

Dor

Ferraz Gonçalves

Oncologia

- 1/3 a 1/2 dos doentes com cancro em tratamento antineoplásico
- Mais de 3/4 dos que têm doença avançada

- Mais de 50% dos doentes, nos países desenvolvidos não têm a dor controlada

- A dor é controlável com medicação adequada em 80% a 90% dos casos

Associação ao tipo de tumor

- 85% dos doentes com tumores ósseos primários
- 52% dos doentes com cancro da mama
- 5% dos doentes com linfomas

AVC

- Até 72% desenvolve o S. ombro-mão
- 18-32% com cefaleias pós AVC
- 8% com dor central pós AVC

Doenças neurodegenerativas

- 50% dos doentes com esclerose múltipla
- Até 75% dos doentes com esclerose lateral amiotrófica
- Na doença de Parkinson, geralmente afectando os membros inferiores (causa desconhecida)

VIH/SIDA

- 25% na fase “assintomática”
- 40-50% dos doentes ambulatoriais com SIDA
- 80% dos doentes internados com doença avançada

Barreiras ao controlo da dor

- Sistema de saúde
- Profissionais de saúde
- doentes

Sistema de saúde

- Falta de consciência do problema
- Dificuldade de acesso
- Falta de especialistas
- Medo dos custos

Profissionais de saúde

- Falta de formação
 - Importância da dor
 - Métodos de avaliação
 - Métodos de tratamento
 - Farmacologia dos analgésicos
 - Medo da adicção
 - Medo da tolerância
 - Comunicação

Doentes

- Medo da adicção
- Medo da tolerância
- Medo das alterações mentais
- Significado da dor
- Adesão ao tratamento
- Problemas financeiros

Classificação da dor - tempo

- Aguda
 - início bem definido
 - activação do SN simpático
 - taquicardia, hipertensão...
 - ansiedade
 - comportamento
 - esgares, esfrega ou imobiliza a área dolorosa

Classificação da dor - tempo

- Crónica:
 - depressão
 - alterações da personalidade
 - alterações do estilo de vida
 - alterações da capacidade funcional
 - perturbações do sono
 - redução do apetite
 - irritabilidade

Classificação da dor - tempo

- Irruptiva (breakthrough)
 - incidental

	Aguda	Crónica
Início	bem definido	mal definido
Duração	horas – dias – semanas previsivelmente limitada	meses – anos previsivelmente ilimitada sem intervenção
Fisiologia	activação do simpático	sem activação do simpático
Comportamento	típico: obviamente com dor	não típico: sem dor óbvia alterações da personalidade, do estilo de vida e da capacidade funcional: perturbação do sono, redução do apetite, irritabilidade
Afectivo	ansiedade	irritabilidade ou depressão

Classificação da dor - mecanismos

- Nociceptiva
 - somática
 - dano tecidual por: invasão tumoral, infecção, dor óssea, etc.
 - visceral
 - hepatomegalia, obstrução intestinal, etc.

Classificação da dor - mecanismos

- Neuropática
 - dor localizada na região onde um nervo ou raiz nervosa foi lesado, associada ou não a défices motores ou sensoriais, alterações autonómicas, parestesias, episódios paroxísticos de dor, geralmente com um carácter de queimadura ou choque eléctrico.

Classificação da dor - mecanismos

- Idiopática

Definição de termos

Neuropatia	Perturbação da função ou alteração patológica em nervos
Mononeuropatia	Num só nervo
Mononeuropatia multiplex	Em vários nervos
Polineuropatia	Se difusa e bilateral
Causalgia	Síndrome de dor sustentada em queimadura, alodinia e hiperpatia após lesão parcial traumática de um nervo, muitas vezes combinada com disfunção vasomotora e sudomotora e mais tarde com alterações tróficas

Definição de termos

Alodinia	Dor devida a um estímulo que normalmente não causa dor
Hiperpatia	Síndrome doloroso caracterizado por reacção aumentada a um estímulo, especialmente repetitivo, assim como um limiar aumentado
Disestesia	Sensação anormal desagradável, espontânea ou evocada
Parestesia	Sensação anormal espontânea ou evocada (não desagradável)
Hiperestesia	Aumento de sensibilidade a estímulos, excluindo os sentidos especiais
Hiperalgisia	Aumento da resposta a um estímulo que é normalmente doloroso

Causas de dor

- Envolvimento tumoral
 - metástases ósseas
 - compressão de nervos
 - envolvimento de vísceras ocas

Causas de dor

- Tratamento
 - dor fantasma, dor pós - mastectomia - cirurgia
 - mucosite - radio ou quimioterapia
 - neuropatia - quimioterapia

Causas de dor

- Diagnóstico
 - biopsias
 - punções venosas
 - catéteres

Causas de dor

- Independente
 - artrite

Síndromes de dor aguda

Síndromes nociceptivas

- Por envolvimento tumoral
 - Dano de ossos e articulações
 - fractura patológica
 - dor incidental relacionada com o movimento dos ossos danificados.
 - Dano de vísceras
 - obstrução intestinal aguda
 - obstrução do tracto biliar
 - obstrução de ureter
 - distensão, compressão ou torção aguda de cápsula de órgão ou de tecido conjuntivo relacionado

Síndromes de dor aguda

- Relacionado com a terapêutica
 - Dor aguda pós-operatória (incisional)
 - Síndromes pós-radioterapia
 - estomatite
 - enterite
 - proctite
 - Síndromes pós-quimioterapia
 - síndrome meníngeo agudo associado a MTX intratecal
 - dor no local do tumor após administração de vinorelbina
 - mucosite oral
 - mialgias e calambros
 - associados a embolização tumoral
 - extravasão com dano de tecidos moles
 - pleurodese química
 - injeções múltiplas
 - Relacionada com manobras de diagnóstico
 - venipunctura
 - biopsia
 - aspirado medular.
 - Dor incidental associada com o posicionamento

Síndromes de dor aguda

Síndromes neuropáticas

- Por envolvimento tumoral
 - dores lancinantes paroxísticas ou de curta duração
 - radiculopatia aguda associada a colapso de vértebra
- Relacionada com a terapêutica
 - dor pós-operatória relacionada com dano agudo de nervo
 - sinal de Lhermitte seguindo irradiação espinal
 - Dor intensa e transitória no períneo nos doentes que recebem doses altas de dexametasona (100 mg) EV
- Outros
 - cefaleias (relacionadas com o tumor, a terapêutica ou outro
 - dor abdominal aguda associada a obstipação (por tumor, terapêutica ou outro
 - herpes zoster agudo.

Avaliação

- A percepção da dor é determinado por muitos factores e não simplesmente pela quantidade de dano físico, não sendo, por vezes, possível determinar inicialmente a sua natureza.
- Além disso, as manifestações de dor dependem também de vários factores como a origem cultural, a educação, a personalidade, etc.

Avaliação

- É indispensável acreditar na dor que o doente diz ter, ainda que pareça desproporcionada em relação ao dano tecidual ou mesmo que este não se observe.
- Os casos de simulação são muito raros nos doentes com cancro, devendo avaliar-se a dor presumindo sempre que é real.
- Não devem usar-se placebos para esclarecer a natureza da dor.

Dor sem sofrimento

- A dor não causa necessariamente sofrimento:
 - Quando a sua duração é curta;
 - A sua intensidade não é muito grande;
 - O seu significado é conhecido como resultante de uma situação benigna
- Nestas situações, a dor associa-se a pouco ou nenhum sofrimento.

Dor com sofrimento

- É insuportavelmente intensa
- É crónica
- A sua causa é desconhecida
- O seu significado é sinistro
- Quando é percebida como incontrolável. A dor de um doente que não acredita que a sua dor possa ser controlada e que por isso sofre pode, após lhe ter sido demonstrado que a sua dor é controlável, suportar a dor com a mesma intensidade sem sofrimento, preferindo a dor aos efeitos laterais dos analgésicos (Cassel, 1982). A dor oncológica crónica, significando geralmente doença avançada ou em progressão, se não for controlada, é uma causa importante e frequente de sofrimento.

Dor com sofrimento

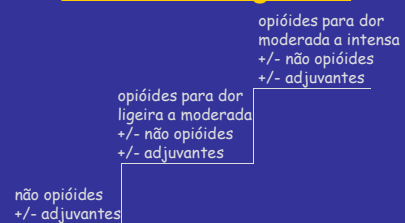
- A dor de um doente que não acredita que a sua dor possa ser controlada e que por isso sofre pode, após lhe ter sido demonstrado que a sua dor é controlável, suportar a dor com a mesma intensidade sem sofrimento, preferindo a dor aos efeitos laterais dos analgésicos.
- A dor oncológica crónica, significando geralmente doença avançada ou em progressão, se não for controlada, é uma causa importante e frequente de sofrimento.

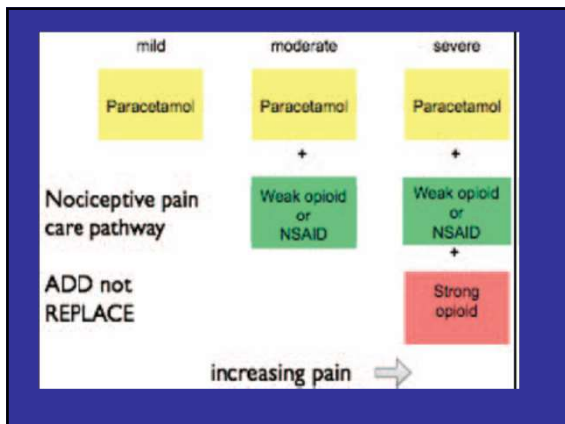
- O alívio da dor (e de outros sintomas) por si só não resolve necessariamente o sofrimento dos doentes.
- O tratamento da dor requer uma abordagem holística em que os vários aspectos causadores de sofrimento sejam considerados.

Uso dos Analgésicos

- Pela boca
- Pelo relógio
- Pela escada
- Para o indivíduo
- Atenção aos detalhes

Escada analgésica





Não -opióides

- paracetamol
- aspirina
- aines

Opióides para dor ligeira a moderada

- codeína
- di-hidrocodeína
- dextropropoxifeno
- tramadol

Opióides para dor moderada a intensa

- morfina
- buprenorfina
- metadona
- fentanilo
- etc.

Adjuvante dos analgésicos

- é qualquer fármaco cuja indicação primária não é o tratamento da dor mas que pode ter efeito analgésico em algumas situações.

Adjuvantes

- Corticosteróides
- Antidepressivos
- Anticonvulsivos
- Anestésicos locais
- Antagonistas dos receptores NMDA
- Etc.

Não opióides

Paracetamol

- baixa toxicidade
 - hepática e renal
- doses de 1 g cada 6 h

AINEs - classificação

- **salicilatos** - ácido acetilsalicílico, diflunisal.
- **aracetatos** - diclofenac, etolodac, indometacina, sulindac, tolmetina.
- **propionatos** - fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, ácido tiaprofénico.
- **fenamatos** - ácido flufenâmico, ácido meclofenâmico, ácido mefenâmico.
- **coxibs** - piroxicam, tenoxicam.
- **pirazolonas** - azapropazona, fenilbutazona.
- **butazonas** - nabumetona.

Ciclo-oxigénase



AINEs - efeitos laterais

- mais provável a todos os níveis nos idosos e debilitados
- mais frequentes:
 - gastrointestinal
 - misoprostol,
 - omeprazol
 - ranitidina
 - renal
 - hematológico

Indicações para profilaxia

- Idade > 65 anos;
- Úlcera péptica prévia, particularmente se complicada com hemorragia ou perfuração;
- Comorbilidade;
- Fumador(a);
- Tipo de AINE - cetoprofeno, ketorolac e piroxicam associam-se a um alto risco de toxicidade gastrointestinal grave em relação a outros AINE;
- Uso de múltiplos AINE;
- Uso de AINE em combinação com outros fármacos que podem aumentar o risco de ulceração ou hemorragia, como corticosteróides, anticoagulantes, inibidores selectivos da recaptção da serotonina ou agentes antiplaquetários;
- Alterações a nível renal, cardíaco ou hepático

AINEs - interações

- anticoagulantes
- aminoglicosídeos
- anti-hipertensores
 - IECA
 - bloqueadores-β
 - diuréticos
- digoxina
- fenitoína
- metotrexato

Opióides

Classificação dos opióides

agonistas puros	agonistas/antagonistas	agonistas parciais	antagonistas
codeína	pentazocina	buprenorfina	naloxona
di-hidrocodeína	butorfanol		
morfina			
petidina			
metadona			
fentanil			

Codeína

- opióide padrão para dor ligeira a moderada
- 1/12 da potência da morfina
- 30 a 60 mg cada 4 a 6 horas

Tramadol

- (1R,2R)-2-[(dimetilamino) metil]-1-3-(3-metoxifenil)-ciclohexanol HCl é:
 - opióide sintético;
 - inibidor fraco da norepinefrina;
 - inibidor da recaptção da serotonina.

Tramadol

- É uma mistura racémica:
 - (-)-tramadol é cerca de 10 vezes mais potente do que o (+)-tramadol na inibição da recaptção da noradrenalina,
 - enquanto que o (+)-tramadol é cerca de 4 vezes mais potente do que o (-)-tramadol na inibição da recaptção da serotonina.
 - Os 2 enantiómeros actuam sinergisticamente na melhoria da analgesia sem aumento dos efeitos indesejáveis.

Tramadol

- Afinidade baixa para os receptores opióides.
- Tem uma afinidade moderada para os receptores μ :
 - 10 vezes mais fraca do que a codeína;
 - 6 000 vezes mais fraca do que a morfina.
- A afinidade para os receptores δ e κ é ainda mais fraca.

Tramadol

- É metabolizado no fígado:
 - primeiro através do sistema enzimático do citocromo P450 - CYP2D6;
 - depois sobretudo por conjugação.
- O principal metabolito é o mono-O-desmetiltramadol - M_1 .
 - O M_1 tem uma afinidade 300 a 400 vezes maior para o receptor opióide μ do que o tramadol.
- É também metabolizado pelas isoenzimas CYP3A4 e CYP2B6.

Tramadol

- Por via oral é bem absorvido 95% a 100%;
- Biodisponibilidade de cerca de 75% em dose única e 90-100% com doses múltiplas:
 - atinge o estado de equilíbrio em 36 horas, 5 vezes a semi-vida.
- Concentração máxima:
 - cerca das 2 h nas formas de libertação normal
 - em 5 h nas formas de libertação modificada.

Tramadol

- Semivida de eliminação do tramadol é de cerca de 6 h e a do M_1 é de cerca de 9 horas.
- Cerca de 90% do tramadol e dos seus metabolitos são excretados pelo rim, dos quais 30% é excretado inalterado.
 - A diálise não remove uma quantidade significativa.
- Os doentes com insuficiência renal têm uma excreção diminuída do tramadol.
- Cerca de 10% é eliminado nas fezes.

Tramadol

- Nos doentes com cirrose hepática avançada há uma diminuição do metabolismo do tramadol com uma semivida de eliminação 2,5 vezes mais longa.
- Nos doentes com insuficiência renal ou hepática pode ser necessário diminuir as doses e aumentar o intervalo entre elas.

Tramadol – efeitos indesejáveis

- Convulsões:
 - geralmente com doses superiores às recomendadas;
 - mas podem ocorrer com doses terapêuticas.
 - as doses terapêuticas não produzirão convulsões por si sós:
 - doentes epiléticos;
 - outros estados que os tornem susceptíveis a convulsões;
 - medicação que baixe o limiar das convulsões
 - os antidepressivos tricíclicos,
 - os inibidores selectivos da recaptção da serotonina,
 - antipsicóticos,
 - fentanilo,
 - especialmente petidina.

Tramadol – efeitos indesejáveis

- O efeito indesejável mais frequente a nível do sistema nervoso central são as tonturas, seguidas das cefaleias.
- As reacções psiquiátricas representam cerca de 10% de todas as reacções ao tramadol comunicadas, incluindo confusão e/ou alucinações.
- Outras reacções associadas ao tramadol são sedação, euforia, tremor, agitação, ansiedade e disforia.
- Parece ser um fármaco seguro quanto aos efeitos a nível cognitivo e psicomotor.

Tramadol

- 1/4 a 1/10 da potência da morfina
- dose inicial - 50 mg cada 6 horas
- dose máxima - 400 mg/d

Petidina (meperidina)

- baixa potência (1:7,5 da potência da morfina)
- duração da analgesia de 2 a 3 horas
- doses repetidas podem levar à acumulação do metabolito tóxico norpetidina
 - mais comum na insuficiência renal
- inadequada para o tratamento da dor crónica

Morfina

- absorção oral quase completa
 - predomina na parte superior do intestino delgado
- metabolizada no fígado
 - morfina-6-glucuronídeo (activo)
 - morfina-3-glucuronídeo
- metabolitos excretados por via renal

Morfina – libertação normal

- forma de eleição para iniciar o tratamento
- pico plasmático dentro de 1 h
- duração de acção - cerca de 4 h

Morfina - libertação modificada

- forma para tratamento de manutenção
- pico plasmático entre as 2 e as 4 h
- duração da acção - cerca de 12 h
- usar desde o início se não houver alternativa - 10 a 30 mg de 12/12 h
- dose diária = libertação normal
- os comprimidos deve ser administrados intactos
- não usar em SOS nem na dor aguda

Morfina - injectável

- a usar quando a via oral não é utilizável, temporária ou permanentemente.
- via mais utilizada em cuidados paliativos:
 - Subcutânea (SC): bolus ou infusão contínua
- outras vias:
 - IV, IM, epidural, intratecal, intraventricular, etc
- dose SC/IM/IV = 1/2 dose oral

Morfina - aspectos práticos

Início

- Comprimidos de libertação normal - 5 a 10 mg/dose (5 doses/d)
- ex.: 5 mg às 8,12,16,20 h e 10mg às 24 h
- aumentar as doses cerca de 50%, cada 24 horas, até ao controlo da dor: 5 mg - 10 - 15 - 20 - 30 - 45...
- injectável SC, se necessário
- formas de libertação modificada, se não houver alternativa - 10 a 30 mg cada 12 horas.

Morfina - aspectos práticos

Manutenção

- comprimidos de libertação modificada cada 12 h; raramente cada 8 h
 - dose diária = dose libertação normal
 - última dose da solução oral, em simultâneo com o primeiro comprimido (não é necessário)
- comprimidos de libertação normal se:
 - existir sonda Nasogástrica, ou outra
- injectável SC (bolus ou infusão) se necessário

Morfina - aspectos práticos

Outras regras

- Não há dose limite
 - limite definido pelo controlo da dor ou por toxicidade inaceitável
- Deve administrar-se a horas certas, antecipando o aparecimento da dor
- Deve ser possível a administração de doses suplementares (formas de acção rápida), para a dor irruptiva
 - dose suplementar = dose regular de 4 h

Metadona

- A metadona é um opióide sintético usado no tratamento da dependência dos opióides e no tratamento da dor crónica.
- A metadona ocorre nas formas enantioméricas R- ou levo- ou l-metadona e S- ou dextro ou d-metadona
 - A sua actividade como opióide deve-se à R-metadona
 - É geralmente administrada numa mistura racémica 50:50 de R- e S-metadona.
 - Exerce a sua actividade através da ligação e activação dos receptores opióides sobretudo μ .

- Tem também actividade antagonista não competitiva dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA).
 - Os dois enantiómeros têm afinidades semelhantes para o receptor NMDA.
- É também um forte inibidor captação da serotonina e da norepinefrina,
 - o que pode contribuir também para a sua actividade analgésica.

Farmacocinética

- É um fármaco lipo-solúvel básico.
- É rápida e quase completamente absorvida por via oral
 - O tempo para o pico de concentração varia de uma a cinco horas dependendo dos doentes mas independentemente da dose.
 - Nos doentes que a usam cronicamente, a lentificação do esvaziamento gástrico pela metadona pode contribuir para os tempos mais longos para atingir o pico.

Farmacocinética

- A biodisponibilidade após administração oral da metadona é de 70% a 80% após uma dose oral entre 10 a 60 mg, mas há grandes variações individuais (35% a 100%)
- O efeito analgésico inicia-se dentro de 30 a 60 minutos e dura 4 a 6 horas.
- Segundo as estimativas feitas a semivida varia de 15 a 55 horas, mas a variabilidade inter-individual é provavelmente ainda maior.

Farmacocinética

- A metadona liga-se altamente às proteínas plasmáticas – cerca de 86% - sobretudo à alfa-1-glicoproteína ácida
- A metadona distribui-se largamente pelos tecidos e com o seu uso contínuo os níveis nos tecidos excedem os níveis plasmáticos.
- A extensa ligação às proteínas e aos tecidos é responsável pela longa semivida plasmática, particularmente com o uso contínuo

Farmacocinética

- O principal meio de eliminação da metadona é a inactivação.
- Menos de 10% da dose oral é extraída durante a primeira passagem pelo fígado.
- O fármaco é metabolizado pelo CYP3A4 no fígado e no intestino e em menor extensão pelo CYP2D6.
- Além da inactivação, a metadona e os seus metabolitos são eliminados na urina e nas fezes.

Farmacocinética

- A idade parece não influenciar a depuração da metadona,
 - Não é necessário ajustar a dose para os maiores de 65 anos.
- Na insuficiência renal também não é necessário ajustar a dose, porque há uma compensação pelo aumento da depuração pelas fezes.
 - Nos doentes com insuficiência renal terminal recomenda-se uma diminuição de 50% da dose.
 - Menos de 1% da dose diária é removida pela diálise peritoneal ou pela hemodiálise.

Farmacocinética

- Em doentes com cirrose grave ou outra doença hepática estável não é necessário reduzir a dose.
- Os doentes com hepatite C parece necessitarem de doses significativamente mais altas do que os não infectados, possivelmente devido à indução das enzimas CYP.

Atenção

- Embora os estudos não sugiram qualquer impacto da idade, da insuficiência renal nem da insuficiência hepática, a experiência clínica mostra que alguns desses doentes tendem a ter um resposta exagerada à metadona, pelo que é necessário ser-se cauteloso no início do tratamento.

- Interação com muitos outros fármacos.
- Efeito na condução a nível cardíaco:
 - Prolongamento do intervalo QT.

Conversão morfina/metadona

Morfina oral diária	Metadona oral diária
< 100 mg	20% a 30%
100 a 300 mg	10% a 20%
300 a 600 mg	8% a 12%
600 a 1000 mg	5% a 10%
> 1000 mg	< 5%

Método de conversão - 1

- Interromper a morfina.
- Dar uma dose fixa de metadona:
 - 1/10 da dose de 24 horas de morfina oral, até ao máximo de 30 mg – via oral;
 - A dose fixa toma-se de acordo com as necessidades, mas com intervalos mínimos de 3 horas.
- Ao 6º dia, a dose de morfina tomada nos últimos 2 dias é convertida num regime regular de 12 em 12 horas (divide-se o total de 48 horas por 4).
- Os ajustamentos posteriores fazem-se aumentando a dose de 33 a 50%

Método de conversão - 2

- Conversão em 3 dias:
 - Dia 1: reduzir 1/3 da dose de morfina oral e substituí-la por metadona oral (1/10 - dia) dividida de 8/8 horas.
 - Dia 2: reduzir mais 1/3 da dose de morfina oral e substituí-la por metadona oral.
 - Dia 3: suspender a restantemorfina oral e substituí-la por metadona oral.

Buprenorfina

- É uma agonista parcial dos receptores opióides μ e antagonista dos receptores σ e κ .
- Sofre extensa metabolização de primeira passagem, intestinal e hepática:
 - Biodisponibilidade oral baixa – 15%.

- Tem um grande volume de distribuição.
- Liga-se altamente às proteínas plasmáticas – 96%.
- Não se acumula na insuficiência renal.
 - Não é removida pela hemodiálise.
- Em doentes com insuficiência hepática grave deve iniciar-se com doses menores.
 - Na insuficiência ligeira a moderada não é necessário.

Buprenorfina sublingual

- É rapidamente absorvida na mucosa oral (2-3 minutos)
- administração sublingual, potencialmente útil
- 80 x mais potente do que a morfina oral
- efeito de tecto duvidoso
- dose inicial 0,2 mg cada 6 a 8 horas
- administrar antes dos agonistas puros

Buprenorfina transdérmica

- > 100 x mais potente do que a morfina oral
- Doses de 35 – 52,5 – 70 $\mu\text{g/h}$, 96 horas
- Indicações:
 - Náuseas/vómitos, disfagia, insuficiência renal, má adesão ao tratamento.

Fentanilo

Fentanilo transdérmico

- mais útil para os doentes que não podem deglutir ou absorver opióides por via oral
- doentes com problemas de adesão ao tratamento
- obstipação intensa provocada pelos opióides (?)
- dor estável
- duração de acção 48-72 horas
- pico de concentração depois das 12 horas
- absorção acelerada pela febre ou calor externo
- doses extra - opióide de acção rápida

Fentanilo sublingual

- Tomar o comprimido no início do episódio de dor irruptiva oncológica.
- Colocar o comprimido na parte mais funda da boca, por debaixo da língua.
- Não mastigar, sugar ou morder o comprimido.
- Deixar o comprimido dissolver-se.
- Não comer nem beber nada enquanto o comprimido não se dissolver completamente.
- Os doentes que sofram de xerostomia podem humedecer a mucosa bucal com um pouco de água antes da administração do comprimido.

Fentanilo sublingual

- 100, 200, 300, 400, 600 e 800 µg;
- Doses acima de 800 µg por episódio de dor não foram avaliadas em estudos clínicos;
- Um máximo de dois comprimidos de 100 µg pode ser tomado com intervalo de 15 a 30 minutos, durante o primeiro episódio de dor irruptiva oncológica.

Fentanilo sublingual

- Início de acção – 8 a 11 minutos.
- Acção máxima – 15 a 30 minutos.
- Semi-vida de eliminação é de cerca de 7 hours (3-12.5).

Hidromorfona

- A hidromorfona actua primariamente nos receptores μ e em menor grau nos receptores δ .
- É absorvida na parte superior do intestino delgado, é extensamente metabolizada pelo fígado e é excretada pelo rim.

Hidromorfona

- É extensamente metabolizada pelo fígado e é excretada pelo rim:
 - Cerca de 62% da dose oral é eliminada na primeira passagem.
- É metabolizada em hidromorfona-3-glucoronídeo e di-hidroisomorfona glucoronídeo;
 - A hidromorfona-3-glucoronídeo não tem efeito analgésico, mas tem propriedades neuroexcitatórias importantes.
-

Hidromorfona

- Em Portugal existe numa forma de libertação modificada com uma duração de acção de 24 horas nas doses de 4, 8, 16, 32 e 64 mg.
- A relação de potência relativamente à morfina é de cerca de 5:1.

Tapentadol

- (3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]cloridrato de fenol)

Tapentadol

- Liga-se selectivamente ao receptor μ :
 - afinidade mais de 10 vezes maior em comparação com os receptores δ e κ .
- A afinidade para o receptor μ é cerca de 50 vezes menor do que a da morfina;
- Mas a potência analgésica do tapentadol é só 2 a 3 vezes inferior à da morfina em vários modelos pré-clínicos.

Tapentadol

- Inibe a recaptção da noradrenalina;
- A potência analgésica é maior do que a resultante da soma da fornecida pela inibição da recaptção da noradrenalina e pelo efeito agonista μ ;
-
- Possivelmente há um efeito sinérgico entre os 2 mecanismos.

Tapentadol

- É rapidamente absorvido por via oral;
- Biodisponibilidade é só 32%:
 - devido ao extenso metabolismo de primeira passagem.
- Só 20% se liga às proteínas plasmáticas;
- Semi-vida de 4,9 horas.

Tapentadol

- O metabolismo pelas enzimas da uridina difosfato-glucuronosiltransferase (UGT) UGT1A9 e UGT2B7:
 - O metabolito principal o tapentadol-O-glucuronídeo.
- Os metabolitos são excretados por via renal.
- Na disfunção hepática moderada é necessário reduzir a dose e na disfunção grave não deve ser administrado.

Tapentadol

- Está contraindicado nos doentes a tomar inibidores da monoamina oxidase (MAO) nos 14 dias anteriores.
- Embora o seu efeito serotoninérgico seja mínimo, teoricamente pode desencadear uma síndrome da serotonina.

Tapentadol

- Doses:
 - 50 – 100- 150 – 200 – 250 mg
- Dose inicial:
 - 50 mg 12/12 horas
- Aumento de dose:
 - 50 mg 2x/dia cada 3 dias

Opióides - problemas

- dependência
 - física
 - para suspender:
 - administrar 1/4 da dose durante 2 dias
 - reduzir 50% cada 2 dias
 - suspender ao fim de 2 dias com 10-15 mg
 - psicológica
- pseudo-adicção
- tolerância

Efeitos laterais dos opióides

Alternativas a considerar

- Redução da dose
 - Dor controlada
 - Dor não controlada :adjuvantes; tratamento específico; outras técnicas
- Tratamento sintomático
- Mudança de opióide (“rotação”)
- Mudança de via

Alternativas a considerar

- Redução da dose
 - Dor controlada
 - Dor não controlada :adjuvantes; tratamento específico; outras técnicas
- Tratamento sintomático
- Mudança de opióide (“rotação”)
- Mudança de via

Náuseas e vômitos

- 15 a 30% dos doentes em morfina oral
- Tratamento sintomático
 - Haloperidol, metoclopramida, cisapride, ondansetron, dexametasona, etc
 - Não há dados científicos
- Mudança de opióide
 - Pode ser eficaz
- Mudança de via
 - Dados inconsistentes

Obstipação

- 40 a 70% dos doentes em morfina oral
 - Potenciada por múltiplos factores
- Tratamento sintomático
 - Sene, bisacodil, lactulose, picossulfato (naloxona)
 - Poucos dados científicos
- Mudança de opióide
 - Pode ser eficaz: metadona, fentanilo TD
- Mudança de via
 - Não há dados

Sedação

- 20 a 60 % dos doentes em morfina oral
 - Potenciada por múltiplos factores
- Tratamento sintomático
 - Dextro-anfetamina, metilfenidato, modafinil
- Mudança de opióide
 - Pode ser eficaz
- Mudança de via
 - Pode ser eficaz

Delirium

- Não há dados
- Tratamento sintomático
 - Haloperidol e outros neurolépticos
 - Eventualmente, + benzodiazepinas se agitação
- Mudança de opióide
 - Pode ser eficaz
 - Poucos dados
- Mudança de via
 - Não há dados

Mioclonias

- Não há dados
- Tratamento sintomático
 - Baclofeno, diazepam, clonazepam, midazolam, valproato, dantroleno
 - Não há dados
- Mudança de opióide
 - Pode ser eficaz
 - Poucos dados
- Mudança de via
 - A morfina SC parece produzir menos mioclonias

Prurido

- 2 a 10 % dos doentes em morfina oral
- Tratamento sintomático
 - Anti-histamínicos, paroxetina
 - Não há dados
- Mudança de opióide
 - Dados inconsistentes
- Mudança de via
 - Não há dados

Depressão respiratória

- Rara
- Tratamento
 - se não há hipoventilação grave ($FR \geq 8$ /min, sem cianose):
 - observar
 - se há hipoventilação grave
 - naloxona - 0,4 mg em 10 ml de SF - 1 ml IV cada 2 minutos.
 - avaliar o efeito pela FR. Não tentar normalizar o estado de consciência
 - pode ser necessário repetir

Depressão respiratória

- Causada pela buprenorfina (rara):
- Naloxona – 2mg em 90 segundos
- Iniciar naloxona infusão IV contínua 4mg/h
 - Até condição satisfatória.
- Monitorizar por 24 horas e reiniciar e infusão se necessário.
- Se estável reiniciar buprenorfina numa dose mais baixa:
 - Metade da anterior.

Outros efeitos laterais

- retenção urinária
- prurido
- disfunção sexual
- SADI