

# Dor

Ferraz Gonçalves

1

## Epidemiologia da dor crónica

ver “Dor crónica” em  
[www.medicinapaliativa.pt](http://www.medicinapaliativa.pt)

2

## População geral

- Estudo em 15 países europeus e Israel:
  - 20% das pessoas com idade  $\geq 18$  anos sofriam de dor por  $\geq 6$  meses, tiveram dor no último mês e várias vezes na última semana
    - grande impacto na sua vida, com depressão, perda ou mudança de emprego e incapacidade para trabalhar fora de casa.
    - tratamento da dor foi considerado insatisfatório por 40 % dos doentes.
- Estudo em Portugal:
  - $\approx 36\%$  da população adulta portuguesa sofre de dor crónica
    - em  $\approx 50\%$  a dor afecta de forma moderada ou grave as suas actividades domésticas e laborais: 4% perderam o emprego, 13% reforma antecipada e 17% depressão
    - só 22% dos doentes com dor crónica são seguidos por um especialista e 1% são seguidos em unidades de dor crónica.
    - insatisfação com o tratamento em 35% dos doentes.

3

## População geral

- Mais frequente a dor lombar e a causa mais frequente é a artrite.
- Num intervalo de 7 anos a alteração de dor crónica generalizada para ausência de dor ou vice-versa foi muito baixa :
  - A dor, uma vez estabelecida, tem grande probabilidade de persistir ou recorrer especialmente se acompanhada por outros sintomas somáticos e idade avançada.
- Calcula-se que os custos anuais com dor crónica são de 200 mil milhões de euros na Europa e de 150 mil milhões de dólares nos EUA.

4

## Doenças crónicas não oncológicas

- Esclerose múltipla a prevalência da dor - 29% e 86%
  - Associa-se a idade avançada, duração da doença, depressão, grau de incapacidade funcional e fadiga
  - Ocorrem vários tipos de dor nos doentes com esclerose múltipla, nomeadamente dor nas extremidades, nevralgia do trigémio, sinal de Lhermitte, espasmos tónicos dolorosos, dor nas costas e cefaleias

5

## Doenças crónicas não oncológicas

- Esclerose lateral amiotrófica -  $\approx$  70% dos doentes, em qualquer altura, no decurso doença.
  - A dor musculoesquelética nas fases mais avançadas da doença resulta primariamente da inactividade e da pressão nos doentes acamados
  - As câibras e as fasciculações ocorrem mais frequentemente nas fases iniciais da doença, podem ser muito dolorosas e ocorrem em qualquer músculo
  - A espasticidade pode induzir câibras dolorosas e causar fadiga muscular e pode causar mobilização involuntária de articulações rígidas.

6

## Doenças crónicas não oncológicas

- Doença de Parkinson - 27% a 83%.
  - Pode ser o sintoma de apresentação da doença, aparecendo inicialmente no lado do corpo afectado em primeiro lugar ou mais intensamente afectado
  - Factores associados são a idade mais jovem, o género feminino, a depressão e a gravidade das complicações motoras
- Frequente após AVC
  - Os dois tipos principais de dor
    - dor central
    - dores periféricas como a dor do ombro hemiplégico e dor relacionada com a espasticidade

7

## Doenças crónicas não oncológicas

- DPOC - 34% e 77%
  - As localizações mais frequentes para a dor moderada a intensa nestes doentes são o tórax, os ombros, os membros superiores e o pescoço.
- Doenças cardíacas - 41% e 77%
  - Angina, claudicação, dor devido a gota, artrite, dores musculares ou devida a neuropatia diabética dolorosa
  - Por vezes há dor nos membros inferiores, frequentemente à noite ou espasmos noturnos

8

## Doenças crónicas não oncológicas

- Doentes em diálise - média de 47% (8% a 82%)
  - A principal origem da dor nestes doentes foi musculoesquelética em 62%
- Infecção VIH - 30% a mais de 90%
  - a aumentar com a progressão da doença, sobretudo nos estádios mais avançados da doença
  - Cerca de 30% dos doentes na fase inicial da doença, ainda pré-SIDA, têm dor
  - As síndromes mais frequentes incluem neuropatia periférica dolorosa, dor devida a sarcoma de Kaposi extenso, cefaleias, dor oral e faríngea, dor abdominal, dor torácica, artralgias e mialgias e problemas dermatológicos dolorosos.

9

## Doenças crónicas não oncológicas

- A dor é frequente em muitas doenças crónicas nas quais este importante sintoma é em muitos casos negligenciado.
- A dor é uma causa importante de sofrimento, tendo um grande impacto no bem-estar dos doentes.
- Foram apresentados exemplos de doenças crónicas relativamente frequentes, mas existem muitas outras em que este problema existe com o mesmo ou maior impacto, como é evidente no grupo das doenças reumáticas.

10

## Doenças oncológicas

- Numa revisão sistemática:
  - Após o tratamento curativo, 33% (IC 21% a 46%)
  - Sob tratamento antineoplásico, 59% (IC 44% a 73%)
  - Doença avançada, 64% (IC 58% a 69%)
  - Todos os estados de desenvolvimento da doença, 53% (IC 43% a 63%)
- Outra revisão sistemática e meta-análise - 38% com dor moderada a intensa

11

## Definição e classificação

12

## Definição

É uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual actual ou potencial ou descrito em termos de tal dano.

A dor é sempre subjectiva

(International Association for the Study of Pain)

13

## Dor total



14

## Classificação da dor - tempo

- Aguda
  - Início bem definido
  - Activação do SN simpático
    - taquicardia, hipertensão...
  - Ansiedade
  - Comportamento
    - esgares, esfrega ou imobiliza a área dolorosa

15

## 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

16

## Classificação da dor - tempo

- Irruptiva (breakthrough)  
– incidental

17

	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

18

## Classificação da dor - mecanismos

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

19

## 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.

20

## Classificação da dor - mecanismos

- Idiopática

21

## 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

22

## Definição de termos

---

Alodinia	Dor devida a um estímulo que normalmente não causa dor
Hiperpatia	Síndrome dolorosa 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

---

23

## Avaliação

Ver “Avaliação da dor” em  
[www.medicinapaliativa.pt](http://www.medicinapaliativa.pt)

24

## Avaliação

- A percepção da dor é determinado por muitos factores
  - não apenas pela quantidade de dano físico
  - por vezes, não possível determinar inicialmente a sua natureza
- As manifestações de dor dependem também de outros factores:
  - origem cultural
  - educação
  - personalidade
  - outros

25

## 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.

26

## Avaliação da dor

1. Acreditar no doente
  - a dor é a que o doente diz ter
2. História completa da dor
  - a. localização
  - b. qualidade
  - c. factores de alívio
  - d. factores de exacerbação
  - e. padrão temporal
  - f. sintomas e sinais associados
  - g. interferência com a actividade
  - h. resposta à terapêutica anterior
3. Avaliar o estado psicológico do doente
  - a. ansiedade
  - b. depressão
  - c. tratamento psiquiátrico prévio
  - d. dependência do álcool ou drogas
4. Exame físico incluindo o neurológico
5. Meios complementares de diagnóstico
6. Estabelecer a terapêutica
7. Avaliar a resposta ao tratamento
8. Reavaliar a situação se a resposta ao tratamento não for adequada

27

## Escalas unidimensionais

### 1) Escala visual analógica

Ausência de dor |-----| Dor máxima imaginável

### 2) Escala numérica

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

### 3) Escala verbal

Ausência de dor |-----| Dor máxima imaginável

ligeira      moderada      intensa

28

## Tratamento

Múltiplos artigos em  
[www.medicinapaliativa.pt](http://www.medicinapaliativa.pt)

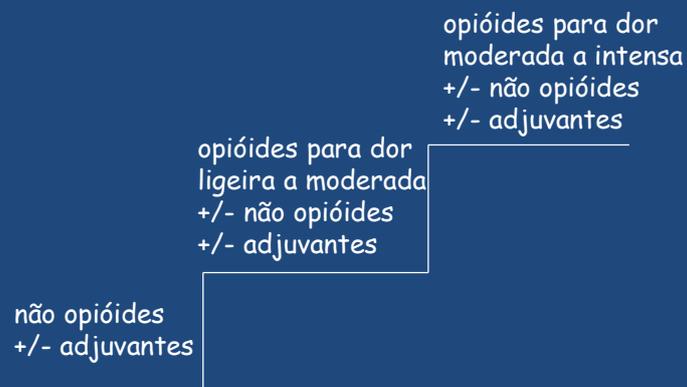
29

## Uso dos Analgésicos

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

30

## Escada analgésica



31

## Não -opióides

- paracetamol
- aspirina
- aines

32

## Opióides para dor ligeira a moderada

- codeína
- di-hidrocodeína
- dextropropoxifeno
- tramadol

33

## Opióides para dor moderada a intensa

- morfina
- buprenorfina
- metadona
- fentanilo
- etc.

34

## Adjuvante dos analgésicos

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

35

## Adjuvantes

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

36

## Não opióides

37

## Paracetamol

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

38

## AINEs - classificação

- **salicilados** - ácido acetilsalicílico, diflunisal.
- **acetatos** - diclofenac, etolodac, indometacina, sulindac, tolmetina.
- **proprionatos** - fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, ácido tiaprofénico.
- **fenamatos** - ácido flufenâmico, ácido meclofenâmico, ácido mefenâmico.
- **oxicams** - piroxicam, tenoxicam.
- **pirazolonas** - azapropazona, fenilbutazona.
- **butazonas** - nabumetona.

39

## Ciclo-oxigénase



40

## AINEs - efeitos laterais

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

41

## 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

42

## AINEs - interacções

- anticoagulantes
- aminoglicosídeos
- anti-hipertensores
  - IECA
  - bloqueadores- $\beta$
  - diuréticos
- digoxina
- fenitoína
- metotrexato

43

## Opióides

44

## Opióides/opiáceos

- Opiáceo é um termo específico que se aplica aos fármacos, naturais e semi-sintéticos, derivadas da papoila do ópio como a morfina (a metadona não é um opiáceo porque é completamente sintética)

45

## Opióides/opiáceos

- Opióide é um termo geral que inclui todos os fármacos com actividade do tipo opiáceo ou do tipo morfina, que produzem os seus efeitos combinando-se com os receptores opióides e que são especificamente antagonizados pela naloxona.

46

## Opióides

- O ópio e derivados são usados há séculos com fins medicinais e recreacionais.
- Descobertas de sementes da papoila do ópio de há 30 000 anos sugerem que o homem de Neandertal já usava o ópio.

47

## Opióides

- Os opióides actuam num sistema opioidérgico que está envolvido não só na dor mas também na modulação da função gastrointestinal, endócrina e autonómica e possivelmente também na cognição.

48

## Receptores opióides

- Os opióides actuam através dos receptors opióides
- A activação dos receptors leva a:
  - Fecho dos canais do cálcio de alta voltagem
  - Estimulação do efluxo de potássio produzindo hiperpolarização
  - Redução da produção do monofosfato cíclico de adenosina pela inibição da adenilil ciclase.

49

## Receptores opióides

- Resulta globalmente na redução da excitabilidade neuronal conduzindo à redução na transmissão dos impulsos nervosos juntamente com a inibição da libertação de neurotransmissores.

50

## Receptores opióides

- A nomenclatura dos receptores opióides já mudou várias vezes, sendo actualmente, segundo a International Union of Pharmacology (IUPHAR):
  - MOP ( $\mu$ ),
  - KOP ( $\kappa$ ),
  - DOP ( $\delta$ ) e
  - NOP (nociceptina/orfanina)
- A existência de subtipos dos receptores MOP, KOP e DOP é uma questão controversa.

51

## Receptores opióides

- Distribuem-se extensamente no SNC
- E menos extensamente na periferia:
  - Canal deferente
  - Articulação do joelho
  - Tracto gastrointestinal
  - Coração
  - Sistema imunitário
  - Outros

52

## Receptor MOP ( $\mu$ )

- O receptor da morfina.
- Quando activado produz analgesia sobretudo pela activação deste receptores a nível central.

53

## Receptor MOP ( $\mu$ )

- Os efeitos indesejáveis são produzidos principalmente pela activação dos receptores a nível periférico:
  - depressão respiratória pela redução da sensibilidade dos quimio-receptores centrais e periféricos à hipercapnia;
  - inibem as secreções gastrointestinais e o peristaltismo com a consequente obstipação.

54

## Receptor MOP ( $\mu$ )

- Afecta também
  - sistema cardiovascular,
  - termorregulação,
  - secreção hormonal,
  - função imunitária,
  - miose,
  - euforia.

55

## Receptor KOP ( $\kappa$ )

- O agonista protótipo é a cetociclazocina;
- quando activado produz:
  - analgesia,
  - disforia,
  - efeitos psicotomiméticos,
  - miose e depressão respiratória (estas 2 menos intensas do que as produzidas pela activação do MOP).

56

## Receptor DOP ( $\delta$ )

- O receptor das encefalinas;
- quando activado produz:
  - analgesia,
  - redução da motilidade gastrointestinal
  - depressão respiratória

57

## NOP - Nociceptina/orfanina

- Receptor recentemente incluído;
- Não é antagonizado pela naloxona, pelo que há investigadores que questionam a sensatez da sua inclusão como receptor opióide;
- O receptor NOP pode ser considerado um ramo não-opióide da família dos receptores opióides.

58

## Classificação dos opióides

Agonistas puros	Agonistas parciais	Agon/antagonistas	Antagonistas
Codeína	Buprenorfina	Buprenorfina	Naloxona
Alfentanilo	Butorfanol	Butorfanol	Naltrexona
Fentanilo	Pentazocina	Nalbufina	
Hidromorfona	Tramadol	Pentazocina	
Metadona			
Morfina			
Oxicodona			

59

## Codeína

- opióide padrão para dor ligeira a moderada
- 1/10 da potência da morfina
- 30 a 60 mg cada 4 a 6 horas

60

## Tramadol

- É metabolizado no fígado:
  - primeiro através do sistema enzimático do citocromo P450 –sobretudo a CYP2D6;
  - depois sobretudo por conjugação.
- O principal metabolito é o mono-O-desmetiltramadol - M<sub>1</sub>
  - O M<sub>1</sub> tem uma afinidade 300 a 400 vezes maior para o receptor opióide  $\mu$  do que o tramadol.
- É também metabolizado pelas isoenzimas CYP3A4 e CYP2B6.

61

## 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.

62

## Tramadol

- Semivida de eliminação do tramadol é de cerca de 6 h e a do M<sub>1</sub> 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.

63

## 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.

64

## Tramadol

- 1/10 da potência da morfina
- dose inicial - 50 mg cada 6 a 8 horas
- dose máxima - 400 mg/d

65

## 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 epilépticos;
    - 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.

66

## Tramadol - síndrome da serotonina

- É uma reacção adversa a fármacos causada por excesso de agonismo nos receptores serotoninérgicos do sistema nervoso central e periférico.
- Produz um leque de manifestações que vão de muito leves a letais.
- A toxicidade da serotonina pode ocorrer por uma “overdose”, interacção de fármacos ou ao efeito adverso a um fármaco.

67

## Tramadol - síndrome da serotonina

- A frequência tem aumentado em paralelo com o aumento do consumo de agentes pró-serotoninérgicos, sobretudo os novos antidepressivos.
- Pode ser provocada por fármacos de uso comum em cuidados paliativos:
  - fluoxetina, paroxetina, citalopram, trazodona, venlafaxina, tramadol, fentanilo, valproato, metoclopramida, ondansetron e outros, e pelo seu uso em combinação.

68

## Tramadol - síndrome da serotonina

- Caracteriza-se por uma tríade de manifestações:
  - excitação neuromuscular, estimulação autonómica e alterações do estado mental.
- O início geralmente rápido, muitas vezes minutos após o início de um fármaco ou alteração da dose.
- Nos casos ligeiros pode haver manifestações crónicas, mas nos casos graves a morte pode ocorrer rapidamente.

69

## 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

70

## 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

71

## Morfina – libertação normal

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

72

## 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

73

## 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

74

## 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 libertação normal), para a dor irruptiva
  - dose suplementar = dose regular de 4 h

75

## Buprenorfina

- É uma agonista parcial dos receptores opióides  $\mu$  e antagonista dos receptores  $\kappa$ .
- Sofre extensa metabolização de primeira passagem, intestinal e hepática:
  - Biodisponibilidade oral baixa – 15%.

76

- Cerca de 2/3 de uma dose de buprenorfina é excretada sem alteração.
- O 1/3 restante é metabolizado predominantemente no fígado, mas também na parede intestinal, por glucuronidação para buprenorfina-3-glucuronídeo e por N-desalquilação pela CYP3A4 para formar norbuprenorfina e também outros compostos
  - Metabolitos pouco activos ou inactivos

77

- 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.

78

## Buprenorfina transdérmica

- $\pm 100$  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.

79

## Fentanilo transdérmico

- mais útil para os doentes que não podem deglutir ou absorver opióides por via oral
- doentes com problemas de adesão ao tratamento
- 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

80

## Fentanilo para dor irruptiva

- Transmucosa oral
- Sub-lingual
- Película bucal
- Transmucosa nasal

81

## 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.

82

## 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.

83

## Fentanilo sublingual

Strength (micrograms) of first sublingual tablet per episode of breakthrough pain	Strength (micrograms) of supplemental (second) sublingual tablet to be taken 15-30 minutes after first tablet, if required
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

84

## 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).

85

## Hidromorfona

- A hidromorfona actua primariamente nos receptores  $\mu$  e em menor grau nos receptores  $\delta$ .
- É absorvida na parte superior do intestino delgado.

86

## 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.

87

## 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.

88

## Metadona

- É um opióide sintético usado no tratamento da dependência dos opióides e no tratamento da dor crónica.
- Tem também actividade antagonista não competitiva dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA).
- É também um forte inibidor recaptação da serotonina e da norepinefrina.

89

## 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.

90

## 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.

91

## 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 com o uso contínuo.

92

## Farmacocinética

- O fármaco é metabolizado pelo CYP3A4 no fígado e no intestino e em menor extensão pelo CYP2D6.
- A metadona e os seus metabolitos são eliminados na urina e nas fezes.

93

## 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.

94

## 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.

95

## 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.

96

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

97

## 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%

98

## 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 metadona 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%.

99

## 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 restante morfina oral e substituí-la por metadona oral.

100

## Método de conversão - 3

- Conversão em 5 dias:
  - Dia 1: reduzir 1/3 da dose de morfina oral e substituí-la por metadona oral (1/10 - dia) até ao máximo de 30 mg/dia dividida com intervalos de 8 a 12 horas.
  - Dia 3: reduzir mais 1/3 da dose de morfina oral e substituí-la por metadona oral.
  - Dia 5: suspender a restante morfina oral e substituí-la por metadona oral.

101

## Oxicodona

- A oxicodona é um opióide semi-sintético usado clinicamente desde 1917.
- É um agonista dos receptores  $\mu$  e  $\kappa$ .
- Após uma administração oral de uma forma de libertação normal o pico atinge-se aproximadamente em 1 hora.
- A biodisponibilidade é de 60 a 87%.

102

## Oxicodona

- A forma de libertação modificada tem:
  - uma fase de absorção rápida que contribui para 38% da dose disponível,
  - seguida de uma fase de absorção lenta que contribui para 62% da dose disponível.
- Isto faz com que o pico de acção analgésica se atinja em cerca de 1 hora, com uma semi-vida que permite uma administração com intervalos de 8 a 12 h.

103

## Oxicodona

- A oxicodona liga-se em 45% às proteínas plasmáticas, sobretudo à albumina,
- É extensamente distribuída nos tecidos.
- É extensamente metabolizada no fígado
  - por N-desmetilação para noroxicodona, que é o metabolito predominante mas não é activo,
  - por O-desmetilação pela CYP2D6 para oximorfona, que constitui 10% dos metabolitos, mas que é activo e cerca de 10 vezes mais potente que a morfina quando administrado parentericamente.

104

## Oxicodona

- Até 19% da oxicodona é eliminada inalterada na urina.
- Na insuficiência renal a semi-vida de eliminação está aumentada, com grandes variações individuais, pelo que deve ser usada com cuidado na insuficiência renal grave.

105

## Oxicodona

- Em Portugal existe na forma de comprimidos de libertação modificada nas doses de 5,10, 20, 40 e 80 mg.
- A relação de equivalência de doses entre a oxicodona O e a morfina O é de cerca de 2 para 1.

106

## Tapentadol

- Liga-se selectivamente ao receptor  $\mu$ :
  - afinidade mais de 10 vezes maior em comparação com os receptores  $\delta$  e  $\kappa$ .
- A afinidade para o receptor  $\mu$  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.

107

## 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  $\mu$ ;
- Possivelmente há um efeito sinérgico entre os 2 mecanismos.

108

## 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.

109

## 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.

110

## Tapentadol

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

111

## 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

112

## Efeitos indesejáveis dos opióides

- Os mais comuns são:
  - Náuseas e vômitos
  - Obstipação
  - Sedação
  - Confusão.
- Ao contrário do que acontece com o efeito analgésico, geralmente desenvolve-se tolerância a estes efeitos com o uso contínuo.
  - Uma exceção é talvez a obstipação.

113

## Efeitos indesejáveis dos opióides

- Podem ocorrer também:
  - xerostomia, tonturas, sudorese, rubor facial, cefaleias, vertigens, bradicardia, taquicardia, palpitações, hipotensão ortostática, hipotermia, inquietação, alterações do humor, diminuição da libido ou da potência e miose.

114

## Efeitos indesejáveis dos opióides

- Relacionam-se com:
  - O fármaco específico
  - Com a via de administração
  - Com o doente,
    - comorbilidades,
    - variabilidade individual da sensibilidade aos efeitos dos opióides, provavelmente com base genética
  - Interações medicamentosas
  - Dose

115

## Efeitos indesejáveis dos opióides

- É importante excluir outras situações que podem confundir-se com efeitos dos opióides.

116

## Alternativas a considerar

- Redução da dose
  - Dor controlada
  - Dor não controlada:
    - adjuvantes; tratamento específico; técnicas anestésicas ou neurocirúrgicas; radioterapia; etc.
- Tratamento sintomático
- Mudança de opióide (“rotação”)
- Mudança de via

117

## Náuseas e vômitos

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

118

## Obstipação

- 40 a 70% dos doentes em morfina oral
  - Potenciada por múltiplos factores
- Tratamento sintomático
  - Sene, bisacodil, lactulose, picossulfato de sódio (Poucos dados científicos)
  - Metilnaltrexona 0,15mg/kg SC (dias alternados)
  - Naloxegol
- Mudança de opióide
  - Pode ser eficaz: metadona, buprenorfina TD, fentanilo TD
- Mudança de via
  - Não há dados

119

## Sedação

- 20 a 60 % dos doentes em morfina oral
  - Potenciada por múltiplos factores (exaustão, outros fármacos, álcool)
- Tratamento sintomático
  - Metilfenidato, modafinil
- Mudança de opióide
  - Pode ser eficaz
- Mudança de via
  - Pode ser eficaz

120

## 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

121

## 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

122

## Mioclonias

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

123

## 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

124

## 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 a infusão se necessário.
- Se estável, voltar a titular a dose com um opióide mais flexível.

125

## Hiperálgia

- Aumento da resposta a um estímulo doloroso associado à exposição a opióides
- Foi bem demonstrada em animais, mas os dados em humanos são menos consistentes
- A causa não é clara, mas parece estar relacionada com a activação do complexo canal-receptor NMDA
- Na caso da morfina a acumulação de M3G está implicada.

126

## Hiperalgisia

- Benefício curto com o aumento das doses
- Alteração do padrão da dor
- Dor progressiva apesar do aumento da dose
- Dor mais difusa, estendendo-se para além da área pré-existente de dor
- Alodinia
- Pode acompanhar-se de outras manifestações de toxicidade
  - Mioclonias, delirium, convulsões

127

## Hiperalgisia

- Não se limita a doses muito altas (pode ocorrer com < 10mg/24 horas de morfina – raramente)
- Pode ocorrer com qualquer opióide
- Uma dor que não responde ao aumento da dose de opióide ou que tem efeitos indesejáveis intensos deve levar à suspeita de hiperalgisia induzida pelo opióides

128

## Hiperalgisia

- Deve distinguir-se de
  - Progressão da doença
  - Tolerância
- Estas geralmente respondem ao aumento da dose do opióide.

129

## Hiperalgisia

- Reduzir a dose do opióide para 25% da dose máxima utilizada.
- Se ocorrer com doses baixas, suspender
- Tratamento multimodal com não-opioides, adjuvantes
- Cetamina – bloqueador do complexo canal-receptor NMDA

130

## Hiperalgisia

- Outras técnicas: anestésicas, etc.
- Corrigir possível hipomagnesemia

131

## Mudança (rotação) de opióides

- Os opióides podem ser igualmente eficazes no tratamento da dor
- Não há dados que apoiem a selecção de um opióide em detrimento de outro.
- A morfina é a mais usada, mas por questões de familiaridade, disponibilidade e preço, não por ser mais eficaz.

132

## Mudança (rotação) de opióides

- Há factores que podem influenciar a escolha:
  - Efeitos indesejáveis
  - Comorbilidades
  - Metabolismo
  - Resposta analgésica

133

## Mudança (rotação) de opióides

- Há directrizes propostas por organizações profissionais e painéis de peritos, mas ...
- A mudança de opióides é essencialmente arbitrária, conduzida pela rotina, preferência clínica ou pelas opções disponíveis
- Não há dados científicos de qualidade suficiente para apoiar a mudança de opióides nem a selecção de um novo opióide

134

## Mudança (rotação) de opióides

- Razões para a mudança de opióide:
  - Efeitos indesejáveis intoleráveis durante a titulação da dose
  - Falta de eficácia analgésica apesar de a titulação ser correcta
  - Ocorrência de interacções medicamentosas problemáticas
  - Alteração do estado clínico
  - Razões práticas:
    - Custo
    - Disponibilidade dos opióides

135

## Factores que podem influenciar a escolha

- Patologia cardíaca:
  - A metadona pode prolongar o intervalo QT
    - Obter história de doença cardíaca, arritmias ou síncope
    - ECG antes do tratamento e depois periodicamente
    - Intervalo QT entre 450 e 500 ms, avaliar bem os riscos e os benefícios
    - Intervalo QT > 500 ms não iniciar ou suspender a metadona
    - Eliminar factores potenciadores que promovam a hipocalcemia
    - Atenção às interacções com fármacos que também prolonguem o intervalo QT ou retardem a eliminação da metadona.

136

## Factores que podem influenciar a escolha

- Insuficiência renal:
  - Buprenorfina
    - Excretada sobretudo por via biliar
    - Não é dialisável
  - Fentanilo
    - Não tem metabolitos activos
  - Hidromorfona
    - Acumulação dos metabolitos – H3G (actividade neuroexcitatória)

137

## Factores que podem influenciar a escolha

- Insuficiência renal:
  - Metadona
    - Metabolitos inactivos
  - Alfentanilo
    - Não tem metabolitos activos

138

## Factores que podem influenciar a escolha

- Insuficiência hepática:
  - Fentanilo
    - Farmacocinética não influenciada pela insuficiência hepática
    - Pode provocar encefalopatia
    - Considerado por muitos como o opióide mais adequado na insuficiência hepática
      - Julgamento totalmente empírico
  - Metadona

139

## Doses equianalgésicas

- Os programas e as tabelas de conversão variam bastante
- Não se baseiam, em geral, em investigação
- Devem ser usadas como indicativas e a conversão pode necessitar de ajustamento para cima ou para baixo de acordo com o resultado terapêutico

140

## Doses equianalgésicas

- A prudência aconselha a usar-se uma dose 25 a 50% mais baixa do que a dose equianalgésica calculada
  - Mais próximo dos 50% se a dose for alta ou se o doente for idoso ou débil
  - 25% se não se verificarem aquelas condições ou se for mudança de via do mesmo opióide
  - No caso da metadona há métodos especiais de conversão

141

## Proposta para um referencial para conversão de doses dos diversos opióides

Opióide e via	Factor de conversão*	Dose equivalente
Morfina oral	1	10 mg
Codeína oral	10	100 mg
Hidromorfona oral	0,2	2 mg
Metadona oral	processo mais complexo	
Morfina sub-cutânea	0,5	5 mg
Oxicodona oral	0,5	5 mg
Tapentadol oral	2,5	25 mg
Tramadol oral, SC	10	100 mg

\*Converter a partir da dose de morfina de 24 horas

142

## Conversão da morfina oral em opióides transdérmicos

Opióide	Factor de conversão	Dose equivalente	Dose do TD a usar*
Morfina oral	1	100 mg	
Buprenorfina	Dividir por 2,4	42	35 µg/h
Fentanilo	Dividir por 2,4	42	25 + 12 µg/h

143

## Conversão da morfina oral em opióides transdérmicos

- Transformar mg em µg: multiplica-se por 1000
  - Doente a fazer 200 mg de morfina = 200 000 µg
- Relação de potência de 100:1
  - Divide-se por 100 = 2 000
- Depois divide-se a dose obtida por 24 para obter a dose do adesivo em µg/h
  - $2\,000/24 = 83,3$
- Dose de buprenorfina – 70 µg/h
- Dose de fentanilo – 75 µg/h

144

## Conversão da morfina oral em opióides transdérmicos

- Doente a fazer 200 mg de morfina
  - $200/2,4 = 83,3$

145

## Adjuvantes dos analgésicos

146

## Definição

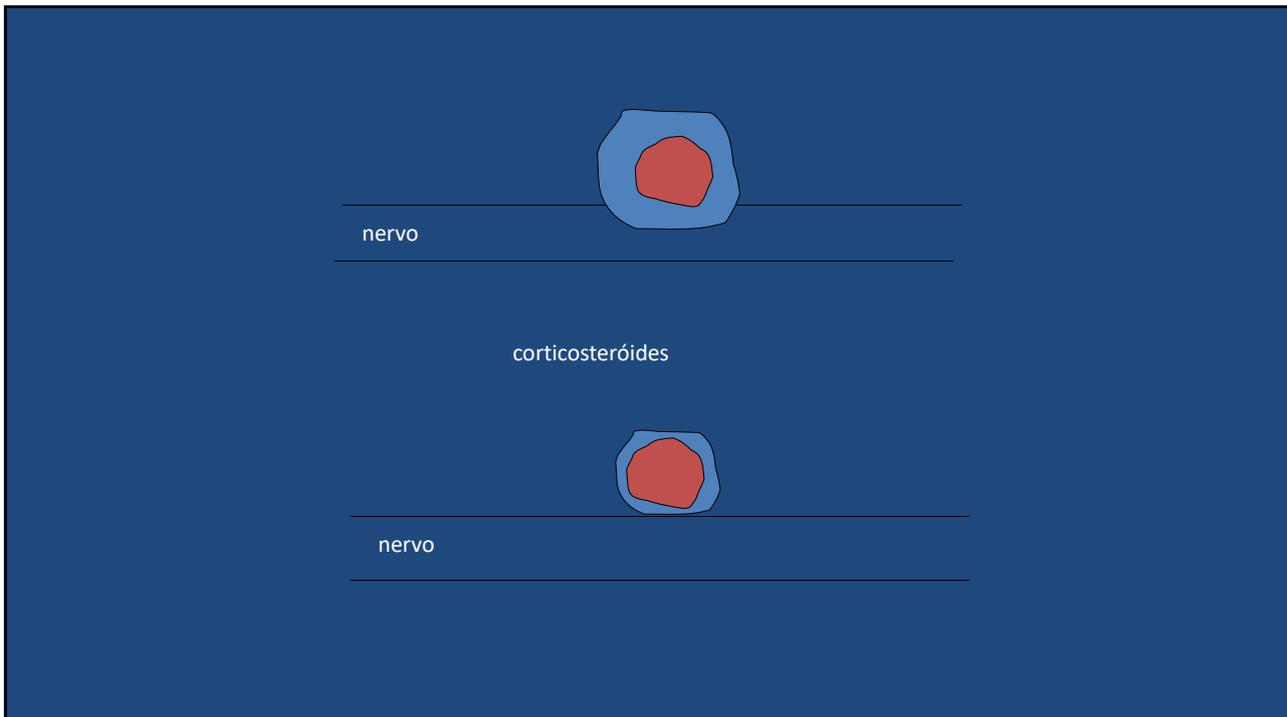
- É qualquer fármaco cuja indicação primária não é o tratamento da dor mas que pode ter efeito analgésico em algumas situações.

147

## Corticosteróides

- São adjuvantes em vários tipos de dor associada ao cancro.
- Não se conhece o mecanismo de acção dos corticosteróides como analgésicos, mas provavelmente está relacionado com os seus efeitos anti-edema e anti-inflamatórios.
- Indicações
  - dor óssea
  - dor neuropática (infiltração ou compressão)
  - cefaleias (hipertensão intracraniana)
  - dor visceral (obstrução de uma víscera oca ou distensão da cápsula)

148



149

## Corticosteróides

- Preparações:
  - Prednisolona;
  - Metilprednisolona;
  - Dexametasona.

150

## Corticosteróides

- Dose dexametasona - 16 mg/dia
  - pode usar-se numa só dose diária.
- Pode usar-se por via O, SC, IV ou IM.
- A equivalência entre os corticosteróides mais usados quanto ao efeito anti-inflamatório é a seguinte:
  - dexametasona, 0,75 mg =
  - prednisolona, 5 mg =
  - metilprednisolona, 4 mg.

151

## Corticosteróides

- Múltiplos efeitos indesejáveis possíveis:
  - com a sua administração,
    - hiperglicemia
    - alterações mentais
    - alterações do sono
    - miopatia
    - susceptibilidade a infecções
    - úlcera péptica
  - Com a sua redução/suspensão.

152

## Dor neuropática

- antidepressivos
- anticonvulsivos
- corticosteróides
- anestésicos locais
- antagonistas dos receptores NMDA
- baclofeno
- calcitonina
- agentes tópicos

153

## Antidepressivos

- Têm ação analgésica em vários tipos de dor crónica.
- A maioria dos estudos avaliou as aminas tricíclicas terciárias como a amitriptilina, a imipramina, a doxepina e a clomipramina.
- O melhor estudado de todos é, de longe, a amitriptilina.

154

## Antidepressivos

- A mais bem estabelecida indicação para os antidepressivos tricíclicos como analgésicos é o tratamento da dor neuropática.
- Está bem estabelecido o seu papel na dor disestésica contínua, mas estudos mais recentes mostraram que são úteis também na dor lancinante.
- Os antidepressivos usam-se ainda na dor complicada por depressão e insónia.

155

## Antidepressivos

- A cardiotoxicidade é o efeito indesejável mais grave mas é raro.
- O risco pode minimizar-se excluindo do tratamento doentes com doença cardíaca significativa como arritmias, alterações da condução ou insuficiência e seleccionando os agentes menos cardiotóxicos.
- A hipotensão ortostática é mais frequente em idosos; este sintoma desenvolve-se com menos frequência com a nortriptilina.
- 

156

## Antidepressivos

- A sedação é extremamente comum, mas muitos doentes desenvolvem tolerância a este sintoma após alguns dias ou semanas de tratamento.
- Por vezes ocorre confusão, mais frequente nos idosos e nos que têm encefalopatias devido a doença ou ao uso de outros fármacos.
- A nortriptilina é menos sedativa do que as aminas terciárias.

157

## Antidepressivos

- São comuns os efeitos anticolinérgicos, pelo menos com as aminas terciárias.
- Podem ser ligeiros não constituindo impedimento à terapêutica,
  - mas alguns doentes acham perturbadores a secura da boca, a obstipação e o enevoamento da visão.
- Ocorrem raramente efeitos mais graves como taquicardia, retenção urinária ou precipitação de glaucoma agudo.
- A probabilidade de se desenvolver retenção urinária é maior em doentes com história de prostatismo.
- Doentes já tratados por glaucoma devem ser avaliados por um oftalmologista.

158

## Antidepressivos

- A dose inicial deve ser baixa, 10 mg em idosos e 25 mg em mais jovens,
- com aumentos do mesmo tamanho da dose inicial, em cada 2 a 4 dias até se atingir o nível eficaz habitual (50-150 mg);
- administra-se geralmente numa só dose à noite.
- O efeito máximo pode obter-se apenas entre as 2 e as 6 semanas
- Recomenda-se a escolha da nortriptilina

159

## Antidepressivos

- A duloxetina é um antidepressivo inibidor selectivo da recaptção da serotonina e da norepinefrina (ISRSN)
- Eficaz no tratamento da neuropatia diabética dolorosa.
- A dose inicial recomendada é de 30 mg/d, aumentando para 60 mg ao fim de uma semana em dose única diária.
- O efeito indesejável mais comum são as náuseas.
- Deve ser usada com cuidado em doentes com insuficiência hepática e nos que abusam do álcool e não deve ser usada na insuficiência renal grave.
- O seu uso concomitante com o tramadol pode precipitar uma síndrome da serotonina.

160

## Antidepressivos

- A venlafaxina é também um ISRSN mostrou-se eficaz em diferentes tipos de dor neuropática.
- A dose inicial é de 37,5 mg, 1 a 2 vezes por dia, aumentando 75 mg semanalmente, até a dose de 225 mg/d.
- A dose deve reduzir-se na insuficiência renal e na insuficiência hepática.
- O seu efeito indesejável mais frequente são as náuseas.
- Deve ser evitada em doentes com doença cardíaca.
- O uso com o tramadol pode precipitar uma síndrome da serotonina, mas interage com muitos outros fármacos.
- A interrupção abrupta do tratamento com venlafaxina pode precipitar uma síndrome de abstinência, pelo que deve ser retirada gradualmente.

161

## Anticonvulsivos

- A carbamazepina causa frequentemente sedação, tonturas, náuseas e desequilíbrio.
- Estes efeitos podem ser minimizados pelo uso de doses baixas iniciais; a intensidade destes sintomas diminuiu na maioria dos doentes ao fim de algumas semanas.
- Em 2% dos doentes há leucopenia e/ou trombocitopenia; raramente, há anemia aplástica. Por isso, deve fazer-se um hemograma antes do início do tratamento, repeti-lo 2 a 4 semanas depois e, a partir daí com intervalos de 3 a 4 meses.
- Um número de leucócitos abaixo de 4000 é geralmente considerada uma contra-indicação para o tratamento, e uma redução para menos de 3000 (ou menos de 1500 neutrófilos) durante o tratamento deve levar à interrupção do fármaco; o uso deve ser cuidadoso quando há trombocitopenia ou risco de falência medular, como em doentes a fazer quimioterapia.

162

## Anticonvulsivos

- Outros efeitos indesejáveis raros são:
  - lesão hepática,
  - hiponatremia por secreção inapropriada de hormona antidiurética
  - insuficiência cardíaca congestiva.
- Deve testar-se também a função hepática e renal antes do tratamento e depois periodicamente.
- Carbamazepina – a dose inicial é de 100 mg cada 12 h e a dose eficaz é de 100 a 400 mg cada 6 a 8 h.

163

## Anticonvulsivos

- A gabapentina produz como efeitos indesejáveis mais frequentes:
  - sonolência, tonturas, ataxia, fadiga, nistagmo, tremor, diplopia, cefaleias, rinite e náuseas e vômitos.
- Menos frequentemente aparece:
  - faringite, disartria, aumento de peso, dispepsia, amnésia, nervosismo, tosse e mialgias.
- Dose inicial de 300 mg/d, aumentando-se depois para 900 a 3600 mg/d.
  - Na insuficiência renal e nos doentes em hemodiálise as doses devem ser reduzidas.

164

## Anticonvulsivos

- A biodisponibilidade da gabapentina não é proporcional à dose. À medida que a dose aumenta a biodisponibilidade diminui. Nas doses diárias divididas em 3 tomas a biodisponibilidade é a seguinte:
  - 900 mg – 60%; 1200 – 47%; 2400 – 34%; 3600 – 33%; 4800 – 27%.
- A alimentação tem apenas um ligeiro efeito na velocidade e extensão da absorção da gabapentina.
- Menos de 3% liga-se às proteínas plasmáticas

165

## Anticonvulsivos

- A suspensão abrupta da gabapentina pode produzir sintomas de ansiedade, diaforese, irritabilidade, agitação, confusão, taquicardia, catatonia e estado epilético.
- Desenvolve-se de 12 horas a 7 dias após a suspensão da gabapentina.
- Não é controlável com benzodiazepinas, mas pode resolver-se em 1 a 2 dias com a reintrodução da gabapentina
- Quando se pretende suspender a gabapentina deve-se reduzir a dose diária lentamente na dose máxima de 300 mg de 4 em 4 dias

166

## Anticonvulsivos

- A pregabalina também se mostrou eficaz em vários tipos de dor neuropática.
- É um fármaco semelhante à gabapentina, incluindo no que respeita ao perfil de efeitos indesejáveis.
- Pregabalina – dose inicial de 75 mg 2x/d, aumentado com intervalos de 3 a 7 dias 150 mg, até à dose de 300 mg 2x/d.
  - Na insuficiência renal é necessário reduzir as doses.

167

## Bloqueadores dos receptores NMDA

- Actualmente, existem 2 inibidores dos receptores da N-metil-D-aspartato (NMDA) disponíveis:
  - dextrometorfano
  - cetamina.
- Podem ter acção em muitos tipos de dor, mas têm sido usados essencialmente na dor neuropática.

168

## Bloqueadores dos receptores NMDA

- A cetamina é um anestésico geral que em doses sub-anestésicas se tem usado no controlo da dor.
- É sobretudo utilizada na dor neuropática não controlada com os adjuvantes atrás descritos.
- Em cuidados paliativos a via O e a SC são as mais utilizadas.

169

## Bloqueadores dos receptores NMDA

- Por via O a sua biodisponibilidade é de 10 a 20%.
- Mas a sua dose parece não necessitar de ser mais elevada do que fosse administrada por via IM ou SC porque o seu metabolito norcetamina, produzido na primeira passagem pelo fígado, é activo.

170

## Cetamina

- Efeitos laterais:
  - Fenómenos psicotomiméticos: euforia, disfasia, lentificação, dificuldade de concentração, ilusões, alucinações, pesadelos; alterações da imagem corporal
  - Delirium
  - Diplopia, nistagmo,
  - Alterações da audição
  - Hipertensão
  - taquicardia

171

## Anestésicos locais - sistémicos

- Lidocaína:
  - 1 a 5 mg/kg em bolus ou em infusão de 30-40 minutos.

172

## Lidocaína tópica

- Sistema transdérmico
- Gel
  
- Dor neuropática localizada

The Cochrane Library

173

## Dor óssea

- AINEs
- corticosteróides
- calcitonina
- bisfosfonatos
- nitrato de gálio

174

## Bifosfonatos

- etidronato
- clodronato
- pamidronato
- alendronato
- ibandronato
- zoledronato

175

## Oclusão intestinal

- bromidrato de escopolamina
- butilescopolamina
- octreotide

176

## Incertezas

- A maioria dos estudos randomizados examinaram a nevralgia pós-herpética ou a neuropatia diabética;
- Não se sabe até que ponto os resultados de um tipo de dor se pode aplicar a outros;
- É possível que diferentes tipos de dor neuropática respondam diferentemente ao tratamento;
- Os estudos em geral não excedem os 3 meses de duração, pelo que os benefícios e os risco do tratamento a longo prazo não são conhecidos;
- Há poucas comparações directas de diferentes fármacos.

177

## Factores a ter em conta na selecção da medicação

- A evidência é insuficiente para classificar medicação como primeira linha por grau de eficácia ou segurança.
- Deve considerar-se:
  - O potencial para consequências adversas associadas aos efeitos laterais;
  - Interações potenciais;
  - Comorbilidades que podem também responder ao tratamento (ex. depressão, alterações do sono);
  - Custos;
  - Risco potencial de abuso da medicação;
  - Risco potencial de “overdose” intencional ou accidental.

178

## Estratégia de tratamento

- A variação individual da resposta ao tratamento é grande e imprevisível.
- A abordagem geral deverá ser um processo gradual tentando identificar a medicação ou a combinação de fármacos capaz de produzir o maior alívio com os menores efeitos laterais;
- Se um teste adequado de uma medicação falha ou produz efeitos laterais intoleráveis deve ser substituída por outra;
- Se é bem tolerada e produz alívio parcial, deve ser mantida e acrescentada uma segunda medicação com um mecanismo de acção diferente.

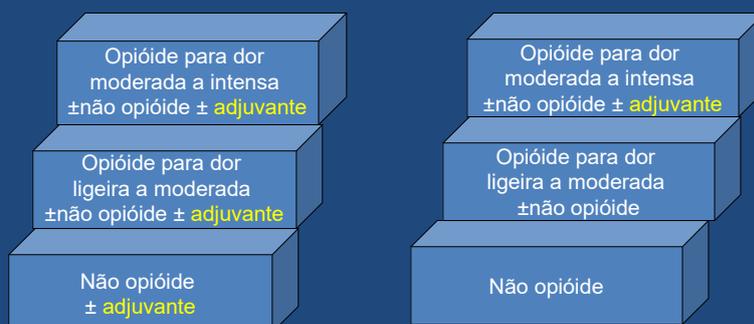
179

## Alívio da dor

- Não é um fenómeno de tudo ou nada.
- O primeiro objectivo, em muitos casos, deve ser um bom sono nocturno.
- O segundo objectivo deve ser reduzir a intensidade da dor e a alodinia para um nível suportável durante o dia.
- Inicialmente pode haver uma variação acentuada da dor ao longo do dia com períodos crescentes com pouca ou nenhuma dor, sem diminuição da intensidade da dor nos picos de dor.
- O benefício máximo por demorar várias semanas a estabelecer-se.

180

## Escada analgésica



181

[www.medicinapaliativa.pt](http://www.medicinapaliativa.pt)

[ferrazg@netcabo.pt](mailto:ferrazg@netcabo.pt)

182