications*. 1. ed. Amsterdã: Academic Press, 2016.
15. Bras M, Dordević V, Gregurek R, et al. Neurobiological and clinical relationship between psychiatric disorders and chronic pain. *Psychiatr Danub*. 2010;22(2):221-6.
16. Goesling J, Clauw DJ, Hassett AL. Pain and depression: an integrative review of neurobiological and psychological factors. *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15(12):421.
17. Pickering G, Gibson S (ed.). *Pain, emotion and cognition: a complex nexus*. 1. ed. Nova York: Springer, 2015.
18. Bandelow B. Generalized anxiety disorder and pain. *Mod Trends Pharmacopsychiatry*. 2015;30:153-65.
19. Garland EL, Froeliger B, Zeidan F, et al. The downward spiral of chronic pain, prescription opioid misuse, and addiction: cognitive, affective, and neuropsychopharmacologic pathways. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(10 Pt 2):597-607.
20. Henriques AA. Dor e transtornos de uso de substâncias. In: Posso IP, Grossman E, Fonseca RB, et al. *Tratado de dor – Publicação da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor*. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2017.
21. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain*. 2013;14(12):1539-52.
22. Fishbain DA, Bruns D, Disorbio JM, et al. Risk for five forms of suicidality in acute pain patients and chronic pain patients vs. pain-free community controls. *Pain Medicine*. 2009;10(6):1095-105.
23. Edwards RR, Smith MT, Kudel I, et al. Pain-related catastrophizing as a risk factor for suicidal ideation in chronic pain. *Pain*. 2006;126(1-3):272-9.
24. Monsalve V, Andres JA, Valia JC. Application of a psychological decision algorithm for the selection of patients susceptible to implantation of neuromodulation systems for the treatment of chronic pain. A proposal. *Neuromodulation*. 2000;3(4):191-200.
25. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). *Assessment and management of chronic pain*. Bloomington: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2008.
26. Sullivan MD, Edlund MJ, Steffick D, et al. Regular use of prescribed opioids: association with common psychiatry disorders. *Pain*. 2005;119(1-3):95-105.
27. Ebert MH, Kerns RD (eds). *Behavioral and psychopharmacologic pain management*. 1. ed. Nova York: Cambridge University, 2010.
28. Isolan L, Henriques AA, Silva CTB, et al. Psicofármacos em doenças e problemas físicos. In: Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L (ed.). *Psicofármacos: consulta rápida*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.
29. Stannard C, Kalso E, Ballantyne J (ed.). *Evidence-based chronic pain management*. West Sussex: Wiley-Blackwell, 2010.
30. Turk DC. A cognitive-behavioral perspective on treatment of chronic pain patients. In: Turk DC, Gatchel RJ. *Psychological approaches to pain management: a practitioner's handbook*. 2. ed. Nova York: Guilford Press, 2002. p.138-58.
31. Turk DC, Flor H. The cognitive-behavioral approach to pain management. In: McMahon SB, Koltzenburg M. *Wall and Melzack's textbook of pain*. 5. ed. Filadélfia: Elsevier/Churchill Livingstone, 2006.
32. Tunks ER, Crook J, Weir R. Epidemiology of chronic pain with psychological comorbidity: prevalence, risk, course, and prognosis. *Can J Psychiatry*. 2008; 53(4):224-34.
33. Williams AC, Eccleston C, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD007407.
34. Butler AC, Chapman JE, Forman EM, et al. The empirical status of cognitive-behavior therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev*. 2006;26(1):17-31.
35. Linton SJ, Nordin E. A 5-year follow-up evaluation of the health and economic consequences of an early cognitive behavioral intervention for back pain: a randomized, controlled trial. *Spine*. 2006;31(8):853-8.
36. Battaglia AA (ed.). *An introduction to pain and its relation to nervous system disorders*. 1. ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2016.
37. Kekic M, Boysen E, Campbell IC, et al. A systematic review of the clinical efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in psychiatric disorders. *J Psychiatr Res*. 2016;74:70-86.

Capítulo 11

Tratamento da dor em pacientes especiais: idosos, nefropatas e hepatopatas

Amelie Gabrielle Vieira Falconi

Dor é um dos sintomas mais comuns e angustiantes em pacientes portadores de doenças crônicas. A prevalência de dor tem se associado à qualidade de vida relacionada à saúde substancialmente prejudicada e a mais sofrimento psicossocial, insônia e sintomas depressivos.¹

Na população adulta em geral, as opções de tratamento para dor crônica se enquadram em seis categorias principais: farmacológica, reabilitação, terapias comportamentais, procedimentos minimamente invasivos, neuromodulação e abordagens cirúrgicas. Os resultados ideais para os pacientes geralmente resultam de várias abordagens utilizadas em conjunto e coordenadas por uma equipe multidisciplinar que inclui especialistas em dor. A medicação não é o único foco do tratamento, mas é utilizada com outras modalidades para atingir os objetivos do tratamento.

Populações especiais, como pacientes idosos ou portadores de nefropatias e hepatopatias, necessitam de uma abordagem farmacológica integrada com sua condição de saúde atual para que o tratamento da dor não cause nem agrave nenhuma patologia.¹

A disponibilidade clínica da maioria dos analgésicos é alterada de acordo com a fisiologia peculiar da população idosa ou o comprometimento da função renal ou hepática: isso não ocorre simplesmente por causa de variações na depuração do medicamento original, mas também pela produção e pelo acúmulo potencial de metabólitos tóxicos ou terapeuticamente ativos.²

Pacientes idosos

Para a Organização Mundial da Saúde, é considerado idoso todo indivíduo com 60 anos ou mais. Essa faixa etária vem aumentando e, conseqüentemente, o número de pacientes com fragilidade e dores crônicas. Até 50% dos idosos que

vivem na comunidade relatam que a dor interfere em suas atividades cotidianas e pelo menos metade dos residentes dos asilos relata dor diariamente.

A dor crônica é uma das condições de saúde mais comuns entre idosos e associa-se com redução na mobilidade, depressão e ansiedade e pode perturbar relações familiares e sociais. Comorbidades médicas, sociais e psicológicas, assim como fatores ambientais, podem contribuir para a dor e/ou impactar a resposta ao tratamento.^{3,4}

A dor em idosos deve ser bem avaliada e tratada, visto que é um fator de risco para a homeostenose, que é o declínio progressivo e gradual das reservas fisiológicas que ocorre com o envelhecimento. A dor crônica em idosos se associa a função física prejudicada, quedas, diminuição do apetite, dificuldade na mobilidade, distúrbios do sono, depressão, ansiedade, agitação e delírio, além de reduções gradativas na função cognitiva.

Entre os idosos institucionalizados, transtornos de saúde mental (demência, doenças mentais em geral, transtornos depressivos, transtornos de estresse pós-traumático e transtornos por uso de substâncias) também podem influenciar a gravidade da dor, a frequência e o tratamento.³

Em pacientes idosos, também se devem avaliar os parâmetros afetados pela dor, revelando a gravidade de seu impacto. Intensidade, frequência, restrições nas atividades cotidianas, limitações na prática de atividades físicas e interferência no sono, energia, humor e apetite são alguns parâmetros que devem ser analisados em pacientes idosos.³

Função cognitiva, mobilidade e equilíbrio devem ser cuidadosamente avaliados nessa faixa etária, em razão do potencial impacto da dor e de alguns analgésicos, como fatores de risco para quedas.³

Um princípio básico na abordagem de pacientes idosos com dor crônica é que essa patologia pode torná-los vulneráveis a outros estressores que podem ser alvos do tratamento em vez da própria patologia. Por exemplo, paciente com dor lombar em que o alvo importante do tratamento pode ser depressão coexistente.^{3,4}

Condições comuns e mal diagnosticadas que causam dor crônica na população idosa incluem síndrome miofascial, dor lombar crônica, estenose de canal lombar e fibromialgia.³

O principal objetivo no tratamento da dor crônica em idosos é maximizar a função e a qualidade de vida, reduzindo efeitos adversos que podem estar associados à dor e ao tratamento. Pacientes idosos precisam compreender três princípios gerais sobre o tratamento da dor: a dor crônica é multifatorial, exigindo uma abordagem ampla e tratamentos farmacológico e não farmacológico; a dor crônica é tratável, porém nem sempre curável; por último, apesar de a dor não ser eliminada, pode ocorrer melhora substancial na funcionalidade do paciente.^{3,5}

Abordagens não farmacológicas para o manejo da dor crônica costumam ser benéficas, no lugar ou de maneira simultânea aos tratamentos farmacológicos. Terapias não farmacológicas abrangem uma ampla gama de tratamentos que podem ser agrupados em intervenções físicas (incluindo fisioterapia, acupuntura, quiropraxia, massagens, entre outras) e intervenções psicoeducacionais (como terapia cognitivo-comportamental (TCC), meditação e educação do paciente). Muitas dessas terapias são de baixo custo, com efeitos colaterais mínimos e podem diminuir a dose, portanto o risco de quaisquer medicamentos necessários.³

Pacientes cuja dor causa prejuízo funcional ou diminuição da qualidade de vida, apesar dos tratamentos não farmacológicos, podem necessitar de terapia farmacológica. Vias de administração, medicamentos e doses devem ser selecionados de acordo com menor probabilidade de causar toxicidade, efeitos colaterais ou interações com outros medicamentos, visto que esses pacientes são polimedicados.^{5,6}

A escolha de um agente terapêutico inicial apropriado depende de uma avaliação precisa da causa da dor e do tipo de síndrome dolorosa crônica. Em particular, a dor neuropática deve ser diferenciada da dor nociceptiva.³

Na maioria dos casos, medicamentos não opioides são preferidos aos opioides para dores não oncológicas, em razão dos efeitos colaterais em pacientes mais velhos. Analgésicos devem ser iniciados com a menor dose eficaz e titulados para obter controle da dor com o mínimo de efeitos adversos, o que requer reavaliação frequente dos pacientes para alívio da dor e efeitos colaterais conforme as doses são ajustadas.^{3,4}

O uso localizado de medicamentos (por exemplo, injeções nas articulações, injeções no ponto-gatilho) pode ser preferível a medicamentos sistêmicos (por exemplo, analgésicos orais) quando aplicável, para diminuir a toxicidade e os efeitos colaterais em adultos mais velhos, isso está em contraste com adultos mais jovens, nos quais a medicação sistêmica às vezes é preferida como alternativa menos invasiva.³

A dipirona apresenta efeito analgésico pronunciado, além de antipirético, mas nenhuma ação anti-inflamatória. Em geral, apresenta tolerabilidade boa. O conhecimento das interações medicamentosas é limitado à redução do nível plasmático de ciclosporina e a efeito reduzido dos diuréticos. Interação farmacodinâmica potencialmente relevante na população idosa seria o uso concomitante com ácido acetilsalicílico, que teria efeito inibidor na agregação quase eliminado.

Atualmente, não está claro se esse efeito apresenta relevância clínica. Dipirona será recomendada para tratamento de dor crônica na população idosa se paracetamol não apresentar alívio suficiente da dor.^{5,6}

Paracetamol é um analgésico amplamente pesquisado no tratamento da dor crônica leve em idosos, em razão de mais segurança em comparação com outros analgésicos, particularmente anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). No entanto, paracetamol carece de propriedades anti-inflamatórias significativas, tornando-o eficaz para dor inflamatória crônica do que AINEs. Pacientes devem ser instruídos sobre a dose máxima segura pela potencial toxicidade hepática.

Paracetamol é incluído como um componente de muitos medicamentos combinados de venda livre e os pacientes podem não estar cientes de que estão tomando paracetamol quando usam tais produtos.

Assim, a dosagem total de paracetamol de todas as fontes precisa ser determinada, com uma solicitação específica para que os pacientes tragam todos os medicamentos, incluindo produtos sem prescrição que ingerem. Uma dose máxima de paracetamol inferior a 3 g, em 24 horas, é uma abordagem prudente, ou inferior a 2 g/dia, em pacientes frágeis, aqueles com mais de 80 anos de idade e aqueles que usam álcool regularmente. A diretriz da American Geriatric Society sobre o manejo da dor crônica considera aceitáveis < 4 g em 24 horas de todas as fontes.^{3,5,6}

Em geral, AINEs devem ser usados apenas brevemente (por exemplo, uma a duas semanas), durante episódios de aumento da dor nociceptiva. Quando AINEs são necessários em adultos mais velhos, doses baixas devem ser usadas e a escolha do medicamento deve ser adaptada aos fatores de risco do paciente para doenças gastrointestinais e cardiovasculares.

Naproxeno é uma escolha razoável em pacientes com risco de doença cardiovascular. Pacientes com risco de toxicidade gastrointestinal devem ter um agente gastroprotetor prescrito e podem apresentar menos risco com o uso de um salicilato não acetilado ou inibidor da ciclo-oxigenase 2 (COX-2).³

Em geral, embora na população as doses de balcão de alguns AINEs (por exemplo, 220 mg de naproxeno sódico) tenham um bom perfil de segurança, riscos de efeitos adversos são significativamente maiores em adultos mais velhos, especialmente naqueles com doenças crônicas, doença renal, gastropatia e doença cardiovascular ou naqueles que podem estar depletados por via intravascular (por exemplo, insuficiência cardíaca).

Sangramento gastrointestinal e úlcera péptica ocorrem em aproximadamente 1% dos pacientes tratados por três a seis meses e em 2% a 4% daqueles tratados por um ano; o uso de um inibidor da bomba de prótons reduz, mas não elimina o risco, enquanto o uso de corticosteroides, anticoagulantes ou antiplaquetários sistêmicos eleva o risco.³

Os inibidores seletivos da COX-2 apresentam menos risco de efeitos colaterais gastrointestinais, mas os riscos cardiovasculares são maiores. Em uma metanáli-

se de 2014 de 280 ensaios de AINEs *versus* placebo e 474 ensaios comparando AINEs, o risco de eventos coronários e vasculares aumentou por inibidores da COX-2, diclofenaco em altas doses e possivelmente ibuprofeno, mas o naproxeno não elevou o risco.

Estudos demonstraram que AINEs seletivos e não seletivos aumentam o risco de insuficiência cardíaca e exacerbam os sintomas desse tipo de insuficiência.^{3,4}

O SoluMatrix® diclofenaco foi aprovado nos Estados Unidos em 2013. Ao contrário de outros medicamentos diclofenaco que contêm sais de sódio, potássio ou epolamina de diclofenaco, o ingrediente ativo de SoluMatrix® diclofenaco é a molécula de diclofenaco em sua forma neutra, não ionizada (ácido carboxílico livre). SoluMatrix® Fine Particle Technology™ é um processo patenteado que produz partículas de medicamentos com 200 a 800 nm de diâmetro sem alterar as propriedades químicas do ingrediente terapêutico ativo. O processo de moagem a seco aumenta a área de superfície das partículas do fármaco em relação à massa, resultando em propriedades de dissolução melhoradas em comparação com comprimidos de liberação imediata de diclofenaco de potássio, promovendo rápida absorção.

As cápsulas de diclofenaco (Bexai®) foram desenvolvidas para produzir eficácia em doses reduzidas, alinhadas com as recomendações das autoridades de saúde, incluindo a *Food and Drug Administration* e a Agência Europeia de Medicamentos, de que AINEs devem ser prescritos na menor dose eficaz, por menos tempo possível.

As doses de SoluMatrix® diclofenaco 18 e 35 mg contêm 20% menos ingrediente ativo em uma base molar do que comprimidos de liberação imediata de 25 e 50 mg de diclofenaco potássico, respectivamente. Sob condições de jejum, uma dose única de SoluMatrix® diclofenaco 35 mg atingiu exposição sistêmica global 23% menor e C_{máx} mais baixa, mas t_{máx} semelhante em comparação com os comprimidos de liberação imediata de diclofenaco de potássio 50 mg.

Em doses baixas, a eficácia analgésica de Bexais® foi investigada em dois estudos de fase III. Entre pacientes com dor após exostectomia, SoluMatrix® diclofenaco 18 ou 35 mg, administrado três vezes ao dia, proporcionou alívio rápido e significativamente maior da dor em 48 h do que placebo.

Em pacientes com osteoartrite do quadril ou joelho, tratamento com SoluMatrix® diclofenaco 35 mg, administrado três vezes ao dia, durante 12 semanas, reduziu significativamente medidas de dor (em repouso ou associado a atividades habituais) e melhorou índices compostos de dor, função e rigidez em comparação com placebo. Com base na dose diária cumulativa de 18 mg, três vezes ao dia, SoluMatrix® diclofenaco representa a opção de diclofenaco de dose mais baixa para o tratamento sistêmico da dor aguda.

AINEs também estão associados à toxicidade renal, que ocorre em 5% dos pacientes que utilizam esses agentes. A população idosa apresenta mais risco de toxicidade renal do que pacientes jovens. Tanto inibidores não seletivos quanto seletivos da COX-2 demonstraram causar disfunção renal, sendo recomendado evitar AINEs em pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 mL/min.⁴

Antidepressivos usados no tratamento da dor neuropática crônica incluem antidepressivos tricíclicos (ADTs), inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina (ISRNs), todos com efeitos colaterais aumentados em adultos mais velhos. A escolha para pacientes específicos pode ser baseada no perfil de efeitos colaterais de cada fármaco.³

ADTs são altamente anticolinérgicos, levando a sedação, disfunção cognitiva e hipotensão ortostática. Efeitos anticolinérgicos são mais proeminentes nos mais antigos (por exemplo, amitriptilina), com prevalência mais baixa em aminas secundárias (por exemplo, nortriptilina, desipramina). Interações medicamentosas também são uma preocupação quando os pacientes estão tomando medicamentos que afetam o metabolismo hepático, são ativos no sistema nervoso central ou têm efeitos serotoninérgicos, noradrenérgicos ou anticolinérgicos.

Deve-se ter extremo cuidado com adultos mais velhos com distúrbio convulsivo ou que ingerem medicamentos que podem reduzir o limiar convulsivo (ou seja, tramadol), com aqueles com doença cardiovascular, glaucoma de ângulo estreito não controlado, doença hepática ou com risco aumentado de quedas.^{3,4}

Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRNs) podem ser usados no tratamento da dor neuropática crônica e tendem a ter menos efeitos adversos cardiovasculares e anticolinérgicos do que ADTs. No entanto, ISRSs podem estar associados a mais risco de queda do que ADTs em adultos mais velhos. Além disso, essa classe mostrou eficácia limitada no tratamento da dor, sugerindo que aumentos sinápticos de noradrenalina são necessários para os efeitos analgésicos em comparação aos efeitos depressivos.^{3,4}

Anticonvulsivantes da classe dos gabapentinóides, pregabalina e gabapentina, apresentam melhor perfil de segurança em adultos mais velhos do que outros anticonvulsivantes usados para dor crônica. São eficazes no tratamento da dor neuropática. Os efeitos colaterais mais comuns incluem tontura, sonolência, fadiga e alterações de peso.

Carbamazepina e oxcarbazepina devem ser evitadas pelos riscos de hiponatremia e síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético, da qual adultos mais velhos apresentam mais risco. Para a neuralgia do trigêmeo, carbamazepina (ou possivelmente oxcarbazepina) é o tratamento de escolha. O uso da menor dose eficaz pode diminuir a incidência de efeitos colaterais.^{3,4}

O sistema de Notificação de Eventos Adversos de Administração indica que anticonvulsivantes podem ter efeitos aditivos na depressão respiratória, quando utilizados com outros medicamentos depressores do sistema nervoso central, incluindo opioides.⁴

Relaxantes musculares, como baclofeno e ciclobenzaprina, podem não ser tolerados por adultos mais velhos, em razão dos efeitos colaterais. São frequentemente usados no tratamento da dor aguda, mas estão associados a efeitos deletérios, sendo mais proeminentes nessa faixa etária, incluindo sedação, tontura, efeitos anticolinérgicos e fraqueza. Devem ser evitados por indivíduos com 65 anos ou mais.^{3,4}

Em idosos cuidadosamente selecionados e monitorizados, opioides podem fornecer alívio eficaz da dor como parte do controle da dor multimodal. É importante ressaltar que existem alterações farmacocinéticas relevantes para a prescrição de opioides em idosos, com variabilidade significativa entre os pacientes. Em parte, isso se deve a alterações na proporção entre massa magra e gordura, como também em relação à depuração de metabólitos renais.

Estudos demonstraram que pacientes mais velhos apresentam mais alívio da dor com opioides por um período mais longo, em comparação com adultos jovens recebendo a mesma dose. Os efeitos colaterais centrais dos opioides, que incluem sonolência e tontura, podem estar associados a aumento de incidência de quedas e fraturas, portanto é recomendado que a titulação da dose seja feita lentamente e com cautela em adultos mais velhos.⁴

Muitos adultos mais velhos relutam em usar opioides por causa de preocupações com o vício. A educação sobre a diferença entre dependência, tolerância e vício pode ajudar os pacientes a aceitar opioides quando são indicados. Pela falta de evidências de alta qualidade, a prevalência do transtorno do uso de opioides em idosos é desconhecida.

A escolha e a dose do opioide específico dependem da via de administração desejada (por exemplo, oral *versus* transdérmica), tempo de início, duração da ação, interações com outros medicamentos, condições médicas coexistentes e sensibilidade aos efeitos colaterais. Em geral, escolhas razoáveis em idosos incluem morfina, oxicodona, fentanila e buprenorfina.^{3,4}

A maioria dos pacientes idosos com dor crônica utilizará medicamentos orais. Pacientes com dificuldade de engolir podem se beneficiar de medicamentos disponíveis na forma de adesivo transdérmico (por exemplo, fentanila, buprenorfina), sendo uma boa alternativa para aqueles com dificuldade de engolir, embora a absorção do adesivo possa ser comprometida em pacientes com tecido subcutâneo diminuído, um problema potencial em idosos frágeis. Como com todos os opioides de ação prolongada, deve-se evitar adesivo em pacientes virgens de opioide.³

Pacientes com dor diária frequente ou contínua se beneficiam de medicação de ação prolongada usada em um determinado horário, em vez de conforme a necessidade, o que aumenta os intervalos entre as doses e permite que os níveis do fármaco terapêutico em estado estacionário sejam mantidos. Isso também é útil para aqueles com dificuldade em administrar um esquema de dosagem frequente (por exemplo, disfunção cognitiva, comprometimento da memória, cuidador não confiável).

Isso pode ser obtido com o uso de medicamentos com meia-vida longa ou formulações orais de liberação controlada (por exemplo, morfina, oxicodona), ou usando um adesivo (por exemplo, fentanila, buprenorfina). Pacientes que ingerem opioides de ação prolongada podem apresentar episódios de dor irruptiva, para os quais medicamentos de ação mais curta e liberação imediata (por exemplo, morfina, oxicodona) devem estar disponíveis.³

Pacientes com disfunção renal devem diminuir a dose de opioides depurados por rins (por exemplo, hidromorfona, morfina, oxicodona) ou medicamentos não depurados por rins (por exemplo, buprenorfina, fentanila) podem ser usados.³

As doses de medicamentos opioides devem ser reduzidas em adultos mais velhos e tituladas lentamente para o efeito, com monitoramento de perto para efeitos colaterais. Sugere-se diminuir a dose inicial em 25% para um paciente de 60 anos (em 50% para um de 80 anos) da dose inicial que um de 40 anos normalmente receberia, mas nos mesmos intervalos. Em geral, adultos mais velhos têm sensibilidade farmacodinâmica aumentada aos opioides, mas a grande variabilidade dose-resposta interindividual torna a dosagem problemática. Um estudo longitudinal de residentes de enfermagem descobriu que o uso de opioides de ação prolongada melhorou o *status* funcional e o envolvimento social em comparação a opioides de ação curta.^{3,4}

A codeína é um analgésico fraco metabolizado em morfina. Está associada a mais náuseas e constipação do que outros opioides e diferenças genéticas tornam-na ineficaz em muitos pacientes, particularmente aqueles de ascendências asiática e africana. Como alternativa, uma dose baixa de um opioide mais potente, como a morfina, pode ser mais bem tolerada.^{3,6}

Tramadol é um IRSN que produz um metabólito ODT (O-desmetiltramadol), que é um opioide fraco. O ODT tem uma farmacocinética imprevisível e vários efeitos adversos graves em potencial, como convulsões, síndrome da serotonina, hipoglicemia e dependência/vício. Reduz o limiar convulsivo e deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de convulsões e em uso de fármacos serotoninérgicos. Há poucos estudos sobre o uso de tramadol na população idosa, embora um deles tenha mostrado que sua farmacocinética é minimamente afetada pela idade, desde que as funções renal e hepática sejam mantidas.^{3,4}

A morfina não apresenta alterações consistentes na farmacocinética relacionadas à idade, mas, pelo aumento da sensibilidade, as doses iniciais devem ser reduzidas. Metabólitos ativos são eliminados por via renal, portanto se deve evitar morfina em pacientes com insuficiência renal (TFG < 30 mL/min).

A oxicodona é uma boa escolha em adultos mais velhos em razão de meia-vida curta, nenhum metabólito tóxico e disponibilidade nas formas de ações curta e longa. Nenhum estudo foi realizado especificamente em pessoas idosas. Em pacientes com mais de 65 anos, estima-se que oxicodona oral se associou a sete vezes mais constipação do que fentanila transdérmica.³

A buprenorfina é um agonista do receptor opioide μ parcial de alta afinidade que pode ser usado com segurança em pacientes com insuficiência renal, sendo vantajoso a pacientes idosos. Tem um limite máximo para depressão respiratória, mas não para analgesia em uma faixa de dose de 0,05 a 0,6 mg de buprenorfina, via intravenosa, em adultos saudáveis. A incidência de náuseas, vômitos e constipação é menor do que com morfina.^{3,4}

Fentanila pode ser usada em pacientes com disfunções renal e hepática leve a moderada. É um medicamento de ação curta (apropriado para dor irruptiva), mas também está disponível como adesivo transdérmico. A metadona atua no receptor opioide μ , bem como no receptor N-metil-D-aspartato. Por suas complicações e variáveis farmacocinética e farmacodinâmica, metadona deve ser restrita a médicos que estejam familiarizados com sua administração.^{3,7}

Adultos mais velhos têm sensibilidade farmacodinâmica aumentada a todos os efeitos da medicação opioide, portanto efeitos adversos podem ocorrer em doses mais baixas do que em indivíduos mais jovens. Reações adversas envolvem os sistemas gastrointestinal, nervoso central, respiratório e imunológico.^{3,7}

Terapia com opioides pode causar sonolência ou turvação mental, que geralmente diminui em um período de dias ou semanas, mas pode ser crônica em alguns pacientes. A neurotoxicidade opioide pode ser dividida em três grupos: o primeiro grupo reduz o nível de consciência (por exemplo, sedação, sonolência); o segundo grupo afeta o processo de pensamento e a capacidade de reagir (por exemplo, deficiência cognitiva, deficiência psicomotora, delírio, alucinações, sonhos e pesadelos); o terceiro grupo apresenta efeitos tóxicos diretos sobre os neurônios (por exemplo, mioclonia, hiperalgesia e tolerância).

Há evidências de que a função cognitiva não é afetada por buprenorfina transdérmica em baixa dose nem oxicodona oral em pacientes idosos hospitalizados e tem efeito positivo significativo na qualidade de vida.³

A constipação é o efeito colateral mais comum da terapia com opioides em adultos mais velhos, com frequência mediana de ocorrência de 30% em uma revisão sistemática do uso de opioides para dor crônica não oncológica em adultos

mais velhos (faixa etária média de 60 a 73 anos). Ao contrário de outros efeitos colaterais, os pacientes não se aclimatam à constipação induzida por opioides.

A constipação pode ocorrer com qualquer dose e duração de uso, portanto é prudente começar a terapia laxante profilática quando o tratamento com opioides é iniciado. Buprenorfina e fentanila transdérmica podem ser menos obstipantes do que outros opioides. Naloxegol, uma forma peguillada de naloxona, foi aprovado nos Estados Unidos, em setembro de 2014, para o tratamento da constipação induzida por opioides em pacientes com dor não oncológica e não reverte o efeito analgésico dos opioides.^{3,7}

O uso de opioides, particularmente em combinação com outros medicamentos ativos para o sistema nervoso central, leva à desregulação do equilíbrio e aumenta o risco de queda. É fundamental que o adulto mais velho seja educado sobre o risco de quedas antes que opioides sejam prescritos e o equilíbrio e a mobilidade sejam avaliados no início do estudo. Se houver evidência de comprometimento do equilíbrio, opioides deverão ser prescritos apenas se a necessidade for urgente e o paciente for encaminhado para fisioterapia e/ou receber ajuda de mobilidade antes de começar a tomar a medicação. Como a própria dor coloca o idoso em risco de quedas, o profissional de saúde também deve considerar cuidadosamente o risco de tratamento abaixo do ideal para a dor.^{3,7}

A resposta ventilatória normal do sistema nervoso central à hipercapnia e à hipoxemia diminui com a idade e pode levar a efeito depressor respiratório exagerado dos opioides. No entanto, a depressão respiratória é rara, com baixas doses iniciais e titulação de dose apropriada. A tolerância aos efeitos depressores respiratórios dos opioides se desenvolve rapidamente.³

Opioides também podem estar associados a distúrbios respiratórios do sono e apneia do sono. O processo de envelhecimento está relacionado à deterioração da arquitetura do sono, devendo os pacientes ser monitorados quanto a sinais de problemas adicionais de sono (por exemplo, sonolência diurna) após o início ou aumento da dose de opioides.³

Pacientes portadores de hepatopatias

O manejo da dor em pacientes portadores de hepatopatias é um desafio clínico para os profissionais de saúde e poucos estudos prospectivos oferecem uma abordagem baseada em evidências. Em pacientes com doença hepática em estágio terminal, eventos adversos dos analgésicos são frequentes, potencialmente fatais e frequentemente evitáveis. Complicações graves da analgesia nesses pacientes incluem encefalopatia hepática, síndrome hepatorrenal e sangramento gastrointestinal, que podem resultar em morbidade substancial e até morte. Em geral, acetaminofeno em dosagem reduzida é uma opção segura. Em pacientes

com cirrose, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) devem ser evitados para prevenir insuficiência renal e opiáceos devem ser evitados ou usados com moderação, com dosagem baixa e infrequente, para prevenir encefalopatia.⁸

Quanto maior a progressão da disfunção hepática, maior o comprometimento do metabolismo do fármaco. Pacientes com doença hepática crônica assintomática sem cirrose não apresentam disfunção hepática, portanto o metabolismo analgésico é semelhante ao da população em geral. Em pacientes com doença hepática grave, mas não cirróticos (por exemplo, hepatite grave), o metabolismo do fármaco pode ser alterado, portanto reduções de dose precisam ser realizadas.⁸

Cirrose é um importante problema de saúde pública, sendo responsável por aproximadamente 770 mil mortes anualmente e, de acordo com estudos de autópsia, afeta 4,5% a 9,5% da população global. O manejo da dor em pacientes com cirrose gera considerável equívoco e apreensão entre os profissionais de saúde. Em pacientes com doença hepática em estágio terminal, os eventos adversos dos analgésicos são frequentes e podem ser graves.⁸

A eficiência da remoção do fármaco pelo fígado depende do fluxo sanguíneo hepático, da capacidade das enzimas hepáticas e da ligação às proteínas plasmáticas. Doença hepática avançada e cirrose alteram o metabolismo e os efeitos de muitos medicamentos por meio de uma variedade de mecanismos, incluindo mudanças no comportamento farmacocinético, acúmulo alterado de fármaco livre no plasma e resposta do órgão-alvo.^{8,9}

Principais categorias de medicamentos para a dor, incluindo analgésicos de venda livre (OTCs), como paracetamol e AINEs, bem como inibidores da COX-2, anticonvulsivantes, antidepressivos e opioides, são amplamente metabolizadas pelo fígado. Infelizmente, não existem marcadores endógenos para depuração hepática que possam ser usados como guia para a dosagem de medicamentos, nem existem testes prontamente disponíveis para estimar com precisão a extensão da função hepática residual. Além disso, há escassez de dados prospectivos de alta qualidade que examinem a farmacologia e o perfil de efeitos adversos de muitos analgésicos em pacientes com disfunção hepática avançada.^{8,9}

Em geral, o metabolismo do fármaco ocorre no fígado, por meio de três mecanismos: reações de oxidação, redução ou hidrólise do sistema enzimático do citocromo P450 (CYP) hepático; conjugação com ácido glucurônico, sulfato, acetato, glicina, glutatona ou um grupo metil; excreção e eliminação biliares. A farmacocinética dos medicamentos analgésicos depende fortemente das funções hepática e renal. Fármacos com alta extração hepática (ou metabolismo de primeira passagem), como morfina ou fentanila, apresentam baixa biodisponibilidade em pessoas saudáveis, mas mais biodisponibilidade em pacientes cirróticos.

Para medicamentos com baixa extração hepática, como a metadona, doença hepática não afeta a biodisponibilidade, mas a depuração hepática pode ser alterada. A capacidade de eliminar metabólitos do medicamento veterinário com disfunção hepática pode alterar a biodisponibilidade do medicamento original ou do metabólito e aumentar a toxicidade em pacientes cirróticos. Assim, se tais medicamentos forem administrados a pacientes cirróticos, uma dose deverá ser reduzida e/ou o medicamento usado com menos frequência.^{8,9}

Pacientes cirróticos costumam ter concentrações de proteínas e albumina reduzidas. Se um medicamento é altamente ligado às proteínas, baixo nível de albumina pode resultar em níveis aumentados de medicamento livre e consequente incremento de efeitos adversos e toxicidade. Em pacientes com colestase grave, a depuração de medicamentos com alta eliminação biliar, como buprenorfina, também pode estar comprometida por disfunção dos sistemas de transporte transmembrana basolateral e/ou apical dos hepatócitos, exigindo redução da dose ou evitação do uso do fármaco.⁸

A dosagem de analgésicos com eliminação renal predominante pode exigir ajuste em pacientes com doença hepática. Em geral, pacientes com cirrose apresentam comprometimento da função renal, apesar de nível de creatinina sérica normal, em razão de má nutrição e redução da massa muscular, resultando em menos produção de creatinina. Portanto, em pacientes cirróticos, a *clearance* de creatinina deve ser medida ou calculada usando a equação de Cockcroft e Gault para melhor estimar a dosagem de analgésicos que apresentam eliminação renal preponderante. Dado que a *clearance* de creatinina tende a superestimar a taxa de filtração glomerular (TFG) em pacientes cirróticos, a dose de um determinado medicamento ainda pode precisar ser reduzida.⁸

Testes de função hepática elevados foram relatados em até 15% dos pacientes em uso de AINEs e, caso ocorram, devem levar à suspensão do medicamento. Pacientes que utilizaram parecoxibe, rofecoxibe ou celecoxibe com insuficiência hepática moderada intercorrente foram estudados e apresentaram níveis elevados do medicamento no estado estacionário, levando à recomendação de redução da dosagem nesse subgrupo. Nenhum estudo avaliou o uso em graus graves de insuficiência hepática.

Em todos os casos de insuficiência hepática em que AINEs são considerados, deve ocorrer monitoramento regular da função hepática para permitir interrupção em caso de deterioração. Além disso, anormalidades hemostáticas e distúrbios de coagulação presentes na doença hepática elevam o risco de sangramento desses pacientes. Um dos mecanismos que ocasionam coagulopatia é a redução da síntese plaquetária de tromboxano A₂. AINEs inibem a produção de plaquetas de tromboxano A₂, aumentando, assim, o risco de sangramento.⁸⁻¹⁰

Dipirona e seus derivados ativos sofrem um extenso metabolismo no fígado mediado pelas isoenzimas CYP, entre outras. Embora os resultados de vários estudos experimentais e clínicos tornem concebível certo potencial tóxico dessa medicação, faltam evidências de seu impacto na clínica e para chegar a conclusões definitivas. Alguns casos de hepatotoxicidade foram relatados e deve-se suspeitar da dipirona em situações em que a lesão hepática é observada durante o tratamento com metamizol e nenhuma outra causa foi identificada.¹⁰

Paracetamol é o analgésico mais comumente usado nos Estados Unidos. Parte de sua atratividade consiste em ser barato, bem tolerado e prontamente disponível em formulações orais, podendo ser consumido sozinho ou como parte de uma combinação analgésica. Embora esse medicamento seja benéfico para muitos, também apresenta inúmeros riscos, pois é a causa mais comum de insuficiência hepática induzida por medicamento nos Estados Unidos.

Aproximadamente 60 mil pessoas são hospitalizadas a cada ano nos Estados Unidos por complicações de *overdose* de paracetamol. A porcentagem desses indivíduos que recebem o diagnóstico de toxicidade hepática induzida por paracetamol aumentou de 6%, em 1998, para 13%, em 2011. Na maioria dos casos, a *overdose* é acidental. Esses indivíduos consomem acidentalmente paracetamol em excesso, pela falta de conhecimento da dose segura máxima do próprio paracetamol ou pela falta de consciência da quantidade de analgésicos comuns que contêm paracetamol. Certos cenários de pacientes que acompanham *overdose* de paracetamol estão ligados a resultados piores, como consumo crônico de álcool, *overdose* não intencional e doença hepática subjacente.¹¹

A toxicidade hepática é uma consequência conhecida da sobredosagem com paracetamol, em razão da formação de um intermediário reativo que se liga aos hepatócitos e causa necrose do tecido: este é protegido pela glutatona endógena, a menos que os estoques de tecido se esgotem. Indutores de enzimas hepáticas, como álcool ou barbitúricos, podem elevar o risco de formação de metabólitos tóxicos e, na presença de cirrose hepática, o prolongamento da depuração do paracetamol torna o paciente mais suscetível a efeitos tóxicos. Na presença de cirrose, a dosagem do medicamento deve ser reduzida, embora, na presença de insuficiência hepática moderada a grave, deve ser completamente evitada.^{9,11}

Apesar do risco aumentado de toxicidade por *overdose*, paracetamol ainda é considerado seguro para pacientes com cirrose hepática. É preferido a AINEs em pacientes com doença hepática, pelo risco de nefrotoxicidade gastrointestinal. Embora não se saiba muito especificamente sobre a segurança do uso de paracetamol em pacientes com doença hepática, especialistas recomendam dose máxima diária de 4 g/dia para aqueles com insuficiência hepática. Essas recomendações são baseadas em vários ensaios randomizados e estudos observacionais

cujos resultados foram mudanças nos achados de testes associados ao fígado e/ou à piora da função hepática.¹¹

Ocorre uma variação farmacológica considerável dentro do grupo dos opioides. A maior parte da biotransformação é dependente do fígado, incluindo a dos agentes de ação curta. Há evidências mínimas para orientar o uso apropriado de opioides na presença de insuficiência hepática. A titulação para o efeito deve ser mais cautelosa do que o normal com todos os opioides na presença de insuficiência hepática. Se utilizados em pacientes com doença hepática grave ou história de encefalopatia hepática, opioides podem precipitar ou agravar a encefalopatia. Essa complicação comum em pacientes com doença hepática grave é caracterizada por estado mental anormal, que varia de leves alterações cognitivas a coma.^{9,10}

A codeína é um analgésico opioide fraco que se converte em morfina após metabolização hepática e apresenta reduzida afinidade por receptores opioides M. Sendo assim, sua atividade analgésica se deve, principalmente, à biotransformação em morfina pela enzima CYP2D6. A capacidade dessa enzima oxidativa se encontra reduzida em pacientes com insuficiência hepática. Nesse caso, o resultado será produção reduzida de morfina e diminuição ou falta de analgesia após administração de codeína.

Embora preservação relativa da atividade da enzima CYP2D6 possa ocorrer na doença hepática leve, tal preservação diminui à medida que o comprometimento progride. Por exemplo, redução de aproximadamente 80% da atividade metabólica do CYP2D6 é observada em pacientes com hepatite C crônica com anticorpos microssômicos tipo 1 de fígado e rim.

Atualmente, nenhum estudo clínico demonstra efeito analgésico ou metabolismo da codeína em pacientes com insuficiência hepática. Em razão da falta de estudos e da possível falta de efeitos analgésicos, codeína parece ser uma escolha inadequada para o tratamento da dor em pacientes com doença hepática.¹⁰

Mais de 80% do tramadol é metabolizado pelo fígado. A biotransformação do tramadol em seu principal metabólito, ODT, é catalisada por CYP2D6. Tramadol se caracteriza por um mecanismo de ação bimodal: modulação das vias monoaminérgicas centrais e ativação de receptores m-opioides. Um estudo prospectivo, randomizado e controlado demonstrou que, em comparação com metabolizadores extensos do CYP2D6, metabolizadores fracos consomem mais tramadol e apresentam menos alívio da dor pós-operatória.

Como a capacidade de metabolização é reduzida em pacientes com doença hepática, os efeitos analgésicos do tramadol podem ser menores do que o esperado nesse grupo de pacientes. No entanto, essa teoria não foi demonstrada em doenças hepáticas até agora.

Além disso, o efeito monoaminérgico do próprio tramadol parece ter efeitos analgésicos porque os limiares de tolerância à dor em metabolizadores fracos aumentaram significativamente após a injeção de tramadol. Diferenças significativas foram observadas entre indivíduos saudáveis e pacientes com insuficiência hepática em um estudo que comparou a farmacocinética do tramadol.

Em pacientes com cirrose hepática, a curva de concentração plasmática em relação ao tempo foi aumentada por um fator de 3,2 e o tempo de meia-vida, por um fator de 2,6, em média. Tais alterações se devem, principalmente, à redução da depuração hepática.

Alterações semelhantes na farmacocinética do tramadol foram observadas em pacientes com carcinoma hepático primário além da hepatite C crônica. A biodisponibilidade e a curva de concentração plasmática em relação ao tempo do tramadol também foram aumentadas, mas em menor extensão em pacientes com malignidade hepática metastática secundária. Em razão dessas alterações metabólicas e para prevenir o potencial acúmulo de fármaco, recomenda-se o prolongamento dos intervalos entre as doses em pacientes com insuficiência hepática.¹⁰

O tapentadol é um novo analgésico de ação central cujo mecanismo de ação é uma combinação do agonismo do receptor m-opioide e da inibição da recaptação da noradrenalina (norepinefrina). Sofre um importante metabolismo de primeira passagem, explicando a biodisponibilidade de apenas 32%. Esse analgésico é amplamente metabolizado, principalmente por conjugação com tapentadol-O-glucuronídeo (55%) e sulfato de tapentadol (15%).

As enzimas de fase I CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 são responsáveis por 15% do metabolismo do tapentadol. Em um estudo conduzido pelo fabricante, concentrações séricas mais altas de tapentadol foram observadas em indivíduos com doença hepática leve e moderada em comparação a indivíduos com função hepática normal.

A curva de concentração plasmática em relação ao tempo foi aumentada por um fator de 1,7 e 4,2 e o tempo de meia-vida, por um fator de 1,2 e 1,4 em indivíduos com doenças hepáticas leve e moderada, respectivamente. Tais alterações provavelmente se devam ao aumento da biodisponibilidade do medicamento.

Embora a glucuronidação seja um pouco preservada na doença hepática, a taxa de formação de tapentadol-O-glucuronídeo foi menor comparada com insuficiência hepática aumentada. Sugeriu-se que nenhum ajuste de dose foi necessário em pacientes com doença hepática leve. Para pacientes com doença hepática moderada, recomendou-se que o tratamento fosse tratado com a dose mais baixa disponível (50 mg) e intervalos posológicos aumentados (máximo de três doses em 24 h).

Nenhum estudo foi conduzido com comprometimento hepático grave, portanto o uso de tapentadol não é recomendado a essa população. Atualmente, não há recomendações sobre o uso dessa substância em pacientes com síndrome hepatorenal. Mais investigações e experiências no uso desse fármaco são necessárias para confirmar sua segurança nessa população.¹⁰

A buprenorfina sofre metabolismo hepático seguido por excreção biliar primária. Esse medicamento é altamente ligado a proteínas (96%), principalmente alfa e betaglobulina. A buprenorfina é parcialmente metabolizada pelo fígado, sendo a principal via metabólica a oxidação em norbuprenorfina pelo CYP3A4. Tanto a buprenorfina quanto a norbuprenorfina são posteriormente glucuronidadas.

A eliminação ocorre principalmente pelas fezes (80% a 90%), como buprenorfina e norbuprenorfina livres. Os restantes 10% a 20% são eliminados na urina como metabólitos. Provavelmente ocorre recirculação entero-hepática, resultando em aparente prolongamento do tempo de meia-vida. A farmacocinética da buprenorfina não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática. Diminuição da atividade enzimática do CYP3A4 na doença hepática pode resultar em aumento da biodisponibilidade e diminuição da depuração da buprenorfina.^{8,10}

Vários casos de toxicidade hepática por buprenorfina foram descritos, mais frequentemente após o uso intravenoso do fármaco. Há resultados contraditórios em relação à hepatotoxicidade da buprenorfina em pacientes que apresentam doença hepática, particularmente hepatite C. Um estudo demonstrou transaminases elevadas em pacientes com história de hepatite tratados com doses terapêuticas de buprenorfina sublingual. O aumento da aspartato aminotransferase foi dependente da dose de buprenorfina.

Nenhuma evidência de hepatotoxicidade por buprenorfina foi encontrada em outro estudo que incluiu adolescentes e adultos jovens, entre os quais 19% tinham hepatite C positiva. O uso seguro de buprenorfina em pacientes com hepatite C ativa foi sugerido em um estudo de série de casos em que nenhum aumento foi observado nas transaminases de quatro pacientes tratados com buprenorfina.

Os autores desse estudo sugeriram que pacientes com hepatite C não devem ser excluídos do tratamento com buprenorfina. Um curso mais prudente, entretanto, será monitorar níveis de enzimas hepáticas cuidadosamente se a buprenorfina for administrada a esse grupo de pacientes.^{9,11}

Fentanila está sujeita à alta taxa de extração hepática, que pode levar a valores de depuração diminuídos na presença de fluxo sanguíneo hepático alterado durante a uremia. É provável que a insuficiência hepática prejudique a eliminação de fentanila e exija redução da dosagem. Apresenta alta ligação às proteínas (85%), principalmente à albumina. Fentanila é amplamente metabolizada no fígado pelo

CYP3A4. Seu tempo de meia-vida é de aproximadamente 3,6 horas, com grande variabilidade interindividual.

Prolongamento importante do tempo de meia-vida foi observado em pacientes que receberam infusão contínua de fentanila. Como a taxa de extração hepática de fentanila é alta (0,8), sua depuração seria afetada principalmente por alterações no fluxo sanguíneo hepático, não por redução na atividade enzimática intrínseca nem na ligação a proteínas.^{9,11}

A farmacocinética de fentanila não foi alterada em pacientes com cirrose confirmada por biópsia após uma única dose intravenosa de fentanila. No entanto, nenhum deles tinha insuficiência hepática profunda e seu fluxo sanguíneo hepático não foi significativamente diminuído em comparação com o de indivíduos saudáveis. Tais resultados devem ser interpretados com cautela se fentanila for administrada a pacientes com *shunt* hepático ou fluxo sanguíneo hepático reduzido.^{9,11}

A farmacocinética dos adesivos de matriz transdérmica de fentanila em pacientes cirróticos foi estudada por seu fabricante. A concentração máxima e a curva de concentração plasmática em relação ao tempo aumentaram 35% e 73%, respectivamente, e o tempo de meia-vida permaneceu inalterado após a aplicação de um adesivo de matriz de fentanila (50 mg/h). A farmacocinética de fentanila infundida continuamente em pacientes cirróticos não foi estabelecida e se o acúmulo desse fármaco é mais pronunciado nesses pacientes do que naqueles com função hepática normal é desconhecido.

Fentanila costuma ser relatada como um opioide de primeira escolha no comprometimento renal, embora sua depuração possa ser reduzida na presença de níveis elevados de nitrogênio no sangue. Esse opioide parece ser uma boa escolha em pacientes com síndrome hepatorenal, mas a redução da dose pode ser necessária para evitar acúmulo, especialmente com administração contínua.^{9,11}

A metadona tem meia-vida longa, portanto não é adequada para tratamento inicial da dor aguda. Possui alta biodisponibilidade oral, ou seja, em torno de 80% da dose ingerida. A ligação de metadona a proteínas é alta (60% a 90%). É principalmente ligada à glicoproteína ácida α_1 e sua distribuição não é alterada significativamente pela hipoalbuminemia. A metadona é metabolizada por oxidação, com envolvimento principal do CYP3A4 e CYP2B6. A eliminação da metadona e de seus metabólitos é urinária e fecal.

Como mencionado anteriormente, a metadona é amplamente utilizada como tratamento de manutenção em pacientes com dependência crônica de opioides. Uma proporção significativa deles tem hepatite C crônica, que pode progredir para cirrose. A prevalência de anticorpos contra o vírus da hepatite C em pacientes inscritos em programas de manutenção com metadona é muito alta, variando de 67% a 96%.

Em um estudo com 14 pacientes em manutenção com metadona, a disposição desse fármaco não foi alterada em indivíduos com doença hepática crônica leve a moderada. Em pacientes com doença hepática mais grave, o tempo de meia-vida foi prolongado de 19 para 35 horas, mas a eliminação do medicamento e a curva de concentração plasmática em relação ao tempo não foram significativamente alteradas.

Resultados semelhantes foram observados em pacientes com cirrose alcoólica grave, levando à sugestão de que nenhum ajuste de dose é necessário nesses pacientes. Além disso, indução de CYP3A4 foi sugerida como uma explicação para a necessidade de doses mais altas de metadona em pacientes com hepatite C. O uso de metadona para analgesia e não como tratamento de manutenção em pacientes com insuficiência hepática não foi investigado. A disposição da metadona parece ser relativamente inalterada no comprometimento renal, portanto sua depuração não deve ser diminuída ainda mais na presença de síndrome hepatorenal.

No entanto, pela importante variabilidade interindividual na farmacocinética da metadona, bem como por seu longo tempo de meia-vida, não deve ser usada como analgésico de primeira linha em pacientes com doença hepática. A maior parte da depuração ocorre através do trato gastrointestinal, após a transformação hepática em metabólitos predominantemente inativos. É contraindicada na presença de doença hepática grave.^{9,11}

Riscos da morfina em pacientes hepatopatas relatados incluem precipitação de encefalopatia hepática. A morfina sofre metabolismo de primeira passagem após a administração oral e sua biodisponibilidade média é de 30% a 40%. O medicamento se liga fracamente às proteínas plasmáticas (20% a 40%). O metabolismo da morfina para a morfina-6-glicuronídeo ativa e a morfina-3-glicuronídeo inativa, mas neurotóxica, ocorre principalmente no fígado. A morfina é um medicamento intermediário a altamente extraído, com taxa de extração hepática de aproximadamente 0,7.

Portanto, uma possível diminuição da depuração da morfina em pacientes cirróticos deve ser principalmente pela redução no fluxo sanguíneo hepático e, em menor extensão, pela diminuição na capacidade de metabolização intrínseca. Embora a ligação da morfina às proteínas plasmáticas esteja diminuída na doença hepática, espera-se que a maior quantidade da fração livre não tenha impacto significativo sobre o volume de distribuição porque a morfina tem ligação apenas fraca às proteínas.^{9,11}

Vários estudos investigaram o descarte de morfina em pacientes com insuficiência hepática. Em contraste, poucos outros estudos prejudicam o metabolismo da morfina intravenosa em pacientes com doença hepática. Em um estudo feito por

Mazoit et al., o tempo de meia-vida terminal em pacientes cirróticos foi duas vezes maior e a depuração diminuiu 37% em comparação com os normais. Os melhores resultados indicam que o intervalo entre as doses de morfina deve ser aumentado 1,5 a 2 vezes em pacientes cirróticos para evitar acúmulo do medicamento.

Como resultado da diminuição do metabolismo de primeira passagem, é provável que a biodisponibilidade oral da morfina em pacientes com insuficiência hepática esteja aumentada. Tal fato foi demonstrado em um estudo de Hasselström et al., em que a biodisponibilidade oral de morfina em pacientes cirróticos foi de 100% em comparação com 47% em indivíduos controle após uma única dose oral. Em outro estudo, a biodisponibilidade após a administração de comprimidos de morfina de liberação controlada a pacientes cirróticos foi de 27,7%, ao passo que nos controles foi de 16%. Esses estudos também mostraram prolongamento do tempo de meia-vida e diminuição da depuração da morfina em pacientes cirróticos.^{9,11}

Aumento importante na biodisponibilidade da morfina de liberação controlada também foi observado em um estudo de pacientes com carcinoma hepático. A biodisponibilidade foi de 64,8% em pacientes com carcinoma hepático primário, 62,1% em pacientes com carcinoma metastático secundário e 16,8% em controles. Consequentemente, a curva de concentração plasmática aumentou quatro vezes no carcinoma primário e três vezes no carcinoma metastático.

Os dados apresentados indicam que se a morfina for administrada por via intravenosa, em pacientes com doença hepática grave, o intervalo entre as doses deverá ser aumentado. No caso de administração oral, não apenas o intervalo de administração deve ser prolongado, mas a dose também deve ser reduzida. Morfina deve ser evitada por pacientes com síndrome hepatorenal em razão do aumento do risco de neurotoxicidade resultante do acúmulo de morfina-3-glicurônio e morfina-6-glicurônio no comprometimento renal grave.⁹

Oxicodona apresenta depuração hepática mais baixa do que a morfina. Em comparação com a morfina, a oxicodona exibe capacidade de ligação a proteínas semelhante, mas biodisponibilidade oral mais alta (60% a 87%). O metabolismo da oxicodona depende de enzimas oxidativas – notavelmente CYP3A4 e CYP2D6 – que transformam a oxicodona em noroxicodona e não metabólito ativo oximorfona, respectivamente. Comprometimento do metabolismo da oxicodona na doença hepática pode ocorrer como resultado da diminuição do fluxo sanguíneo hepático e/ ou da depuração intrínseca, uma vez que a atividade de metabolização das enzimas oxidativas é reduzida na doença hepática crônica.

Nesse caso, a formação do metabólito ativo oximorfona seria reduzida, levando a efeitos analgésicos potencialmente mais baixos, conforme observado em metabolizadores fracos de CYP2D6. Em pacientes com insuficiência hepática, a concentração máxima da oxicodona aumentou em 40% e a curva de

concentração plasmática, em 90% após a administração de um comprimido de oxicodona a liberação controlada de 20 mg. Também ocorreram reduções de 15% da concentração máxima e 50% da curva de concentração plasmática do metabólito ativo oximorfona. O tempo de meia-vida da oxicodona foi prolongado por duas horas. Tais dados obtidos indicam que oxicodona oral deve ser determinada em doses mais baixas, em pacientes com parâmetros de insuficiência hepática.^{9,11}

Diferenças importantes nos parâmetros farmacocinéticos foram observadas antes e depois do fígado transplante em pacientes com cirrose terminal, quando se administrou oxicodona por via intravenosa. O tempo de meia-vida mediano foi de 13,9 horas (variação de 4,6 a 24,4 horas) antes do transplante e 3,4 horas (variação de 2,6 a 5,1 horas) após o transplante, tendo a depuração aumentado de 0,26 L/min antes para 1,13 L/min após o transplante.

Nesses pacientes, observou-se capacidade ventilatória mais alta antes do transplante, o que se acreditava ser resultado do aumento da sensibilidade aos efeitos adversos dos opioides em pacientes cirróticos. Atribuído ao importante aumento do tempo de meia-vida mediano e da curva de concentração plasmática, o intervalo posológico da oxicodona deve ser aumentado e/ou as doses devem ser reduzidas em pacientes com cirrose hepática grave.^{9,11}

Antiepilépticos são adjuvantes que podem ser considerados um complemento no tratamento da dor neuropática. A terapia combinada com mais de um desses agentes não é recomendada para o tratamento da dor aguda, pois interações farmacocinéticas podem ocorrer de forma imprevisível.⁹

A carbamazepina raramente causa insuficiência hepática aguda (cerca de 1/30 mil casos) em crianças e elevação das enzimas hepáticas (aproximadamente 6% dos pacientes tratados). Também é um indutor de enzimas hepáticas. O fármaco sofre metabolismo principalmente hepático, com menos de 1% de excreção renal, sendo contraindicado nos casos de comprometimento hepático grave. Em pacientes saudáveis, seu uso deve ser associado a monitoramento regular das funções hepática e renal para permitir sua descontinuação caso estas pioressem. Então, é contraindicado a pacientes com insuficiência hepática em razão de importante risco de hepatotoxicidade.^{9,11}

A disposição da gabapentina e da pregabalina provavelmente não é alterada em pacientes com insuficiência hepática, pois ambos os medicamentos são excretados por via renal, sem metabolismo prévio, e não estão ligados às proteínas plasmáticas. A gabapentina não se associou à insuficiência hepática nas condições de pesquisa indicadas, sendo, provavelmente, a escolha mais segura nessa classe, nos casos de insuficiência hepática. Além disso, não se mostrou claramente associada à lesão hepática, portanto, provavelmente, representa a escolha mais

segura para o tratamento da dor neuropática em pacientes com doença hepática. Vários casos de hepatotoxicidade da pregabalina foram relatados.

Em um dos casos relatados, a hepatotoxicidade da pregabalina ocorreu em um paciente com doença hepática subjacente. Os médicos devem estar cientes da possível, embora rara, ocorrência de lesão hepática induzida ou agravada por pregabalina. Como para outros pacientes, no caso de insuficiência hepática, esses medicamentos devem ser iniciados em baixas doses e titulados com cautela para minimizar a tontura e a sedação dependentes da dose.^{9,11}

Vários estudos clínicos, controlados e randomizados demonstraram a eficácia dos ADTs como tratamento da dor neuropática. Esses fármacos são amplamente metabolizados pelos citocromos hepáticos, principalmente o CYP2D6. Em pacientes com doença hepática em que se espera diminuição da atividade do citocromo, é possível o acúmulo desses medicamentos. Nessa população, o tratamento com ADTs deve ser iniciado em doses baixas com titulação lenta. A nortriptilina e a desipramina podem oferecer a mesma eficácia e devem ser preferidas em relação à amitriptilina e à imipiramina, quando disponíveis, uma vez que parecem ser menos sedativas e mais bem toleradas.^{9,11}

O uso de IRSNs, como venlafaxina e duloxetina, para o tratamento da dor neuropática, está aumentando. A venlafaxina sofre biotransformação hepática significativa em vários metabólitos inativos e em um ativo mediado principalmente pelo CYP2D6 e, em menor extensão, pelo CYP3A4. Em pacientes com insuficiência hepática moderada, foram observadas alterações significativas no tempo de meia-vida (30% e 60% de prolongamento) e na depuração (50% e 30% de redução) da venlafaxina e em seu metabólito ativo, respectivamente.

Em pacientes com comprometimento hepático grave, diminuição de até 90% foi observada na depuração da venlafaxina. Há importante variabilidade interindividual, dificultando os ajustes de dosagem nessa população. Alterações significativas na disposição da duloxetina (redução de 85% na depuração) foram observadas em pacientes com doença hepática moderada. Além disso, a hepatotoxicidade da duloxetina foi evidenciada.

Pacientes com doença hepática preexistente parecem apresentar mais risco de lesão hepática induzida por duloxetina. Tais descobertas levaram o fabricante a incluir um aviso no rótulo do produto afirmando que a duloxetina “normalmente não deve ser prescrita a pacientes com alto consumo de álcool ou evidência de doença hepática crônica”.^{8,11}

ISRSs mostram eficácia inferior à dos ADTs no tratamento da dor neuropática. Além disso, esses medicamentos podem elevar o risco de sangramento gastrointestinal por varizes em pacientes com insuficiência hepática, portanto não são o tratamento de primeira escolha para dor neuropática nessa população.¹¹

Pacientes portadores de nefropatias

A dor é mais prevalente entre pacientes portadores de doença renal crônica (DRC) do que na população em geral. Mais de 60% dos pacientes em hemodiálise descrevem dor crônica moderada ou grave, taxa extremamente superior à da população adulta americana (com e sem DRC) que apresenta 20% de dor crônica e 8% de dores crônicas de alto impacto. Pacientes em hemodiálise apresentam dores intensas, que não necessariamente são associadas a tratamentos de hemodiálise, e sim a incremento da utilização de serviços de saúde, como visitas a departamentos de emergência e hospitalizações.¹ A dor crônica tem sido pouco reconhecida e tratada na população de pacientes com DRC e a escassa pesquisa nessa área tem sido heterogênea. Pacientes com DRC são vulneráveis a todas as causas de dor que afetam a população em geral. Além disso, podem sentir dor relacionada à doença renal primária (por exemplo, doença renal policística), comorbidades associadas (por exemplo, neuropatia diabética ou doença vascular periférica) ou sequelas da DRC (como arteriopatologia urêmica calcificada, artropatia amiloide relacionada à diálise e dor de osteodistrofia renal). Apesar da prevalência de distúrbios bioquímicos comuns nessa população, nenhum trabalho mostrou associação da dor com esses distúrbios.^{1,6}

Pacientes com DRC em diálise e não diálise devem ser rastreados rotineiramente para a presença de dor, uma vez que a dor é altamente prevalente e está associada à baixa qualidade de vida. O motivo da triagem é que a dor pode ser tratada com sucesso se for identificada e suficientemente caracterizada pelo profissional de saúde.

Há pelo menos oito instrumentos de avaliação de sintomas validados para identificar DRC e dor crônica. Ferramentas como *Edmonton Symptom Assessment System Revised: Renal* (ESAS-R: Renal) e *Palliative Care Outcome Scale-Renal* (POS-renal) são particularmente úteis para a triagem clínica de rotina para dor em programas renais, porque estes são curtos, relativamente simples e requerem o mínimo de facilitação para a equipe.¹

O uso dessas ferramentas globais de rastreamento de sintomas também permite a avaliação de outros sintomas incômodos que acompanham a dor, como depressão, ansiedade, coceira, náusea, vômito, anorexia, dispneia e sono insatisfatório. A maioria dos estudos em pacientes com DRC não mostra associação de dor crônica com sexo, idade, raça nem etnia.¹

Muitos analgésicos normalmente utilizados na população sem DRC não devem ser usados entre pacientes com DRC avançada.¹

Poucos estudos relataram a prevalência de dor entre paciente com DRC não dialítica. Alguns estudos sugerem que a dor é comum em pacientes com DRC e diálise peritoneal.

Uma vez que a dor é identificada, deve ser avaliada em relação a sua etiologia. Dependendo de sua causa, intervenções específicas ou tratamento farmacológico podem ser indicados. Por exemplo, pacientes com síndrome de roubo vascular podem exigir intervenção cirúrgica.¹

A dor também pode estar direta ou indiretamente relacionada à diálise. Condições dolorosas podem estar relacionadas a acesso à diálise. Como exemplos, fístulas arteriovenosas podem levar a neuropatias isquêmicas dolorosas e cateteres podem resultar em infecções crônicas e dolorosas. Pacientes em hemodiálise frequentemente apresentam cólicas ou dores de cabeça recorrentes durante as sessões de diálise e pacientes em diálise peritoneal podem sentir dor decorrente de distensão abdominal, peritonite recorrente e distensão lombar.¹

Em geral, modalidades não farmacológicas são as mesmas entre pacientes com DRC e a população em geral, mas serão discutidas em outro texto. No entanto, fragilidade ou deficiência geral pode impedir alguns pacientes de se beneficiarem totalmente das intervenções físicas. Além disso, abordagens comportamentais, como TCC, podem ser desafiadoras e, possivelmente, menos eficazes para alguns pacientes com DRC, especialmente aqueles que estão em diálise, em razão do tempo e da capacidade cognitiva necessários.

Independentemente disso, quando disponíveis, essas modalidades devem ser tentadas como terapia de primeira linha. Na dor aguda, a crioterapia pode ajudar a reduzir a inflamação local induzida por um estímulo nociceptivo. Da mesma forma, calor pode ser útil para aliviar a dor de espasmos musculares.

No tratamento da dor crônica, intervenções não farmacológicas incluem *biofeedback*, TCC, massagens e programas de exercícios. Em pacientes em hemodiálise, terapia de espelho é indicada para dor de membro fantasma em pacientes amputados.^{1,12}

Benefícios potenciais da medicina complementar e alternativa (CAM) não foram investigados adequadamente em pacientes com DRC. No entanto, massagem, relaxamento, meditação e outras técnicas não farmacológicas podem ser potencialmente úteis a esses pacientes. Uma análise Cochrane recente avaliou 24 estudos sobre os vários tipos de acupuntura em pacientes com DRC. Houve escassez de evidências sobre a eficácia da acupuntura para fadiga, depressão, distúrbios do sono e prurido urêmico em pacientes em hemodiálise. Além disso, faltam dados sobre possíveis danos relacionados à acupuntura, portanto não se pode chegar a nenhuma conclusão sobre sua segurança.^{1,12}

Estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) foi proposta para o tratamento da dor aguda e crônica e mostrou-se melhor do que placebo durante a terapia no tratamento da dor lombar. No entanto, a baixa qualidade dos ensaios clínicos levou a evidências inconclusivas de seus benefícios. Da mesma

forma, TENS tem sido usada em muitos tipos de dor durante o procedimento, incluindo punção venosa, sem dados suficientes para chegar a uma conclusão definitiva sobre sua eficácia. Punção venosa é um dos motivos da dor intra-dialítica, mas não há dados disponíveis sobre o uso de TENS em pacientes em hemodiálise.¹²

Uma abordagem farmacológica da dor crônica em pacientes portadores de doenças étnicas requer princípios genéricos e específicos. Nenhum estudo examinou o efeito de algoritmos de tratamento em pacientes com DRC, em relação a dor, sintomas em geral e qualidade de vida. Os princípios gerais do tratamento farmacológico da dor são os mesmos para pacientes com DRC avançada e a população em geral, porém é importante selecionar as medicações com cuidado, de acordo com a TFG.^{1,12}

A seleção de fármacos requer conhecimento profundo do mecanismo de ação e das propriedades farmacocinéticas para evitar efeitos colaterais e toxicidade. Além dos conhecidos problemas relacionados aos anti-inflamatórios, até mesmo o uso de opioides pode ser desafiador, pois DRC afeta a eliminação renal do medicamento e outros processos envolvidos na destinação do medicamento, portanto ajustes de dosagem de medicamentos podem ser indispensáveis.¹²

Os princípios gerais de dosagem de fármacos na DRC incluem:

- O acúmulo do medicamento poderá ser preocupante se a fração do medicamento eliminada inalterada na urina de pacientes com função renal normal for igual ou superior a 30%.
- Ácidos orgânicos endógenos se acumulam no plasma na DRC.
- Hipoalbuminemia reduz a ligação dos fármacos às proteínas.
- Os medicamentos precisam passar através de uma membrana para serem removidos durante todas as formas de diálise.

O medicamento não ligado (livre) é responsável tanto pelo efeito terapêutico quanto pela toxicidade, portanto a ligação às proteínas tem um papel fundamental como reservatório do fármaco, que permanece confinado à vasculatura. Pacientes com patologias renais podem ter alterações de ligação, particularmente para medicamentos que se ligam principalmente à albumina, como fármacos ácidos, que são mais afetados pela uremia. Desnutrição e proteinúria reduzem o *pool* de proteínas e aumentam a fração livre de medicamentos.¹²

A depuração é a taxa de eliminação de um medicamento por todas as vias (hepática, renal, respiratória, biliar e extracorpórea). A depuração renal está diretamente correlacionada à função renal. Em geral, a taxa de remoção do medicamento é expressa como meia-vida de eliminação, que pode resultar em insuficiência renal prolongada. A excreção renal pelo rim está virtualmente indisponível

em pacientes em hemodiálise, portanto é dependente de técnicas extracorpóreas de diálise.

Em geral, fármacos eliminados por filtração glomerular são parcialmente dialisáveis, enquanto aqueles eliminados por secreção tubular podem não ser. A depuração do fármaco também pode ser afetada pelas propriedades da hemodiálise (tamanho dos poros, taxa de fluxo sanguíneo, área de superfície e ligação à membrana) e pelas propriedades do dialisado (taxa de fluxo do dialisado, concentração de soluto, pH e temperatura).^{1,12}

Alguns pacientes com dor leve podem obter alívio adequado da dor apenas com uma dosagem de analgésico após a hemodiálise. Analgésicos para dores moderadas a graves são administrados em esquema de dose fixa, e não conforme a necessidade, assim os pacientes se sentem mais confortáveis e usam menos medicamentos em geral.¹

Tratamento farmacológico da DRC leve a moderada ($eTFG \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$): com exceção dos AINEs, o tratamento farmacológico da dor crônica em pacientes com DRC leve a moderada é semelhante ao da população geral sem DRC. No entanto, AINEs devem ser evitados.¹

Ocasionalmente, AINEs fornecem mais controle da dor e, potencialmente, menos efeitos colaterais do que outros medicamentos, particularmente entre pacientes com reduções leves na $eTFG$ (ou seja, mais de $45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Para esses pacientes, muitos médicos usarão baixas doses de AINEs após uma discussão cuidadosa dos riscos potenciais e benefícios da medicação. AINEs se destinam melhor a indicações específicas de dor aguda, em vez de crônica, sendo seu uso limitado a menor dose eficaz e com menos duração. Todos os pacientes com DRC tratados cronicamente com AINEs devem ser monitorados de perto quanto à $eTFG$ (ou seja, a cada três meses), com a descontinuação dos AINEs se a $eTFG$ diminuir mais rápido do que o esperado. No entanto, não há dose de AINE considerada segura para indivíduos com $eTFG$ reduzida.¹

• Tratamento farmacológico da DRC avançada ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$)

Nossa abordagem farmacológica é adaptada da escada analgésica da Organização Mundial da Saúde (OMS), que envolve uma abordagem cautelosa e gradual para a prescrição de agentes analgésicos de acordo com a intensidade da dor. De acordo com a escada analgésica da OMS, a dor leve é tratada com analgésicos não opioides (nível 1), a dor moderada, com um opioide fraco com ou sem um agente não opioide (nível 2), e a dor intensa, com um opioide forte (nível 3) (Tabela 2 e Figura 1).

A escada da OMS é modificada para pacientes com DRC, uma vez que muitos agentes específicos (como codeína) não devem ser usados para indivíduos com eTFG gravemente reduzida (Tabela 2).

Revisões sistemáticas para dor crônica não maligna têm apoiado o uso da abordagem da escada analgésica da OMS nas populações geral e geriátrica. A maioria dos grupos de consenso de cuidados paliativos com experiência em cuidar de pacientes com DRC defende essa abordagem. A solubilidade em água é um fator-chave, uma vez que o dialisante é aquoso e fármacos pouco solúveis em água não podem ser dialisáveis. As membranas de diálise podem estar carregadas negativamente, causando interações com solutos e medicamentos.^{1,12}

Paracetamol prescrito em dose padrão é o analgésico de primeira linha para pacientes com DRC avançada que apresentam dor nociceptiva, em dose oral diária ideal de 4 g. A medicação é extensamente metabolizada no fígado e apenas 2% a 5% da dose terapêutica é excretada inalterada na urina. A eliminação do paracetamol não é significadamente reduzida entre pacientes com diminuição de TFG e doses cumulativas não afetam a progressão da DRC. O ajuste proposto em pacientes em hemodiálise sugere a dosagem a cada oito horas.

A National Kidney Foundation recomenda paracetamol como analgésico não opioide para dor leve a moderada em pacientes com DRC. Estudos clínicos demonstraram remoção eficaz de paracetamol e metabólitos por hemodiálise, a qual também tem sido usada na insuficiência hepática fulminante induzida por paracetamol associada à lesão renal aguda. No entanto, o ajuste da dose de N-acetilcisteína é necessário durante a hemodiálise, pois a biodisponibilidade diminui para 41%, enquanto nenhuma extração significativa foi observada com hemofiltração contínua.^{1,12}

AINes são comumente prescritos na atenção primária por suas propriedades analgésicas, no entanto são conhecidos por apresentarem toxicidades gastrointestinal, cardiovascular e renal. A campanha Choosing Wisely recomenda evitar AINes em indivíduos com hipertensão, insuficiência cardíaca ou DRC de todas as causas, incluindo diabetes. O uso de AINes, incluindo inibidores específicos da COX-2, para o tratamento farmacológico da osteoartrite e outras doenças musculoesqueléticas, pode elevar a pressão arterial, causar retenção de líquidos e piorar a função renal. Paracetamol e opioides fracos parecem ser mais seguros e tão eficazes quanto os AINes.^{1,12}

AINes também podem induzir lesão renal aguda, reduzindo o fluxo sanguíneo renal, causando obstrução tubular por meio de deposição de cristais e por citotoxicidade direta e lesão imunológica mediada por células. O risco de desenvolver lesão renal aguda aumenta em pessoas expostas a AINes e duplica em pessoas

mais velhas, com DRC e que receberam outros medicamentos nefrotóxicos. Nestes pacientes suscetíveis, os médicos devem minimizar a exposição aos AINEs.^{1,12}

Investigações clínicas sobre AINEs em pacientes com DRC são normalmente estudos de dose única ou conduzidos por curtos períodos. Não foram projetados para avaliar a eficácia nem a segurança, mas sim para obter dados farmacocinéticos. Informações limitadas estão disponíveis sobre seu uso em pacientes em hemodiálise.¹

Entre os AINEs, celecoxibe foi o primeiro inibidor da COX-2 aprovado para o tratamento de pacientes com reumatismo e osteoartrite. Dados farmacocinéticos mostraram que a biodisponibilidade de celecoxibe é 43% menor em pacientes com insuficiência renal crônica, com aumento de 47% na depuração, presumido pela diminuição da ligação às proteínas ou reabsorção tubular reduzida, levando a alterações na depuração hepática, redução gastrointestinal e absorção e excreção biliares aumentadas.¹

Considerando o potencial de nefrotoxicidade, é altamente recomendável evitar AINEs em pessoas com DRC. Porém, de acordo com a literatura e o mercado, continuam sendo comumente prescritos nessa população. Em um estudo de coorte com 972 indivíduos com DRC, 16,9% usavam AINEs todos os dias ou várias vezes por semana, tendo esse percentual subido para 35% entre aqueles em hemodiálise. Dor musculoesquelética (osteoartrite, distúrbios minerais e ósseos para DRC ou artralgia) e cefaleia foram as causas mais comuns de administração de AINEs.

Os pacientes usaram AINEs na automedicação em 46,7% dos casos, sem estar cientes dos potenciais efeitos colaterais dos analgésicos. Os demais foram prescritos por médicos ou farmacêuticos. Mais de 40% dos pacientes expostos experimentaram deterioração da função renal, 37,6% desenvolveram úlcera péptica e 18,2% experimentaram alteração do controle da pressão arterial.¹²

Apesar da forte recomendação contra o uso, quando apropriado, AINEs de curto prazo devem ser preferidos. Os médicos devem evitar medicamentos que possam comprometer hemodinamicamente o fluxo sanguíneo renal, como inibidores da renina, IECAs, bloqueadores do receptor da angiotensina e agentes da mídia de radiocontraste.¹²

Uma revisão sistemática analisou dez estudos que descreveram o uso de opioides em mais de 26 mil pacientes com DRC, de 1995 a 2004, em 12 países de diferentes continentes. Mais de 90% eram pacientes em diálise. A prevalência relatada de uso de opioides foi variável entre os centros e oscilou entre 5% e 36%. Apenas um dos dez estudos examinou os motivos da prescrição de opioides, sendo dor musculoesquelética o diagnóstico mais comum (65%). A prescrição de opioides se correlacionou positivamente com tempo em diálise, mulheres, câncer, doenças cardiovasculares e transtornos psiquiátricos.¹²

Em 2015, Olivo et al. investigaram estratégias de manejo de opioides em 191 pacientes em hemodiálise de um único centro. Vinte e sete por cento eram usuários de opioides de longo prazo (mais de 90 dias) e apenas 48% desses pacientes tinham indicação médica documentada para seu uso. Fentanila e metadona, que estão entre os opioides mais seguros em pacientes com doença renal por não apresentarem metabólitos ativos, foram prescritas em 6% e 4% dos casos, respectivamente. As principais indicações foram neuropatia periférica (11,5%), doença musculoesquelética (9,6%) e trauma (7,7%).

Recentemente, Kimmel et al. avaliaram a associação entre a prescrição de opioides e o desfecho do paciente em uma coorte de 271.285 pacientes únicos com pelo menos 365 dias de tratamento de diálise, tendo utilizado informações do US Renal Data System de 2006 a 2010. Durante o período do estudo, mais de 60% dos pacientes em diálise receberam pelo menos uma prescrição de opioide, enquanto mais de 20%, prescrição de opioide crônico (suprimento de 90 dias ou mais), variando de 9,5% a 40,6% em diferentes estados dos EUA.^{1,12}

No entanto, apesar desses eventos adversos observados dessa classe de medicações, a prescrição de opioides tem aumentado ao longo do tempo e é provável que se torne semelhante à da população em geral. Uma razão para isso pode ser que em pacientes com DRC, pela toxicidade renal dos AINEs, opioides podem ser percebidos como alternativa válida para o tratamento da dor crônica, mesmo nessa população vulnerável. A morbidade registrada não foi diretamente relacionada ao uso de opioides e as razões para prescrevê-los a pacientes com DRC nem sempre foram claras. Portanto, faltam dados sobre a adequação da prescrição deles.

Além do risco de prescrição insuficiente, o uso inadequado pode ser preocupante. Em geral, esses estudos destacaram a necessidade de investigações de qualidade examinando o uso de opioides nessa população.^{1,12}

Alguns *guidelines* não recomendam o uso de um opioide mais fraco antes de um opioide mais forte, pela falta de vantagens claras com essa abordagem. Opioides mais fracos apresentam resposta variável entre pacientes com DRC avançada, com risco imprevisível de sobredosagem fatal com doses triviais ou efeito analgésico limitado após a administração de doses padrão. Além disso, opioides mais fracos têm taxa semelhante de efeitos adversos dependentes da dose que opioides fortes em baixas doses. Não há evidências de que opioides mais fracos tenham potencial de adição menor em comparação com opioides fortes de baixa dosagem.^{1,12}

Após a administração oral, 90% do tramadol é excretado pelo rim. Em pacientes com insuficiência renal moderada (CrCl 10 a 30 mL/min), a meia-vida de eliminação aumentou 1,5 a 2 vezes e ajuste do regime posológico nessa população de

pacientes é recomendado. Na DRC avançada, excreção de tramadol e seu metabólito M1 é reduzida, portanto se sugere que a dose máxima não exceda 100 mg, por via oral, a cada 12 h, e 50 mg, duas vezes ao dia, para pacientes em hemodiálise. A quantidade total de tramadol e M1 removidos durante um período de 4 h de hemodiálise é inferior a 7%.

Dois casos de depressão respiratória induzida por tramadol foram descritos em pacientes com DRC em hemodiálise, causada por *overdose* acidental. Dose intravenosa de 400 mg pode ser bem tolerada em pacientes com funções hepática e renal normais, mas resultou em *overdose* em paciente submetido à hemodiálise.^{12,13}

Em vez disso, prefere-se o uso de opioide forte em dose baixa com titulação mais lenta, até encontrar o efeito desejado, especialmente em pacientes com eTFG inferior a 30 mL/min/1,73 m².^{12,14}

Em pacientes portadores de DRC, foram escolhidas fentanila, metadona, buprenorfina ou hidromorfona, essa última não disponível no Brasil. Oxicodona pode ser utilizada em pacientes com DRC, mas é considerada um agente de segunda linha em comparação com outros opioides discutidos anteriormente. Além dos opiodes fracos, morfina ou meperidina não devem ser utilizadas. Opioides devem ser utilizados com cautela em pacientes com DRC avançada, uma vez que apresentam mais risco de efeitos colaterais tóxicos em comparação com aqueles com função normal. Via oral ou transdérmica, em vez da parenteral, deve ser utilizada.^{1,16,17}

Morfina oral sofre um extenso metabolismo hepático de primeira passagem, que reduziu a dose administrada para um terço. É metabolizada, principalmente, pelo fígado em dois metabólitos principais, M3G, sem qualquer propriedade analgésica, e M6G, com atividade analgésica superior à da própria morfina. Ambos os metabólitos são excretados na urina, portanto insuficiência renal afeta fortemente as concentrações de morfina no sangue.

Morfina deve ser evitada por pacientes com DRC e em hemodiálise, em razão do acúmulo de metabólitos ativos. No entanto, uma revisão sistemática recente sobre o uso de opioides na dor do câncer com insuficiência renal concluiu que há muito poucas evidências da relação entre morfina, níveis de creatinina e eventos adversos relacionados à morfina.^{12,16}

Fentanila é um dos opioides mais comumente prescritos a pacientes com dor crônica. É metabolizada principalmente pelo CYP3A4 em metabólitos inativos e aproximadamente 75% da dose é excretada na urina. De acordo com informações de prescrição, fentanila transdérmica não é recomendada a pacientes com insuficiência renal grave. No entanto, poucos relatos de casos descrevem o uso seguro desse medicamento em pacientes em hemodiálise.

Joshi et al. analisaram uma série de casos de pacientes em hemodiálise com infarto do músculo diabético, tratados com sucesso com o uso de baixas doses de fentanila transdérmica (25 µg/h) e fisioterapia.

Recentemente, Han et al. descreveram dois pacientes em hemodiálise recebendo fentanila transdérmica para dor crônica em doses mais altas (até 500 µg/h) e para tratamento de longo prazo (até três anos) sem experimentar eventos adversos significativos. O grande volume de distribuição e a alta ligação às proteínas (80%) não favorecem a remoção por diálise.^{12,16,17}

Oxicodona é um agonista opioide puro, extensivamente metabolizado pelo fígado em noroxicodona por CYP3A4 e em oximorfona por CYP2D6. A noroxicodona apresenta efeito opioide mais fraco em comparação com a oxicodona. A oximorfona tem potência analgésica estimada 14 vezes maior do que a da oxicodona, contudo está presente em apenas uma pequena quantidade após a administração oral de oxicodona, portanto sua concentração no plasma é muito baixa para atribuir o efeito analgésico da oxicodona ao seu metabólito.

A oxicodona e seus metabólitos são excretados principalmente pelos rins. Menos de 10% é excretado inalterado na urina. Insuficiência renal prejudica significativamente a eliminação da oxicodona em razão do aumento do volume de distribuição e redução da depuração, levando a concentrações plasmáticas de pico 50% mais altas do que a de indivíduos normais.

Samolsky Dekel et al. investigaram a dialisabilidade da oxicodona em pacientes com dor crônica não oncológica com ESRD tratados com oxicodona de liberação controlada, duas vezes ao dia. Duas técnicas diferentes de diálise foram avaliadas: hemodiálise padrão e hemodiafiltração *on-line*. Em ambos os grupos, as concentrações plasmáticas de oxicodona e noroxicodona diminuíram durante os 240 minutos de diálise, levando a um aumento discreto, mas não significativo, na intensidade da dor pós-dialítica, sem a necessidade de doses de resgate de opioides.

A dialisabilidade de um medicamento depende de muitos fatores. A oxicodona tem baixo peso molecular, volume de distribuição limitado e alta hidrofília, portanto é mais provável de ser removida durante a hemodiálise. No entanto, de acordo com a literatura, a oxicodona é potencialmente dialisável, mas em uma proporção limitada.¹²

A depuração de buprenorfina e norbuprenorfina é de aproximadamente 30%, portanto buprenorfina é considerada um dos opioides mais seguros para uso em pacientes com DRC e em diálise. É provável que buprenorfina não seja eliminada pela diálise, dados o grande volume de distribuição e a alta ligação às proteínas (96%). Um estudo alemão em dez pacientes submetidos à hemodiálise intermitente analisou as concentrações plasmáticas de buprenorfina e seus metabólitos antes e 10 a 20 minutos após o tratamento padrão.

Os resultados mostraram que buprenorfina não foi removida pela hemodiálise e, em 70% dos pacientes, norbuprenorfina era indetectável. Portanto, os autores concluíram que nenhum ajuste de dose é sugerido a pacientes que estejam recebendo buprenorfina até 70 µg/h, mas o uso com cautela é recomendado.^{12,18}

Tapentadol é amplamente metabolizado (97%) via glucuronidação em compostos inativos e seus metabólitos são principalmente (99%) excretados pelos rins. A biodisponibilidade e a concentração máxima não são modificadas na doença renal leve, não sendo necessários ajustes de dose no caso de insuficiência renal nem hepática leve a moderada. Elevação de 6,1 vezes nos níveis plasmáticos de tapentadol-O-glicuronídeo foi observada em pacientes com CrCl inferior a 30 mL/min. Portanto, em razão das informações limitadas sobre seu uso na insuficiência renal grave, tapentadol ainda não é recomendado a pacientes com DRC.¹²

A metadona é metabolizada pelo fígado e seus metabólitos inativos são excretados pela urina e pelas fezes. A excreção fecal aumenta em pacientes com insuficiência renal, portanto o acúmulo do fármaco original e de seus metabólitos é mínimo. Por essas características, metadona é considerada um dos opioides que podem ser usados em pacientes em hemodiálise. No entanto, a redução da dose é necessária na DRC porque sua meia-vida é muito longa e imprevisível, portanto o início dos eventos adversos e da toxicidade pode ser retardado.¹²

Gabapentina e pregabalina foram avaliadas especificamente em pacientes com DRC. Portanto, gabapentinoides, fármacos de primeira escolha nessas condições, poderiam produzir resultados muito úteis. No entanto, ajuste de dose é necessário em termos de redução da dose e extensão do intervalo. Gabapentina tem um perfil farmacocinético favorável. É excretada inalterada pelos rins na urina.

Concentrações plasmáticas e toxicidade se correlacionam com o comprometimento da função renal. Sua meia-vida, 6 a 8 h em indivíduos saudáveis, diminui para 4 h após a hemodiálise e aumenta para 132 h sem hemodiálise em pacientes com DRC. A baixa ligação às proteínas torna a gabapentina fácil de ser dialisada (aproximadamente 35%). A dose recomendada em pacientes em hemodiálise é de até 300 mg/dia, com dose suplementar de 200 a 300 mg após cada sessão de hemodiálise.^{12,18}

Da mesma forma, pregabalina é facilmente dialisável porque tem baixo peso molecular (159,23 Da), baixo volume de distribuição (0,5 L/kg) e não está ligada à proteína plasmática. A dose máxima recomendada de pregabalina em pacientes é reduzida para 25 a 75 mg/dia, com doses suplementares após a diálise.

No entanto, um recente estudo prospectivo, aberto e de braço único sobre pregabalina para dor neuropática em pacientes em hemodiálise avaliou 45 pacientes cuidadosamente titulados para 150 mg durante um período de estudo de 12 semanas. Os autores relataram taxa de abstinência de 22,2% em razão de

efeitos colaterais (principalmente sonolência e tontura), sem eventos adversos graves relacionados ao medicamento.¹²

Mioclonia foi descrita como possível complicação da toxicidade dos gabapentinoides em pacientes com insuficiência renal aguda. Concentrações séricas maiores que 15 µg/mL foram associadas à neurotoxicidade sintomática, que pode exigir a descontinuação do tratamento com gabapentina.¹²

Gabapentinoides têm sido usados para o tratamento do prurido urêmico, um sintoma comum em pacientes que requerem diálise. O acúmulo de substâncias pruritogênicas, concentrações elevadas de cálcio e fósforo, xerose, hiperparatireoidismo secundário, envelhecimento e reações relacionadas a medicamentos são contribuintes comuns para a geração de prurido em pacientes em hemodiálise. Neuropatias são muito comuns em pacientes em hemodiálise com prurido.^{1,12,18}

Gabapentina tem sido usada no tratamento de câibras musculares durante a hemodiálise, na dose de 300 mg, antes de cada sessão de diálise. Reduziu significativamente a frequência e a intensidade das cólicas, sem quaisquer eventos adversos importantes.^{12,18}

Carbamazepina é moderadamente dialisável porque tem peso molecular relativamente baixo, mas alta ligação às proteínas (75%), o que torna a eliminação por remoção por difusão difícil. Além disso, é um indutor potente do CYP450, portanto pode causar interações fármaco-fármaco em pacientes polimedicados. Técnicas de remoção extracorpórea são opções terapêuticas eficazes em pacientes com intoxicação por carbamazepina quando convulsões refratárias, disritmias com risco de morte, depressão respiratória e/ou coma estão presentes. Técnicas de diálise intermitente são preferidas na terapia de substituição renal contínua.¹²

Efeitos colaterais anticolinérgicos dos ADTs podem causar retenção urinária e hipotensão ortostática, o que pode limitar a ultrafiltração. A toxicidade pode causar confusão, sedação excessiva, boca seca e prolongamento do intervalo QT. Amitriptilina é indicada para dor neuropática com dose oral diária inicial de 12,5 a 25 mg, até a dose de manutenção de 150 mg. O significado clínico do aumento da concentração de conjugado dos metabólitos dessa classe ainda é desconhecido.¹²

Duloxetina, que é fortemente recomendada para neuropatia periférica diabética dolorosa, deve ser evitada em pacientes com CrCL inferior a 30 mL/min pelo aumento significativo (duas vezes) na biodisponibilidade. A depuração de venlafaxina é significativamente afetada pela doença renal. A meia-vida da venlafaxina e de seu metabólito ativo CYP2D6 O-desmetilvenlafaxina é prolongada em indivíduos que estejam realizando hemodiálise, portanto ajuste da dose (50% da dose padrão) é necessário para pacientes com DRC. Nenhum suplemento é necessário para as sessões de diálise. Interações medicamentosas e polimorfismo genético podem elevar o risco de toxicidade.^{1,12}

Antidepressivos podem ser úteis em pacientes em hemodiálise, para o tratamento de neuropatias dolorosas, e também desempenham um papel em sua atividade antidepressiva, pois a depressão é uma comorbidade muito comum de dor crônica e hemodiálise crônica. ISRSs são os medicamentos preferidos para serem usados como resultado de sua atividade antidepressiva e perfil de tolerabilidade seguro. No entanto, pacientes e cuidadores muitas vezes relutam em receber e prescrever antidepressivos, portanto tais pacientes costumam ser subtratados.^{1,12}

Uma revisão sistemática recente concluiu que a maioria dos estudos sobre antidepressivos para depressão em pacientes com DRC envolveu um pequeno número de indivíduos e foi observacional, levando a um possível viés. Redução da dose é atualmente recomendada para selegilina, amitriptilinoxido, venlafaxina, desvenlafaxina, milnaciprano, bupropiona, reboxetina e tianeptina.^{1,12}

Em geral, antidepressivos devem ser iniciados com doses mais baixas e cuidadosamente titulados até a dose efetiva para reduzir o risco de efeitos colaterais.^{1,12}

Considerações finais

Dor é um sintoma comum em pacientes idosos, hepatopatas e renais crônicos, sendo muitas vezes pouco reconhecida e não tratada adequadamente. Barreiras para o manejo adequado da dor nesses pacientes incluem pouca consciência sobre as consequências da dor, educação médica insuficiente e medo de possíveis efeitos colaterais das medicações.

Referências bibliográficas

- Davidson NS. Management of chronic pain in advanced chronic kidney disease. UpToDate 2021.
- Murphy EJ. Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease. *Anaesth Intensive Care*. 2005;33(3):311-22.
- Galicia-Castillo MC, Weiner DK. Treatment of chronic non-cancer pain in older adults. UpToDate. 2021.
- Lutz M. Metamizole (dipyrone) and the liver: a review of the literature. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(11):1433-42.
- Pain severity and analgesics use in the community-dwelling older population: a drug utilization study from Germany. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(12):1695-707.
- Gosch M. Analgetika beim geriatrischen Patienten. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Interaktionen [Analgesics in geriatric patients. Adverse side effects and interactions]. *Z Gerontol Geriatr*. 2015;48(5):483-92; quiz 493.
- Abdulla A, Adams N, Bone M, et al.; British Geriatric Society. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing*. 2013;42.
- Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(5):451-8.
- Murphy EJ. Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease. *Anaesth Intensive Care*. 2005;33(3):311-22.
- Bosilkovska M, Walder B, Besson M, et al. Analgesics in patients with hepatic impairment. *Drugs*. 2012;72(12):1645-69.
- Saab S, Konyon PG, Viramontes MR, et al. Limited knowledge of acetaminophen in patients with liver disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2016;4(4):281-7.
- Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, et al. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Aging Dis*. 2018;9(1):143-50.
- Davison SN, Ferro CJ. Management of pain in chronic kidney disease. *Prog Palliat Care*. 2009;17(4):186-95.
- Davison SN. The prevalence and management of chronic pain in end-stage renal disease. *J Palliat Med*. 2007;10(6):1277.
- Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage*. 2004;28(5):497-504.

15. Harris D. Pain management in patients with renal impairment. *Eur J Palliat Care*. 2008;15:214.
16. Healy DG, Ingle GT, Brown P. Pregabalin- and gabapentin-associated myoclonus in a patient with chronic renal failure. *Mov Disord*. 2009; 24(13):2028-9.
17. Juan ET, Olagüe-Díaz P, Royo-Maicas P, et al. Acute renal failure due to gabapentin. A case report and literature. *Nefrología*. 2012; 32(1):130.
18. Altman R, Bosch B, Brune K, et al. Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs*. 2015;75(8):859-77.

Capítulo 12

Dor aguda pós-operatória

Gustavo de Moura Peixoto

Introdução

A dor aguda pós-operatória resulta da injúria tecidual associada à cirurgia, tem duração autolimitada e resolução durante o processo cicatricial. Apresenta intensidade decrescente e duração até três meses após a cirurgia.¹

Estima-se que nas primeiras 24 horas após um procedimento cirúrgico, aproximadamente 80% dos pacientes vão queixar-se de dor. Destes, mais de 58% vão referir dor moderada e mais de 27%, dor grave ou de forte intensidade.^{2,3}

O manejo perioperatório da dor visa aliviar o sofrimento, promover deambulação precoce, reduzir o tempo de internação e proporcionar satisfação ao paciente. Devem ser levados em conta as condições clínicas e psicológicas do paciente, o procedimento cirúrgico a ser realizado, medicamentos de uso contínuo utilizados pelo paciente, além de história pregressa de cirurgias.⁴⁻⁶

A resposta neuroendócrina à lesão tecidual ocasiona diversas alterações fisiopatológicas sistêmicas. Como exemplo, pode-se citar o aumento da atividade do sistema nervoso central, hormônio adrenocorticotrófico, cortisol, glucagon, glicemia, sistema renina-angiotensina-aldosterona, interleucinas e de outras citocinas pró-inflamatórias e diminuição da insulina.

Além disso, diversas são as alterações nos sistemas respiratório, cardiovascular, imunológico, musculoesquelético e trato gastrointestinal, além de efeitos neuropsicológicos.

O uso de opioides tem aumentado em todo o mundo, chegando a níveis críticos em alguns países, e a cirurgia pode ser um fator desencadeante para seu uso em muitos pacientes.⁴⁻⁶ A melhor estratégia de controle da dor pós-operatória consiste na terapia multimodal, visando minimizar e reduzir o consumo de opioides.

Estudos indicam que a dor ainda é a principal causa de readmissão hospitalar após cirurgia, portanto deve ser mais bem manejada. Outros benefícios proporcionados pelo tratamento da dor aguda pós-operatória incluem: redução do risco de dor crônica pós-operatória; facilitação da fisioterapia/reabilitação pós-operatória; retorno mais precoce às atividades diárias; melhor qualidade de vida.³

Mecanismos da dor perioperatória

A dor aguda pós-operatória resulta de uma inflamação causada por um tecido lesado ou injúria nervosa direta, liberando mediadores inflamatórios que produzem maior sensibilidade ao estímulo (hiperalgesia) e até mesmo maior percepção de dor mediante estímulos não nocivos (alodinia). Outros mecanismos que contribuem para hiperalgesia e alodinia incluem sensibilização periférica de receptores (hiperalgesia primária) e aumento da excitabilidade dos neurônios do sistema nervoso central (hiperalgesia secundária).⁷⁻⁹

Ao longo do tempo, o controle da dor pós-operatória se baseou na utilização de medicamentos opioides, com o objetivo de controlar os mecanismos centrais de percepção da dor. Contudo, uma melhor abordagem envolve a combinação de diferentes técnicas analgésicas de controle da dor, também conhecida como analgesia multimodal.

A analgesia multimodal consiste na utilização de fármacos e/ou técnicas combinadas que atuam por mais de um mecanismo ou via de transmissão da dor e proporciona sinergismo no combate à dor com redução de efeitos colaterais. Essa abordagem visa reduzir, ou mesmo eliminar, a necessidade de uso de opioides no controle da dor.^{8,9}

A atividade de receptores que transmitem o estímulo doloroso pode ser diretamente bloqueada (ex.: lidocaína) ou agentes anti-inflamatórios (ex.: anti-inflamatórios não esteroidais [AINEs] e corticosteroides) podem ser usados para diminuir a resposta neuroendócrina local associada à injúria tecidual. Com isso, diminuem indiretamente a ativação de receptores da dor.

Outros agentes analgésicos têm como ação a inibição parcial ou total de neurotransmissores (ex.: dextroetamina, clonidina, paracetamol, gabapentina, pregabalina). Neurotransmissores são responsáveis por enviar sinais elétricos através das junções entre os neurônios. A atividade de diversos neurotransmissores é modulada visando produzir analgesia, incluindo substância P, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, aspartato, glutamato e ácido gama-aminobutírico (GABA).

Analgesia preemptiva e preventiva

O conceito de analgesia preemptiva consiste na utilização de estratégias analgésicas antes da incisão cirúrgica ou do estímulo doloroso. Em teoria, a utilização de terapia analgésica antes da lesão seria capaz de diminuir a intensidade da dor, a transmissão e o processamento do estímulo doloroso no sistema nervoso central e no periférico e, conseqüentemente, evitar a sensibilização central (hiperalgesia e alodinia) e a amplificação da dor. Contudo, esse tema ainda se mantém

controverso, pois alguns estudos concluíram que o tempo pré-operatório não é capaz de reduzir a dor pós-operatória, nem o uso de opioides.¹⁰

Diante disto, foi criado o conceito de analgesia preventiva. Consiste em uma abordagem mais abrangente de redução da dor aguda pós-operatória. Seu objetivo é reduzir a sensibilização ao estímulo doloroso durante o período pré-operatório, o intraoperatório e o pós-operatório, por meio da administração de analgésicos em qualquer período perioperatório. Um agente analgésico preventivo é efetivo quando a dor pós-operatória ou o consumo de analgésicos é reduzido além da duração de ação do fármaco ou da técnica analgésica.^{11,12}

Há diversas técnicas de analgesia preventiva efetivas e capazes de reduzir a transmissão do estímulo nociceptivo. Tal ação ocorre pelo bloqueio, diminuição da ativação ou inibição da produção e atividade de neurotransmissores envolvidos na transmissão da dor. Como resultado, há redução do consumo de opioides e seus efeitos colaterais.

Alguns exemplos incluem a administração combinada de fármacos que atuam amplificando o efeito do outro. Exs.: cetamina, clonidina, dipirona, AINEs, gabapentinóides, lidocaína etc.

A associação de técnicas de bloqueios regionais e de neuroeixo evita a utilização de opioides em excesso por via venosa e seus efeitos colaterais indesejados.

• Anestésicos locais

Podem ser injetados na proximidade da incisão cirúrgica e promovem analgesia preventiva. Uma metanálise evidenciou diminuição do consumo de analgésicos e aumento do tempo do primeiro resgate, porém não demonstrou diferenças nos escores de dor pós-operatória. Outros estudos randomizados revelaram que injeção de anestésico local na ferida operatória reduz a dor pós-operatória somática, mas não a dor visceral.¹³⁻¹⁷

• Analgésicos sistêmicos

Para analgesia preventiva, analgésicos não opioides sistêmicos, como AINEs, paracetamol, antidepressivos, anticonvulsivantes e alfa-2-agonistas, podem, em alguns casos, substituir o uso de opioides ou mesmo proporcionar efeito combinado aos opioides, como parte da estratégia multimodal, especialmente a pacientes tolerantes ao uso de opioides.^{18,19}

AINEs e paracetamol são bastante utilizados nos protocolos de analgesia multimodal e seus benefícios foram bem descritos. Ambos apresentam diferentes mecanismos de ação e estudos demonstram que a utilização combinada desses fármacos é mais efetiva em relação ao uso isolado de apenas um deles.²⁰⁻²³

No Brasil, dipirona é uma medicação amplamente utilizada no pós-operatório, em razão de paracetamol venoso ainda não ter sido amplamente difundido por todo o Brasil.

Estratégias de controle da dor pós-operatória

Inicialmente, é fundamental conhecer o paciente previamente ao ato cirúrgico para se traçar a melhor estratégia, individualizando cada caso. Alguns tópicos são sugeridos: realização de avaliação pré-anestésica; gerenciamentos multimodal e multidisciplinar da dor; avaliação regular para manejo da dor conforme necessidade; educação do paciente e cuidador sobre o plano de tratamento da dor, visando à redução gradual dos analgésicos, ao armazenamento e ao descarte de opioides; consulta com especialistas em dor nos casos de pacientes que apresentem quadros prévios de dores crônicas.²⁴

O efetivo controle da dor aguda pós-operatória inicia antes do dia da cirurgia. Adotar uma estratégia multimodal não significa utilizar as mesmas técnicas analgésicas para todos os pacientes. Deve-se individualizar o tratamento, levando em consideração a correta escolha dos medicamentos analgésicos e suas respectivas doses de acordo com a necessidade do paciente.

O objetivo primário é proporcionar conforto no despertar da anestesia e no encaminhamento para recuperação pós-anestésica e, posteriormente, para a enfermaria.

De acordo com cada cenário, algumas perguntas devem ser consideradas para a adoção da melhor estratégia multimodal de controle da dor pós-operatória.

• Quais são a duração e a intensidade da dor esperada associada ao procedimento cirúrgico?

Procedimentos cirúrgicos de menor porte, ambulatoriais ou de baixo risco, como excisão de lipoma, procedimentos ortopédicos menores (que não envolvem ossos nem articulações), estão associados a menores níveis de dor no pós-operatório. Nesses casos, é preferível utilizar bloqueios regionais e anestesia local pelo cirurgião, associada ou não à sedação, à anestesia geral.

Quando a anestesia geral for indicada, será necessário utilizar agentes opioides de curta duração, apenas no momento da indução anestésica e no manejo da via aérea. A injeção pelo cirurgião de anestésico local na ferida operatória costuma ser suficiente para controlar a dor pós-operatória nesses casos.

Por outro lado, procedimentos cirúrgicos invasivos ou de maior porte resultam em dor moderada a grave no pós-operatório, que pode durar dias ou

semanas, como na artroplastia total de joelho, cirurgias abdominais abertas e artrodeose de coluna com instrumentação. Nesses casos, deve-se optar por uma estratégia multimodal mais completa, que permite incluir o uso de maiores doses de opioides venosos e de longa duração. Para cirurgias em que é possível realizar bloqueio peridural, o objetivo é estabelecer analgesia adequada previamente ao despertar da anestesia, no mínimo 30 minutos antes do fim da cirurgia.

- **Bloqueio de neuroeixo e anestesia regional ou local são passíveis de serem utilizados?**

Sempre que possível, deve-se utilizar tais procedimentos como parte da estratégia multimodal de controle da dor pós-operatória. Em alguns casos, a técnica de anestesia/analgesia regional é capaz de promover adequado controle da dor sem adição de medicação sistêmica, como em casos de bloqueio do plexo braquial para cirurgias ortopédicas em membro superior.

Em outros casos, a adição de analgésicos opioides e não opioides pode ser necessária para o controle da dor. Como exemplo, em cirurgia de correção de hérnia abdominal, a realização de *TAP block* (bloqueio do plano transversal abdominal) ou infiltração da ferida operatória aliviará apenas a dor de parede abdominal, mas não auxiliará o controle da dor visceral associada a esse procedimento.

A localização da cirurgia e correspondente inervação devem ser utilizadas de base para escolher quais nervos devem ser bloqueados, em qual nível deve ser realizado o bloqueio ou até mesmo se o bloqueio é indicado. Como exemplo, em cirurgia abdominal superior em que o bloqueio peridural não pode ser realizado, pode-se optar pela realização de bloqueios regionais (bloqueio paravertebral ou interfasciais) visando promover diminuição dos níveis de dor, mesmo que seja necessária a adição de medicamentos sistêmicos em menor dose.

- **Há particularidades de seu paciente que podem afetar a escolha da estratégia de controle da dor?**

Algumas técnicas de anestesia regional são contraindicadas em casos de distúrbios da coagulação e disfunção plaquetária ou podem ser de difícil realização em obesos, portadores de espondilite anquilosante ou naqueles submetidos à cirurgia prévia de coluna. Pacientes em uso crônico de opioides necessitam de uma estratégia mais abrangente de controle da dor. Idosos e portadores de síndrome da apneia/hipopneia obstrutiva do sono podem ser mais susceptíveis aos efeitos colaterais de medicamentos sedativos e opioides, sendo necessária a adequação da dose ou mesmo evitar o uso desses medicamentos.

Tratamento farmacológico da dor aguda pós-operatória

• Opioides

Opioides são os agentes parenterais mais utilizados no controle da dor pós-operatória, mas devem ser utilizados com cautela. Morfina é a referência com que outros opioides são comparados. Uma estratégia multimodal otimizada visa maximizar o uso de analgésicos não opioides para reduzir efeitos colaterais ocasionados pelos opioides.²⁵⁻²⁸ Podem ser utilizados por vias oral (VO), intravenosa (IV), intramuscular (IM), subcutânea (SC), transdérmica (TD) e transmucosa.

A administração em *bolus*, IV, é comumente utilizada em casos de dor moderada, com titulação da dose conforme a necessidade, evitando instabilidade hemodinâmica e depressão respiratória. O uso intermitente dos opioides não é capaz de manter níveis séricos plasmáticos constantes.

Infusões IV contínuas de opioides podem ser utilizadas para dores moderada a grave difíceis de serem manejadas por injeções IV em *bolus*. Também podem ser utilizadas para proporcionar analgesia em pacientes em ventilação mecânica. Recomenda-se que infusões IV contínuas de opioides sejam utilizadas apenas em pacientes sob monitorização.

A analgesia controlada pelo paciente é uma estratégia útil em pacientes conscientes e colaborativos capazes de entender as instruções para o uso dessa ferramenta. Essa técnica permite que o paciente administre a própria dose de opioide até um limite previamente programado pelo médico assistente.

Os opioides mais utilizados em infusões IV contínuas são morfina, fentanila e hidromorfona (essa última ainda não disponível no Brasil).

Os receptores opioides principais são mu, delta e kappa. Entre os principais mecanismos de ação dos opioides, há inibição do influxo pré-sináptico do cálcio e da liberação de neurotransmissores excitatórios, aumento do efluxo de potássio e modulação no nível do sistema límbico.²⁵

• Morfina

Opioide utilizado como referência para o cálculo de potência analgésica, amplamente utilizado no controle da dor. Indicado nos casos de dor moderada ou intensa.²⁵⁻²⁸

Características:

- Início de ação rápido, com pico de efeito ocorrendo em 20 min após *bolus*, IV.
- Efeito analgésico de 4 a 5 h.

- Meia-vida de eliminação de 2 a 3 h.
- Biodisponibilidade oral de 35% a 75% em razão de efeito de primeira passagem hepática.
- Metabólitos = morfina 3-glucoronídeo e 6-glucoronídeo (ativo).
- Excreção renal e metabolização hepática.

Em hepatopatas, a biodisponibilidade pode aumentar, exigindo um incremento no intervalo das doses.

Em nefropatas, metabólitos ativos podem se acumular e causar toxicidade.

Sugestão de uso:

- IV: 1 a 3 mg, a cada 5 minutos, até o controle da dor. Atentar para sedação, queda na saturação de oxigênio inferior a 95% e hipotensão. Após controle inicial da dor, programar doses de 1 a 3 mg, IV, a cada 4 a 6 h, conforme a necessidade.
- IM: 5 a 10 mg, porém não é recomendada a administração repetida por essa via, em razão da dor no local da aplicação, absorção variável e pico de efeito mais tardio.
- SC: recomendado apenas a pacientes em cuidados paliativos. A injeção SC causa irritação local e dor e não deve ser utilizada repetidamente.
- VO: 10 a 20 mg de morfina de liberação imediata a cada 4 h. A morfina de liberação prolongada pode ainda ser utilizada na dose de 10 a 30 mg, a cada 12 h.

• Fentanila

Características:

- Opioide sintético derivado da morfina. Apresenta maior lipossolubilidade e potência cem vezes maior que a da morfina.
- Início de ação rápido, com pico de efeito ocorrendo em 3 a 5 min, após *bolus*, IV, em razão de sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica.
- Meia-vida de eliminação de 2 a 4 h.
- Metabolização hepática (evite seu uso em hepatopatas) e excreção renal (reduza a dose em nefropatas).
- Fentanila não libera histamina, por isso é preferível na presença de instabilidade hemodinâmica ou broncospasmo.

Sugestão de uso:

- IV – 25 a 50 µg, a cada 5 min, até controle da dor moderada; 50 a 100 µg, a cada 5 min, até controle da dor intensa.

- Infusão IV contínua: utilizada nas unidades de terapia intensiva em pacientes em ventilação mecânica. A administração por mais de cinco dias está associada à deposição do fármaco em tecido adiposo e sedação prolongada.

O uso de altas doses de infusão IV contínua de fentanila (10 µg/kg/h) se associa ao desenvolvimento de hiperalgesia induzida por opioides. Além disso, a administração intraoperatória de altas doses de fentanila se relaciona ao desenvolvimento de tolerância.^{29,30}

• Tramadol

Opioide fraco com afinidade parcial pelo receptor mu. Indicado no tratamento de dor pós-operatória moderada a intensa.²⁹

Além do mecanismo de ação em receptores opioides, esse fármaco inibe a recaptação de serotonina e noradrenalina.

Apresenta menor incidência de sedação, de depressão respiratória, de efeitos hemodinâmicos e de alterações no trato gastrointestinal.

É uma boa opção de uso em idosos, obesos e pacientes com comprometimento cardiopulmonar. Deve-se reduzir a dose em hepatopatas e nefropatas.

Início de ação em 30 a 60 min, após dose VO, atingindo pico de concentração plasmática em 2 h. Após dose IV, atinge pico de concentração plasmática em até 20 min.

Obs.: atente para o uso concomitante com antidepressivos, pois diminui o limiar de convulsão, podendo precipitar o surgimento de crises convulsivas.

Sugestão de uso:

- IV - 50 a 100 mg, a cada 6 h, em infusão lenta de pelo menos 15 min, diluída em soro fisiológico a 0,9%. Dose máxima de 400 mg/dia.
- VO: 50 a 100 mg, a cada 6 h. Na suspensão oral, 20 gotas correspondem a 50 mg. Duração de efeito de 4 a 6 h, porém encontram-se disponíveis comprimidos de liberação prolongada que permitem a utilização a cada 12 h.

• Codeína

Opioide fraco com opção apenas VO no Brasil. Necessita de metabolização hepática para ter efeito analgésico. Estima-se que até 10% dos caucasianos e 2% dos orientais não sejam capazes de metabolizar esse fármaco.²⁹

Início de ação em 20 min após dose VO.

Sugestão de uso:

- VO: 30 a 60 mg, a cada 4 a 6 h. Há associações da codeína 30 mg com paracetamol 500 mg que devem ser administradas a cada 6 h.

• Nalbufina

Opioide agonista/antagonista que apresenta efeito agonista parcial do receptor kappa e antagonista do receptor mu.

Utilizada em dores moderadas a intensas, bem como para tratar prurido causado pela morfina.

A potência analgésica é equivalente a 70% da potência da morfina, sendo considerado um opioide fraco por apresentar efeito teto.

Por ser antagonista mu, esse fármaco não deve ser utilizado associado a outro opioide agonista mu.

Apresenta rápido início de ação e duração de efeito de 3 a 6 h.

Sugestão de uso:

- IV: 10 a 20 mg, a cada 6 h. Pode ser administrada em *bolus*.

• Metadona

Opioide forte com potência analgésica superior à da morfina. Apresenta efeito agonista mu, antagonista dos receptores NMDA e inibidor de recaptação de serotonina e noradrenalina.²⁹

Metabolização hepática e no intestino. Excreção através das fezes, sendo seguro em pacientes nefropatas. Não apresenta metabólitos ativos.

Elevada lipossolubilidade, com risco de acúmulo no organismo, podendo ocasionar sedação e depressão respiratória, sobrepondo os efeitos analgésicos.

Sugestão de uso:

- VO: 5 a 10 mg, a cada 12 h.
- IV: 3 a 5 mg titulados conforme a necessidade.
- SC: não recomendada. Ocorre toxicidade com a administração subcutânea, com surgimento de edema e dor local.

Efeitos colaterais dos opioides

Sonolência, depressão respiratória, retenção urinária, náuseas e vômitos.

O retardo no trânsito intestinal após administração prolongada resulta em constipação e íleo paralítico em alguns casos. Esse efeito é resultante da ação local dos opioides nos receptores do trato gastrointestinal.

A liberação de histamina ocorre com a administração da morfina e pode produzir vermelhidão, prurido, hipotensão e broncoespasmo.

• Anti-inflamatórios não esteroidais

A administração de AINEs pode reduzir a dose de opioide necessária para controle da dor, bem como a ocorrência de efeitos colaterais relacionados ao uso do opioide.

Em uma metanálise de 52 estudos randomizados que utilizaram a estratégia de analgesia multimodal com analgésicos não opioides, observou-se que o uso de AINEs é capaz de reduzir o consumo de opioides, a intensidade da dor e a incidência de náusea, vômito e sedação, em comparação ao uso isolado de morfina no controle da dor.^{22,31}

AINEs podem fazer parte de uma estratégia de analgesia multimodal como adjuvantes a outras modalidades, a exemplo da analgesia regional.

Anti-inflamatórios não esteroidais não seletivos

Diclofenaco, cetorolaco, ibuprofeno e cetoprofeno são exemplos de AINEs não seletivos disponíveis no mercado brasileiro. Essa classe de medicamentos pode ser usada visando ao conceito já abordado de analgesia preventiva.

Sugestão de uso IV:

- Cetorolaco 15 a 30 mg, IV, ou 0,5 mg/kg, a cada 8 h.
- Cetoprofeno 100 mg ou 1 mg/kg, a cada 8 h.
- Tenoxicam 20 mg ou 0,4 mg/kg, a cada 12 h.

Sugestão de uso VO no pós-operatório:

Bexai® 35 mg – uma cápsula a cada 8 a 12 h.

- Bexai® é o primeiro AINE com nanopartículas disponível no mercado. Essa tecnologia permite administrar uma menor dose de até 20%, porém com a mesma eficácia e potência dos medicamentos convencionais em doses mais altas.
- Nivux® 100 mg/20 mg – uma cápsula a cada 12 h.

Inibidores da ciclo-oxigenase 2

Os inibidores da ciclo-oxigenase 2 (COX-2) são AINEs que atuam apenas em uma das isoformas da enzima ciclo-oxigenase. Doses únicas de inibidores da COX-2 podem ser usadas para diminuir a necessidade de uso de opioides no pós-operatório.

Sugestão de uso IV:

- Parecoxibe 40 mg, IV ou IM, a cada 24 h, por até cinco dias. Para prevenir dor pós-operatória, recomenda-se sua administração 30 a 45 min antes do procedimento cirúrgico. Dose máxima diária de 80 mg, IV ou IM.

Sugestão de uso VO:

- Celecoxibe 200 a 400 mg, a cada 12 h.
- Etoricoxibe 60 a 120 mg, a cada 12 ou 24 h.

• Paracetamol

Apresenta propriedades analgésicas e antitérmicas. Utilizado para dor leve ou moderada a intensa quando combinado com outros fármacos.³²

Com alta biodisponibilidade oral, exerce efeito sinérgico a outros analgésicos, como opioides e AINEs.

Início de ação 40 min e duração de efeito de 4 a 6 h.

Metabolização hepática (oxidação via P450) com relatos de hepatotoxicidade, sendo a principal causa de insuficiência hepática aguda de origem farmacológica no mundo.

Sugestão de uso:

- VO: 500 a 750 mg, a cada 4 a 6 h. Dose máxima de 3 g/dia (tendência atual). Em etilistas e hepatopatas, dose máxima de 2 g/dia.
- IV: 500 a 1.000 mg, a cada 4 a 6 h.

• Dipirona

Apresenta propriedades analgésicas, antitérmicas e antiespasmódicas.

Elevada biodisponibilidade VO. Apresenta metabolização hepática com metabólitos ativos e eliminação renal.

O risco de agranulocitose é baixo e chega a ser inferior ao dos demais AINEs.

Sugestão de uso:

- IV: 1 a 2 g ou 30 mg/kg, a cada 6 h. Para controle da dor pós-operatória, pode ser utilizado por curto período na dose de 2 g, a cada 6 h. Dose máxima de 8 g.
- VO: 1 g, a cada 4 a 6 h.
- IM: não recomendado. Pode causar dor local e apresenta absorção errática.

• Cetamina

A cetamina é um inibidor não competitivo e reversível do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) e também atua em receptores mu opioides, receptores monoaminérgicos, receptores ligados ao GABA, entre outros. Pode ser usada em doses subanestésicas no período perioperatório, geralmente em pacientes cuja dor

pode ser de difícil controle apenas com o uso de opioides, seja por procedimento cirúrgico doloroso ou por tolerância e dependência de opioides. Como exemplo, foi demonstrado que a cetamina perioperatória em baixas doses diminui a necessidade de uso de opioides em pacientes com tolerância a opioides e que se submetem à cirurgia da coluna.³³⁻³⁶

Cetamina também pode ser útil a pacientes que apresentam risco aumentado de depressão respiratória relacionada ao uso de opioides (exs.: obesos e apneia obstrutiva do sono).

Seu uso clínico é limitado em alguns casos pela possibilidade de causar alucinações e estado mental dissociativo.

Em 2018, foi publicado um consenso americano contendo as diretrizes do uso intravenoso da cetamina na dor aguda. Tais diretrizes são baseadas no consenso de especialistas e oferecem orientação para a utilização desse importante fármaco na estratégia de analgesia multimodal.

Sugestão de uso:

- IV: intraoperatório: dose de 0,3 a 0,5 mg/kg, em *bolus*, IV, na indução anestésica, associada ou não à infusão de 0,1 a 0,5 mg/kg/h, IV. A infusão deve ser descontinuada 60 min antes do término da cirurgia para evitar despertar prolongado da anestesia.³⁶

Em uma revisão sistemática de 2011 e uma metanálise de ensaios clínicos com uso perioperatório de cetamina IV, observaram-se redução no consumo total de opioides e aumento no tempo para uso do primeiro analgésico.³⁷

Pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos com maior potencial de causar dor, como em cirurgias torácicas, abdominais superiores e ortopédicas maiores, tiveram melhora nos escores de dor e diminuição no consumo de opioides. A cetamina não foi eficaz naqueles submetidos a cirurgias associadas à dor leve, como amigdalectomia, cirurgias dentárias ou de cabeça e pescoço.

Em outra metanálise de ensaios clínicos randomizados, incluindo pacientes submetidos à cirurgia de coluna, cetamina reduziu o consumo de morfina e os escores de dor nas primeiras 24 h de pós-operatório, sem aumento de efeitos adversos.³⁸

Estudos evidenciam o papel da cetamina na prevenção e no tratamento de dores crônicas pós-operatórias, mas o tempo efetivo e a dosagem não foram estabelecidos.^{39,40}

• Lidocaína

A lidocaína IV pode ser administrada por infusão contínua no intraoperatório e/ou no pós-operatório para o tratamento da dor, como parte de uma estratégia

multimodal de controle da dor quando técnicas de anestesia regional não são possíveis. Sempre que lidocaína é administrada por via intravenosa, deve-se atentar para a possibilidade de toxicidade sistêmica do anestésico local.

Um consenso internacional sobre o uso intraoperatório de lidocaína IV sugeriu algumas recomendações, reconhecendo que doses ideais para lidocaína IV ainda não foram estabelecidas.⁴¹

- A dosagem de lidocaína IV deve ser baseada no peso corporal ideal.
- O *bolus* inicial deve ser $\leq 1,5$ mg/kg, IV, seguido de infusão contínua IV $\leq 1,5$ mg/kg/h, IV.
- A infusão pode ser iniciada no intraoperatório e continuada no pós-operatório sob monitorização por até 24 horas.
- Administração de lidocaína IV deve ser adiada por pelo menos quatro horas após a realização de anestesia regional ou infiltração de anestésico local em ferida operatória.
- Procedimento de anestesia regional deve ser adiado pelo menos quatro horas após a interrupção de infusão IV de lidocaína.

Embora utilizada há décadas, os benefícios de lidocaína IV na dor aguda e crônica perioperatória ainda são inconclusivos.

Uma metanálise de 2018 contendo 68 estudos randomizados que compararam lidocaína IV com placebo ou analgesia peridural em vários procedimentos cirúrgicos não encontrou evidências robustas de efeitos benéficos da lidocaína no trato gastrointestinal, náuseas pós-operatórias, consumo de opioides nem dor pós-operatória. Contudo, a qualidade de evidência dos resultados é baixa.⁴²

Uma metanálise de 2020 de dez estudos randomizados (508 pacientes) de pacientes submetidos à cirurgia colorretal demonstrou que o uso de lidocaína IV resultou em diminuição nos escores de dor, tempo para defecar e tempo de internação. Contudo, o consumo de morfina no pós-operatório foi semelhante entre os grupos.⁴³

• Magnésio

O magnésio é um antagonista do receptor NMDA que produz importantes efeitos analgésicos, como supressão da dor neuropática, potencializa a analgesia promovida pelos opioides e atenua a tolerância ao uso de opioides. Magnésio por via IV foi considerado um adjuvante eficaz para a redução do consumo de opioides. Pode ser útil em pacientes com tolerância ao uso de opioides ou em razão de comorbidades do paciente.

Duas metanálises de ensaios clínicos avaliaram o uso de sulfato de magnésio, IV, no intraoperatório em comparação com placebo ou nenhum tratamento

em mais de 1.200 pacientes. Magnésio IV perioperatório reduziu o consumo de opioides e escores de dor nas primeiras 24 horas de pós-operatório, sem efeitos adversos graves.^{44,45}

O magnésio pode trazer benefícios quando usado em pacientes que também estão recebendo cetamina.

Em um estudo envolvendo 50 pacientes submetidos à cirurgia de escoliose, a adição de magnésio IV à cetamina IV no intraoperatório reduziu o consumo de morfina no pós-operatório em 30%, com melhora do sono e escores de satisfação, mas sem mudança nos escores de dor.⁴⁶

Sugestão de uso:

- IV: administração lenta em doses de 30 a 50 mg/kg na indução anestésica.

• Dexametasona

A dexametasona é eficaz em prevenir náuseas e vômitos pós-operatórios (NVPO) e também pode reduzir dor pós-operatória. Doses mais baixas de dexametasona podem ser necessárias para profilaxia de NVPO (4 a 5 mg, IV), em comparação às doses utilizadas para tratamento de dor pós-operatória (doses > 0,1 mg/kg, IV).^{47,48}

Os efeitos benéficos de dexametasona para dor pós-operatória não são claros e provavelmente se aplicam a tipos específicos de procedimentos.

Dados sobre a segurança da dexametasona profilática são inconclusivos e seu uso deve ser individualizado. Estudos demonstram que pode haver benefícios em populações cirúrgicas específicas como na cirurgia da coluna.^{49,50}

No entanto, os riscos dos corticosteroides perioperatórios podem incluir cicatrização prejudicada, hiperglicemia e imunossupressão que impedem sua rotineira incorporação no cuidado analgésico perioperatório.

• Gabapentinoides

Gabapentinoides são medicamentos adjuvantes importantes no controle da dor crônica, principalmente de caráter neuropático. Em casos selecionados, gabapentina e pregabalina podem também ser utilizadas como parte da estratégia multimodal no controle da dor aguda pós-operatória.

Alguns estudos demonstraram que gabapentinoides facilitam o desmame de opioides após a cirurgia e também apresentam efeito benéfico em pacientes usuários crônicos de opioides. Além disso, é relatada potencial redução do consumo de opioides e nos níveis de dor.⁵¹

Uma recente metanálise com 24.682 pacientes submetidos a diferentes tipos de cirurgia evidenciou que o uso de gabapentina ou pregabalina apresenta resul-

tados estatisticamente significativos, mas sem diferenças clinicamente relevantes no controle da dor aguda, subaguda ou crônica pós-operatória e no uso de opioides em comparação com placebo.⁵² Contudo, observou-se aumento dos efeitos colaterais, como sedação, tontura, disfunção cognitiva e *delirium*.

Efeito benéfico dos gabapentinoides em alguns tipos de cirurgia já foi relatado: cirurgia cardíaca, artroplastia de joelho, artroplastia de quadril e cirurgia de coluna. Contudo, ainda não foi estabelecida dose ideal pré-operatória de gabapentina e pregabalina para que seja utilizada de rotina. Deve-se atentar a potenciais efeitos colaterais e individualizar seu uso, principalmente em pacientes idosos.⁵³

Estudos sugerem a utilização de pregabalina em dose única pré-operatória de 75 a 150 mg, VO, e gabapentina 300 a 600 mg, VO.

Sugere-se mantê-las no perioperatório em pacientes que já fazem uso desses medicamentos.

• Agonistas alfa-2

Os alfa-2 agonistas, como clonidina e dexmedetomidina, produzem diversas respostas, incluindo analgesia, ansiólise, sedação e simpatólise. Podem ser administrados por via oral (apenas clonidina), IV, intratecal, perineural, tópica ou transdérmica.

Seu efeito está associado à redução do uso de opioides, aumento da duração de bloqueios, porém seu uso rotineiro é limitado pelos efeitos sedativos e de hipotensão.⁵⁴

Uma metanálise do uso perioperatório de clonidina demonstrou efeito poupador de morfina, porém sem efeito analgésico expressivo. Houve diminuição de náuseas e vômitos, porém com maior incidência de hipotensão no intra e no pós-operatório.⁵⁵

Uma metanálise com o uso de dexmedetomidina demonstrou efeito poupador de opioides, porém sem efeito expressivo na redução da dor em 24 h e aumento do risco de bradicardia.⁵⁵

Analgesia regional

Os bloqueios de neuroeixo e técnicas de analgesia regional compreendem tratamentos eficazes para controle da dor pós-operatória. Além disso, fornecem controle da dor pós-operatória superior quando comparados ao uso isolado de opioides sistêmicos, evitando alguns dos efeitos colaterais sistêmicos dos opioides.⁵⁶

A analgesia peridural pode facilitar o retorno precoce da função intestinal e melhorar o controle da dor, mas seu efeito sobre o tempo de permanência hospitalar e outros resultados são menos consistentes.^{57,58}

Uma metanálise de analgesia após cirurgia intra-abdominal relatou que analgesia peridural com o uso de opioide melhorou significativamente o controle da dor pós-operatória em comparação com o uso de analgesia controlada pelo paciente, IV, com opioide, embora tenha sido associada a mais incidência de prurido.⁵⁹

• Opioide no neuroeixo

A administração intraoperatória de opioide peridural ou intratecal reduz a necessidade de opioide sistêmico no pós-operatório. Para grandes cirurgias abdominais com incisão extensa, infusões epidurais com anestésico local fornecem alívio superior da dor quando comparadas com opioides parenterais. Em cirurgias menos extensas, entretanto, opioides intratecais sozinhos podem ser usados para analgesia pós-operatória. Uma única dose de opioide intratecal pode causar alívio substancial da dor por até 18 a 24 horas de pós-operatório. A analgesia neuroaxial também é adequada a esses pacientes usuários crônicos de opioides.

Opioide intratecal

Pequenas doses intratecais de morfina (0,1 a 0,2 mg) ou fentanila (10 a 20 µg) são comumente coadministradas com anestésico local como parte da raquianestesia. O início da analgesia e sua duração dependem da lipossolubilidade do fármaco e de como este é transportado dentro do líquido cefalorraquidiano. A morfina intratecal atinge efeito máximo em cerca de 45 minutos e dura de 18 a 24 horas. Em comparação, fentanila, que é mais lipofílica, tem início de ação mais rápido e duração de ação mais curta.⁶⁰

Opioide peridural

A dose peridural de morfina é cerca de cinco a dez vezes maior que a usada para administração intratecal. Dose de 2 a 3 mg de morfina peridural é comumente usada para analgesia peridural lombar e torácica baixa; no entanto, para cirurgias menos dolorosas ou em pacientes de alto risco, doses mais baixas podem fornecer analgesia adequada com menos efeitos colaterais. Por exemplo, morfina peridural 1,5 mg foi tão eficaz quanto 3 mg para dor pós-parto e associou-se à redução de 60% do prurido.⁶⁰

Analgesia peridural com anestésicos locais e opioides

Uma combinação de um anestésico local associado ao opioide é comumente administrada em infusão por meio de cateter peridural para dor pós-operatória, especialmente para procedimentos cirúrgicos abdominais e torácicos. Essa combinação reduz a dose total necessária e a frequência dos efeitos colaterais.⁶¹⁻⁶³

Combinações comumente usadas para analgesia pós-operatória incluem bupivacaína (0,125%), ropivacaína (0,2%) e fentanila (2 µ/mL).⁶⁴⁻⁶⁶

Outros adjuvantes podem ser administrados por infusão peridural em combinação com anestésicos: alfa-agonistas (por exemplo, clonidina), antagonistas do receptor de NMDA (por exemplo, cetamina) e, menos comumente, inibidores da colinesterase (por exemplo, neostigmina). O uso de adjuvantes apresenta efeito poupador de opioides e pode melhorar a analgesia pós-operatória para pacientes cirúrgicos enquanto diminui a incidência de efeitos adversos relacionados a opioides.⁶⁷⁻⁷²

Uma metanálise de cinco estudos randomizados comparou a eficácia da infusão peridural apenas com anestésico *versus* anestésico local combinado ao opioide para pacientes submetidos à laparotomia. O estudo concluiu que terapia combinada se associou à redução significativa nos escores de dor no primeiro dia de pós-operatório.⁶⁵

A analgesia peridural deve ser individualizada de acordo com as necessidades de cada paciente. Para cirurgia abdominal, o cateter peridural deve ser colocado em um nível torácico baixo ou lombar alto. Para cirurgia torácica, o cateter deve ser colocado em um nível médio torácico.

Medicações epidurais podem ser administradas por infusão contínua ou por analgesia peridural controlada pelo paciente (PCEA). Com PCEA, o paciente tem a capacidade de autoadministrar um *bolus* de medicação peridural. A bomba de PCEA pode ser programada com ou sem infusão basal, dose em *bolus*, período de bloqueio do *bolus* e dose total permitida durante um período específico.^{73,74}

Protocolos de infusão peridural dependem dos medicamentos escolhidos e são específicos da instituição.

Em geral, infusões epidurais (basais com ou sem PCEA) são iniciadas na sala de cirurgia antes da conclusão da cirurgia para alcançar o controle da dor.

• Bloqueios de nervos periféricos

Bloqueios de nervos periféricos podem ser usados para fornecer anestesia cirúrgica e para alívio da dor pós-operatória pela injeção de um anestésico local de ação prolongada, quando realizado bloqueio ou inserindo um cateter para permitir a infusão contínua da medicação.

Bloqueios de nervos periféricos são normalmente realizados usando orientação de ultrassom para localizar o nervo ou usando um estimulador de nervo, ou ambos. Para infusões perineurais usadas para alívio da dor pós-operatória, doses de um anestésico local de ação prolongada (por exemplo, ropivacaína a 0,2%) podem ser utilizadas de 4 a 10 mL/h.⁷⁵⁻⁸⁰

Bloqueios de nervos periféricos comumente usados para dor pós-operatória incluem bloqueios do plexo braquial para dor na extremidade superior e bloqueios do nervo ciático ou femoral, ou outros ramos da coluna plexo lombar, incluindo bloqueio do nervo safeno ao nível do canal dos adutores ou abaixo do joelho, para dor nos membros inferiores.

Bloqueios de nervos intercostais podem ser usados para analgesia pós-operatória após cirurgia de mama, toracotomia, toracoscopia videoassistida, colocação de dreno torácico e procedimentos abdominais superiores.^{81,82} O bloqueio paravertebral pode ser usado para fornecer analgesia em qualquer nível espinhal, mais comumente nos níveis torácicos e lombares superiores. O bloqueio paravertebral proporciona alívio da dor pós-operatória após cirurgia de mama, torácica ou abdominal.⁸³⁻⁸⁵

Bloqueios interfasciais, como o bloqueio do plano transversal do abdome (*TAP block*), são usados para analgesia pós-operatória para vários procedimentos abdominais, incluindo correção de hérnia inguinal, ressecção laparoscópica e aberta do intestino, histerectomia abdominal, parto cesáreo e prostatectomia radical retropúbica. Anestésico local é injetado sob orientação de ultrassom na fáscia entre o músculo oblíquo interno e o transversal abdominal.^{86,87}

O *TAP block* é usado como parte de protocolos de recuperação otimizada para cirurgia colorretal e como parte da estratégia multimodal de controle da dor, visando reduzir a necessidade de opioides.⁸⁸⁻⁹⁰

Considerações finais

Regimes de controle da dor devem ser adaptados às necessidades de cada paciente, levando-se em consideração a idade dele, condições clínicas, nível de ansiedade, preferências e tipo de procedimento cirúrgico.

A adoção de estratégia multimodal de controle da dor pós-operatória é sempre preferível. A utilização de medicamentos e/ou técnicas regionais de analgesia proporciona controle da dor pós-operatória, redução no consumo de opioides e conforto ao paciente no perioperatório.

Referências bibliográficas

1. Small C, Laycock H. Acute postoperative pain management. *Br J Surg.* 2019;107(2):e70-e80.
2. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology.* 2012;116(2):248-73.
3. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, et al. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg.* 2003;97(2):534-40.
4. Alam A, Juurlink DN. The prescription opioid epidemic: an overview for anesthesiologists. *Can J Anaesth.* 2016;63(1):61.
5. Mudumbai SC, Oliva EM, Lewis ET, et al. Time-to-cessation of postoperative opioids: a population-level analysis of the veterans affairs health care system. *Pain Med.* 2016; 17(9):1732.

6. Sun EC, Darnall BD, Baker LC, et al. Incidence of and risk factors for chronic opioid use among opioid-naïve patients in the postoperative period. *JAMA Intern Med.* 2016; 176(9):1286.
7. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anaesth.* 2001;48(10):1000.
8. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg.* 1993;77(2):362.
9. Suzuki H. Recent topics in the management of pain: development of the concept of preemptive analgesia. *Cell Transplant.* 1995;4(suppl. 1):S3.
10. Møiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology.* 2002;96(3):725.
11. Rosero EB, Joshi GP. Preemptive, preventive, multimodal analgesia: what do they really mean? *Plast Reconstr Surg.* 2014;134(4 suppl. 2):85S.
12. Katz J, Clarke H, Seltzer Z. Review article: preventive analgesia: quo vadimus? *Anesth Analg.* 2011;113(5):1242-53.
13. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, et al. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg.* 2005;100(3):757-73.
14. Ke RW, Portera SG, Bagous W, et al. A randomized, double-blinded trial of preemptive analgesia in laparoscopy. *Obstet Gynecol.* 1998;92(6):972.
15. Ghezzi F, Cromi A, Bergamini V, et al. Preemptive port site local anesthesia in gynecologic laparoscopy: a randomized, controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005; 12(3):210-5.
16. Updike GM, Manolitsas TP, Cohn DE, et al. Preemptive analgesia in gynecologic surgical procedures: preoperative wound infiltration with ropivacaine in patients who undergo laparotomy through a midline vertical incision. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188(4):901-5.
17. Leung CC, Chan YM, Ngai SW, et al. Effect of pre-incision skin infiltration on post-hysterectomy pain - A double-blind randomized controlled trial. *Anaesth Intensive Care.* 2000;28(5):510-6.
18. Hadi I, Morley-Forster PK, Dain S, et al. Brief review: perioperative management of the patient with chronic non-cancer pain. *Can J Anaesth.* 2006;53(12):1190-9.
19. Mitra S, Sinatra RS. Perioperative management of acute pain in the opioid-dependent patient. *Anesthesiology.* 2004;101(1):212-27.
20. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg.* 1993;77(5):1048-56.
21. Hebl JR, Dilger JA, Byer DE, et al. A pre-emptive multimodal pathway featuring peripheral nerve block improves perioperative outcomes after major orthopedic surgery. *Reg Anesth Pain Med.* 2008;33(6):510-7.
22. Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology.* 2005;103(6):1296-304.
23. Trabulsi EJ, Patel J, Viscusi ER, et al. Preemptive multimodal pain regimen reduces opioid analgesia for patients undergoing robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Urology.* 2010;76(5):1122-4.
24. Mariano ER, Dickerson DM, Szokol JW, et al. A multisociety organizational consensus process to define guiding principles for acute perioperative pain management. *Reg Anesth Pain Med.* 2022;47(2):118-27.
25. Wittels B, Sevarino FB. PCA in the obstetric patient. In: Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg B, et al. (ed.). *Acute pain: mechanism and management.* St. Louis: Mosby, 1992. p. 175.
26. Rapp-Zingraff N, Bayoumeu F, Baka N, et al. Analgesia after caesarean section: patient-controlled intravenous morphine vs. epidural morphine. *Int J Obstet Anesth.* 1997; 6(2):87-92.
27. Cade L, Ashley J. Towards optimal analgesia after caesarean section: comparison of epidural and intravenous patient-controlled opioid analgesia. *Anaesth Intensive Care.* 1993;21(5):696-9.
28. Wittels B, Glosten B, Faure EA, et al. Postcaesarean analgesia with both epidural morphine and intravenous patient-controlled analgesia: neurobehavioral outcomes among nursing neonates. *Anesth Analg.* 1997;85(3):600-6.
29. MacKenzie M, Zed PJ, Ensom MH. Opioid pharmacokinetics-pharmacodynamics: clinical implications in acute pain management in trauma. *Ann Pharmacother.* 2016; 50(3):209-18.
30. Lorenzini KI, Daali Y, Dayer P, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of opioids in healthy human volunteers. a minireview. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012;110(3):219-26.
31. McDaid C, Maund E, Rice S, et al. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the reduction of morphine-related side effects after major surgery: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2010;14(17):1-153.

32. Ong CK, Seymour RA, Lirk P, et al. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg*. 2010;110(4):1170-9.
33. Maher DP, Chen L, Mao J. Intravenous ketamine infusions for neuropathic pain management: a promising therapy in need of optimization. *Anesth Analg*. 2017;124(2):661-74.
34. Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, et al. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology*. 2010;113(3):639-46.
35. Boenigk K, Echevarria GC, Nisimov E, et al. Low-dose ketamine infusion reduces postoperative hydromorphone requirements in opioid-tolerant patients following spinal fusion: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2019;36(1):8-15.
36. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvaanendran A, et al. Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for acute pain management from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43(5):456-66.
37. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, et al. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*. 2011;58(10):911-23.
38. Pendi A, Field R, Farhan SD, et al. Perioperative ketamine for analgesia in spine surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2018; 43(5):E299-E307.
39. Wang L, Johnston B, Kaushal A, et al. Ketamine added to morphine or hydromorphone patient-controlled analgesia for acute postoperative pain in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Can J Anaesth*. 2016;63(3):311-25.
40. Yenigun A, Yilmaz S, Dogan R, et al. Demonstration of analgesic effect of intranasal ketamine and intranasal fentanyl for postoperative pain after pediatric tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;104:182-5.
41. Foo I, Macfarlane AJR, Srivastava D, et al. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety. *Anaesthesia*. 2021;76(2):238-50.
42. Weibel S, Jeltng Y, Pace NL, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):CD009642.
43. Rollins KE, Javanmard-Emamghissi H, Scott MJ, et al. The impact of peri-operative intravenous lidocaine on postoperative outcome after elective colorectal surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Anaesthesiol*. 2020;37(8):659-70.
44. Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, et al. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. *Anaesthesia*. 2013; 68(1):79-90.
45. Oliveira GS Jr, Castro-Alves LJ, Khan JH, et al. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2013;119(1):178-90.
46. Jabbour HJ, Naccache NM, Jawish RJ, et al. Ketamine and magnesium association reduces morphine consumption after scoliosis surgery: prospective randomised double-blind study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(5):572-9.
47. Oliveira GS Jr, Almeida MD, Benzon HT, et al. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2011;115(3):575-88.
48. Heesen M, Rijs K, Hilber N, et al. Effect of intravenous dexamethasone on postoperative pain after spinal anaesthesia - A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia*. 2019;74(8):1047-56.
49. Choi YS, Shim JK, Song JW, et al. Combination of pregabalin and dexamethasone for postoperative pain and functional outcome in patients undergoing lumbar spinal surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Clin J Pain*. 2013;29(1):9-14.
50. Sharma M, Gupta S, Purohit S, et al. The effect of intravenous dexamethasone on intraoperative and early postoperative pain in lumbar spine surgery: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Anesth Essays Res*. 2018;12(4):803-8.
51. Hah J, Mackey SC, Schmidt P, et al. Effect of perioperative gabapentin on postoperative pain resolution and opioid cessation in a mixed surgical cohort: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2018;153(4):303-11.
52. Schmidt PC, Ruchelli G, Mackey SC, et al. Perioperative gabapentinoids: choice of agent, dose, timing, and effects on chronic postsurgical pain. *Anesthesiology*. 2013; 119(5):1215-21.
53. Wang XX, Dai J, Hu XG, et al. Oral pregabalin in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int*. 2021;2021:8835891.
54. Small C, Laycock H. Acute postoperative pain management. *Br J Surg*. 2019;107(2):e70-e80.
55. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, et al. Effect of perioperative systemic $\alpha 2$ agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012;116(6):1312-22.
56. Mixer CG 3rd, Meeker LD, Gavin TJ. Preemptive pain control in patients having laparoscopic hernia repair: a comparison of ketorolac and ibuprofen. *Arch Surg*. 1998; 133(4):432-7.

57. Khan SA, Khokhar HA, Nasr AR, et al. Effect of epidural analgesia on bowel function in laparoscopic colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2013;27(7):2581-91.
58. Turunen P, Carpelan-Holmström M, Kairaluoma P, et al. Epidural analgesia diminished pain but did not otherwise improve enhanced recovery after laparoscopic sigmoidectomy: a prospective randomized study. *Surg Endosc.* 2009;23(1):31-7.
59. Werawatganon T, Charuluxanun S. Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;CD004088.
60. Gadsden J, Hart S, Santos AC. Post-cesarean delivery analgesia. *Anesth Analg.* 2005;101(5 suppl.):S62-S69.
61. Niiyama Y, Kawamata T, Shimizu H, et al. The addition of epidural morphine to ropivacaine improves epidural analgesia after lower abdominal surgery. *Can J Anaesth.* 2005;52(2):181-5.
62. Wu CL, Hurley RW, Anderson GF, et al. Effect of postoperative epidural analgesia on morbidity and mortality following surgery in medicare patients. *Reg Anesth Pain Med.* 2004;29(6):525-33.
63. Leon-Casasola OA, Karabella D, Lema MJ. Bowel function recovery after radical hysterectomies: thoracic epidural bupivacaine-morphine versus intravenous patient-controlled analgesia with morphine: a pilot study. *J Clin Anesth.* 1996;8(2):87-92.
64. Jørgensen H, Fomsgaard JS, Dirks J, et al. Effect of epidural bupivacaine vs. combined epidural bupivacaine and morphine on gastrointestinal function and pain after major gynaecological surgery. *Br J Anaesth.* 2001;87(5):727-32.
65. Jørgensen H, Fomsgaard JS, Dirks J, et al. Effect of continuous epidural 0.2% ropivacaine vs. 0.2% bupivacaine on postoperative pain, motor block and gastrointestinal function after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth.* 2000;84(2):144-50.
66. Tanaka M, Watanabe S, Ashimura H, et al. Minimum effective combination dose of epidural morphine and fentanyl for posthysterectomy analgesia: a randomized, prospective, double-blind study. *Anesth Analg.* 1993;77(5):942-6.
67. Chia YY, Chang TH, Liu K, et al. The efficacy of thoracic epidural neostigmine infusion after thoracotomy. *Anesth Analg.* 2006;102(1):201-8.
68. Lauretti GR, Oliveira R, Reis MP, et al. Study of three different doses of epidural neostigmine coadministered with lidocaine for postoperative analgesia. *Anesthesiology.* 1999;90(6):1534-8.
69. Wilson JA, Nimmo AF, Fleetwood-Walker SM, et al. A randomised double blind trial of the effect of pre-emptive epidural ketamine on persistent pain after lower limb amputation. *Pain.* 2008;135(1-2):108-18.
70. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg.* 2004;99(2):482-95.
71. Farmery AD, Wilson-MacDonald J. The analgesic effect of epidural clonidine after spinal surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Anesth Analg.* 2009;108(2):631-4.
72. De Kock M, Wiederkher P, Laghiche A, et al. Epidural clonidine used as the sole analgesic agent during and after abdominal surgery. A dose-response study. *Anesthesiology.* 1997;86(2):285-92.
73. Gambling DR, Yu P, Cole C, et al. A comparative study of patient controlled epidural analgesia (PCEA) and continuous infusion epidural analgesia (CIEA) during labour. *Can J Anaesth.* 1988;35(3 Pt. 1):249-54.
74. Liu SS, Allen HW, Olsson GL. Patient-controlled epidural analgesia with bupivacaine and fentanyl on hospital wards: prospective experience with 1,030 surgical patients. *Anesthesiology.* 1998;88(3):688-95.
75. Chin KJ, Singh M, Velayutham V, et al. Infraclavicular brachial plexus block for regional anaesthesia of the lower arm. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(2):CD005487.
76. Fredrickson MJ, Krishnan S, Chen CY. Postoperative analgesia for shoulder surgery: a critical appraisal and review of current techniques. *Anaesthesia.* 2010;65(6):608-24.
77. Wegener JT, van Ooij B, van Dijk CN, et al. Value of single-injection or continuous sciatic nerve block in addition to a continuous femoral nerve block in patients undergoing total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2011;36(5):481-8.
78. Ilfeld BM, Mariano ER, Girard PJ, et al. A multicenter, randomized, triple-masked, placebo-controlled trial of the effect of ambulatory continuous femoral nerve blocks on discharge-readiness following total knee arthroplasty in patients on general orthopaedic wards. *Pain.* 2010;150(3):477-84.
79. Paul JE, Arya A, Hurlburt L, et al. Femoral nerve block improves analgesia outcomes after total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2010;113(5):1144-62.
80. Fowler SJ, Symons J, Sabato S, et al. Epidural analgesia compared with peripheral nerve blockade after major knee surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth.* 2008;100(2):154-64.
81. Kopacz DJ, Thompson GE. Intercostal blocks for thoracic and abdominal surgery. *Tech Reg Anesth Pain Manage.* 1998;2:25-9.
82. Nunn JF, Slavin G. Posterior intercostal nerve block for pain relief after cholecystectomy. Anatomical basis and efficacy. *Br J Anaesth.* 1980;52(3):253-60.

83. Coveney E, Weltz CR, Greengrass R, et al. Use of paravertebral block anesthesia in the surgical management of breast cancer: experience in 156 cases. *Ann Surg.* 1998; 227(4):496-501.
84. Kopacz DJ, Thompson GE. Neural blockade of the thorax and abdomen. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO (ed.). *Neuronal blockade in clinical anesthesia and management of pain.* Filadélfia: J. B. Lippincott-Raven, 1988. p. 451.
85. Klein SM, Bergh A, Steele SM, et al. Thoracic paravertebral block for breast surgery. *Anesth Analg.* 2000;90(6):1402-5.
86. McDonnell JG, O'Donnell B, Curley G, et al. The analgesic efficacy of transversus abdominis plane block after abdominal surgery: a prospective randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2007;104(1):193-7.
87. McDonnell JG, Curley G, Carney J, et al. The analgesic efficacy of transversus abdominis plane block after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2008;106(1):186-91.
88. Favuzza J, Delaney CP. Outcomes of discharge after elective laparoscopic colorectal surgery with transversus abdominis plane blocks and enhanced recovery pathway. *J Am Coll Surg.* 2013;217(3):503-6.
89. Favuzza J, Brady K, Delaney CP. Transversus abdominis plane blocks and enhanced recovery pathways: making the 23-h hospital stay a realistic goal after laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2013;27(7):2481-6.
90. Walter CJ, Maxwell-Armstrong C, Pinkney TD, et al. A randomised controlled trial of the efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane (TAP) block in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2013;27(7):2366-72.

