

Dor

Ferraz Gonçalves

1

Epidemiologia da dor crónica

2

População geral

- Estudo em 15 países europeus e Israel:
 - 20% das pessoas com idade ≥ 18 anos sofriam de dor por ≥ 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, artralrias 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 muitas vezes 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, ou assemelhando-se à associada a dano tecidual, actual ou potencial.

13

- A dor é sempre uma experiência pessoal que é influenciada em vários graus por factores biológicos, psicológicos e sociais.
- A dor e nocicepção são fenómenos diferentes. A dor não deriva apenas da actividade dos neurónios sensoriais.
- Pelas experiências das suas vidas, os indivíduos aprendem o conceito de dor.
- O relato de uma pessoa de uma experiência de dor deve ser respeitado.

14

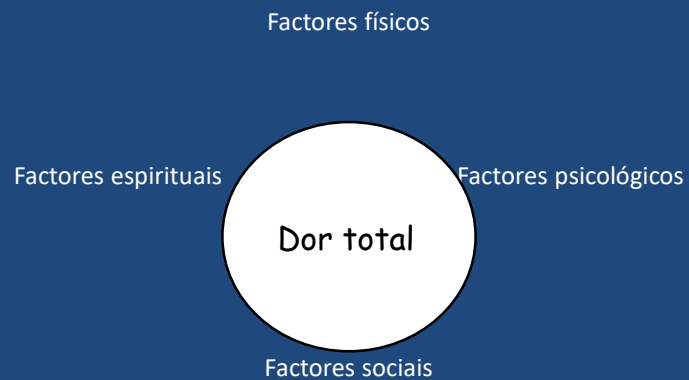
- Embora a dor desempenhe geralmente um papel adaptativo, pode ter efeitos adversos na função e no bem-estar social e psicológico.
- A descrição verbal é apenas um dos vários comportamentos que expressam dor; a incapacidade de comunicar não nega a possibilidade de um humano ou outro animal experimentar dor.

15

- A dor é influenciada por vários factores, entre os quais a idade do doente, o tipo de doença e, nos doentes oncológicos, o tipo de neoplasia, a sua localização, a extensão da doença e a presença de metástases ósseas.
- A dor tem grande influência na qualidade de vida, interferindo a nível do funcionamento físico, psicológico e social; altera o sono, o humor e a capacidade de desfrutar a vida. É temida por muitos doentes mais do que a própria morte.

16

Dor total



17

Classificação da dor - tempo

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

18

Classificação da dor - tempo

- A dor crónica é a que persiste ou recorre por mais de três meses.
- Crónica:
 - depressão
 - alterações da personalidade
 - alterações do estilo de vida
 - alterações da capacidade funcional
 - perturbações do sono
 - redução do apetite
 - irritabilidade

19

Classificação da dor - tempo

- Irruptiva (breakthrough)
 - incidental

20

Letter to the Editor

The importance of a word: how to translate 'breakthrough'

Portenoy and Hagen defined breakthrough pain as a 'transitory increase in pain to greater than moderate intensity, which occurred on a baseline pain of moderate intensity or less'.¹ Although the term 'breakthrough pain' includes a heterogeneous group of pains, it is widely used and usually its meaning is well understood by palliative care and pain specialists. However, there has been some difficulty in finding a translation of breakthrough pain in other languages, such as the Latin languages.² The term 'episodic pain' was suggested to overcome that difficulty,² but apparently it was not successful. Therefore, in those languages there are other words or expressions being used. For example, some years ago, 'dor incidental' (incident pain) was perhaps the term most commonly used to refer to breakthrough pain in Portugal. But 'incident pain' is not a good term for translating breakthrough pain, because this term refers to a subtype of breakthrough pain caused by an incident, such as a movement.³ In Italian, there isn't a single word in use that is equivalent to breakthrough pain. One option in Italian is 'dolore episodico intenso' (Sebastiano Mercadante, personal e-mail), meaning 'severe episodic pain'. In French, there is the same problem and 'accès douloureux paroxystique' is often used (Marilène Filbert, personal e-mail), meaning 'paroxysmal painful bout'. The same problem certainly exists in other languages, both Latin and non-Latin ones. Since the end of the nineties, I have been using the word

Other Latin and non-Latin languages contain words similar to the Portuguese word 'irruptiva'. However, those words may not be currently in use and are not even included in all dictionaries, but they exist. For example, the Italian word 'irruivo' and the French word 'irruptif' have the same meaning as the Portuguese word 'irruptivo'. However, when I tried to look them up in some Internet dictionaries, I was unsuccessful. Probably, the same is true with other languages.

Although there may be some controversy regarding the definition of breakthrough pain and recognizing that the term is an umbrella that covers a heterogeneous reality, it is well established through use, and all palliative and pain doctors use and understand it. It is somewhat similar to the famous phrase, 'though I cannot define an elephant, I can recognize one when I see it'. Therefore, a single word equivalent to breakthrough accepted in each language could be useful.

Acknowledgement

The author would like to thank the Portuguese League Against Cancer for funding the translation of this letter.

José António Fernaz Gonçalves
Unidade de Cuidados Paliativos – Rede
Instituto Português de Oncologia,
Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072 Porto,
Portugal
Email: fernaz@neicabo.pt or fernaz@ipopo.mn-saude.pt

	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 tecidular por: invasão tumoral, infecção, dor óssea, etc.
 - visceral
 - hepatomegalia, obstrução intestinal, etc.

23

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.

24

Classificação da dor - mecanismos

- Nociplástica
 - Classificação introduzida pela International Association for the Study of Pain em 2017 como um descritor mecanístico da dor, além da dor nociceptiva e da neuropática.

25

Classificação da dor - mecanismos

- Dor nociplástica define-se como a dor que surge de nocicepção alterada apesar de não haver provas de dano tecidular real ou iminente causando a activação de nociceptores periféricos nem provas de doença ou lesão do sistema somatossensorial causadora de dor.

26

Classificação da dor - mecanismos

- O termo tem a intenção de identificar indivíduos em quem há dor e hipersensibilidade em regiões com tecidos aparentemente normais e sem sinais de neuropatia.
- Dores crónicas como as associadas à fibromialgia, síndrome de dor regional complexa tipo 1 e a síndrome do intestino irritável são exemplos. O termo “dor de origem desconhecida” ou “dor idiopática” deve reservar-se para as que não podem ser classificadas como nociceptivas, neuropáticas ou nociplásticas

27

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

28

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

29

Resumindo

- A dor crónica é frequente em todas as doenças crónicas
- É uma experiência sensorial e emocional
- É uma experiência subjectiva
- Não se limita ao que é físico, tem outras componentes
- Pode ser aguda, crónica ou irruptiva
- Pode ser nociceptiva (somática ou visceral), neuropática ou nociplástica
- Pode ser mista

30

Avaliação

31

Avaliação

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

32

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.

33

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
-

34

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 |—————| ligeira |—————| moderada |—————| intensa |—————| Dor máxima imaginável

35

Tratamento

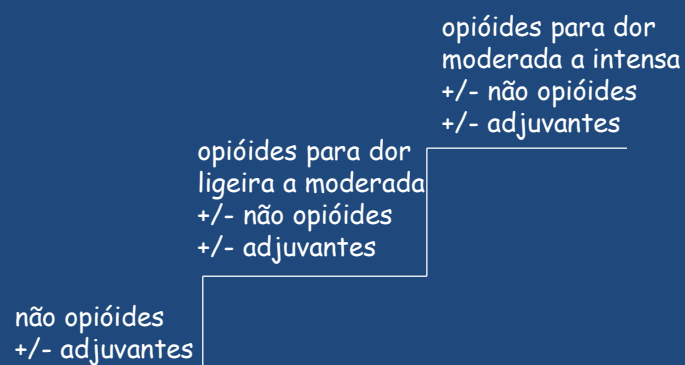
36

Uso dos Analgésicos

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

37

Escada analgésica



38

Não -opióides

- Paracetamol
- Aspirina
- AINE

39

Opióides para dor ligeira a moderada

- codeína
- di-hidrocodeína
- dextropropoxifeno
- tramadol

40

Opióides para dor moderada a intensa

- morfina
- buprenorfina
- metadona
- fentanilo
- etc.

41

Adjuvante dos analgésicos

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

42

Adjuvantes

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

43

Não opióides

44

Paracetamol

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

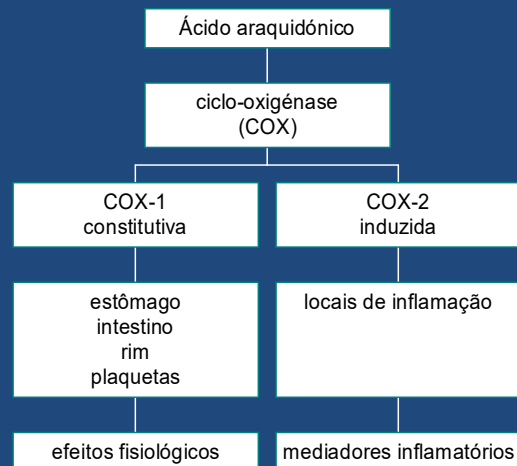
45

AINEs - classificação

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

46

Ciclo-oxigenase



47

AINEs - efeitos indesejáveis

- mais provável a todos os níveis nos idosos e debilitados
- mais frequentes:
 - gastrointestinal
 - misoprostol,
 - Inibidores da bomba de prótons, ex., omeprazol
 - ranitidina
 - renal
 - hematológico

48

Indicações para profilaxia

- Idade > 65 anos;
- Úlcera péptica prévia, particularmente se complicada com hemorragia ou perfuração;
- Comorbilidade;
- Fumador(a);
- Tipo de AINE - cetoprofeno, cetorolac 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

49

AINEs - interacções

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

50

Opióides

51

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)

52

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.

53

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.

54

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.

55

Receptores opióides

- Os opióides actuam através dos receptores opióides
- A activação dos receptores 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.

56

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.

57

Receptores opióides

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

58

Receptores opióides

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

59

Receptor MOP (μ)

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

60

Receptor MOP (μ)

- 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.

61

Receptor MOP (μ)

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

62

Receptor KOP (κ)

- 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).

63

Receptor DOP (δ)

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

64

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.

65

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			

66

Codeína

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

67

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 - M₁
 - O M₁ 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.

68

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.

69

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.

70

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.

71

Tramadol

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

72

Tramadol – efeitos indesejáveis

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

73

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.

74

Tramadol - síndrome da serotonina

- A frequência tem aumentado em paralelo com o aumento do consumo de agentes pró-serotonérgicos, 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.

75

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.

76

Tramadol - potencial de adicção

- Inicialmente reconhecido como tendo um potencial de adicção baixo
- É agora reconhecido como tendo um potencial para promover níveis altos de dependência e adicção, particularmente em países africanos e do Médio Oriente onde os metabolizadores ultrarrápidos são mais prevalentes

77

Tramadol - utilidade na dor

- A eficácia e segurança tem vindo ser questionadas em vários estudos
- As preocupações que têm vindo a ser crescentemente evidenciadas quanto ao potencial de dependência e de abuso do tramadol
- Sugerem que o papel do tramadol no tratamento da dor crónica deve ser reconsiderado, apesar de continuar a ser frequentemente recomendado.

78

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

79

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

80

Morfina – libertação normal

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

81

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

82

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

83

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

84

Buprenorfina

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

85

- 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

86

- 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.

87

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.

88

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 72 horas
- pico de concentração depois das 12 horas
- absorção acelerada pela febre ou calor externo
- doses extra - opióide de acção rápida

89

Fentanilo para dor irruptiva

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

90

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.

91

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.

92

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	-

93

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).

94

Hidromorfona

- A hidromorfona actua primariamente nos receptores μ e em menor grau nos receptores δ .
- É absorvida na parte superior do intestino delgado.

95

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.

96

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.

97

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 recaptção da serotonina e da norepinefrina.

98

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.

99

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.

100

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.

101

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.

102

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.

103

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.

104

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 uma resposta exagerada à metadona, pelo que é necessário ser-se cauteloso no início do tratamento.

105

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

106

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%

107

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%.

108

Método de conversão - 2

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

109

Método de conversão - 3

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

110

Oxicodona

- A oxicodona é um opióide semi-sintético usado clinicamente desde 1917.
- É um agonista dos receptores μ e κ .
- 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%.

111

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 semivida que permite uma administração com intervalos de 8 a 12 h.

112

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.

113

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.

114

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.

115

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.

116

Tapentadol

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

117

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.

118

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.

119

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.

120

Tapentadol

- Doses:
 - Liberação normal: 50 – 75 – 100 mg
 - Liberação modificada: 50 – 100- 150 – 200 – 250 mg
- Dose inicial:
 - 50 mg 12/12 horas
- Aumento de dose:
 - 50 mg 2x/dia cada 3 dias

121

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.

122

Efeitos indesejáveis dos opióides

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

123

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

124

Efeitos indesejáveis dos opióides

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

125

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

126

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

127

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

128

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

129

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

130

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

131

Mioclónias

- 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 mioclónias

132

Depressão respiratória

- Rara
- Tratamento
 - se não há hipoventilação grave ($FR \geq 8/\text{min}$, 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

133

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.

134

Hiperalgesia

- 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.

135

Hiperalgesia

- 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

136

Hiperalgesia

- 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 hiperalgesia induzida pelo opióides

137

Hiperalgesia

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

138

Hiperalgesia

- 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

139

Hiperalgesia

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

140

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.

141

Mudança (rotação) de opióides

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

142

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

143

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

144

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 hipocalémia
 - Atenção às interações com fármacos que também prolonguem o intervalo QT ou retardem a eliminação da metadona.

145

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)

146

Factores que podem influenciar a escolha

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

147

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
 - Morfina
 - Hidromorfona
 - Metadona

148

Ratios de conversão

- 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

149

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~~

150

Rácios de conversão

- Os rácios de conversão pretendem determinar doses seguras que limitem a privação e a toxicidade
- Não devem ser consideradas doses equianalgésicas.
- Depois da conversão, podem ser necessários ajustes na dose em função dos resultados obtidos quanto à analgesia ou aos efeitos indesejáveis.

151

Rácios de conversão

- A Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Academy of Hospice and Palliative Medicine (AAHPM), Hospice and Palliative Nurses Association (HPNA), e Network Italiano Cure di Supporto in Oncologia (NICSO)

152

Conversão baseada no consenso referido atrás

Conversão de	Conversão para	Rácio de conversão*
Morfina oral	Oxycodona oral	1,5:1
Morfina oral	Hidromorfona oral	5:1
Morfina parentérica	Alfentanilo parentérico	10:1
Metadona oral	processo mais complexo	
Oxycodona oral	Tapentadol oral	1:5
Tapentadol oral	Morfina oral	3:1
Tramadol oral, SC	Morfina oral	10:1
Qualquer opióide SC	Qualquer opióide EV	1:1

153

Conversão não incluído no consenso

Conversão de	Conversão para	Rácio de conversão*
Morfina oral	Morfina SC	2:1
Codeína oral	Morfina oral	10:1
Tramadol SC	Morfina oral	10.1
Morfina oral	Metadona oral	Ver metadona

154

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

155

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

156

Conversão da morfina oral em opióides transdérmicos

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

157

Quando não há rácios de conversão

- Se não há rácios de conversão estabelecidos entre 2 opióides
- Recorrer à dose diária equivalente de morfina (DDEM) como base para a conversão.
- Faz-se uma conversão indirecta.
- A DDEM é utilizada para a analgesia, mas não para as toxicidades específicas dos opióides.

158

Adjuvantes dos analgésicos

159

Definição

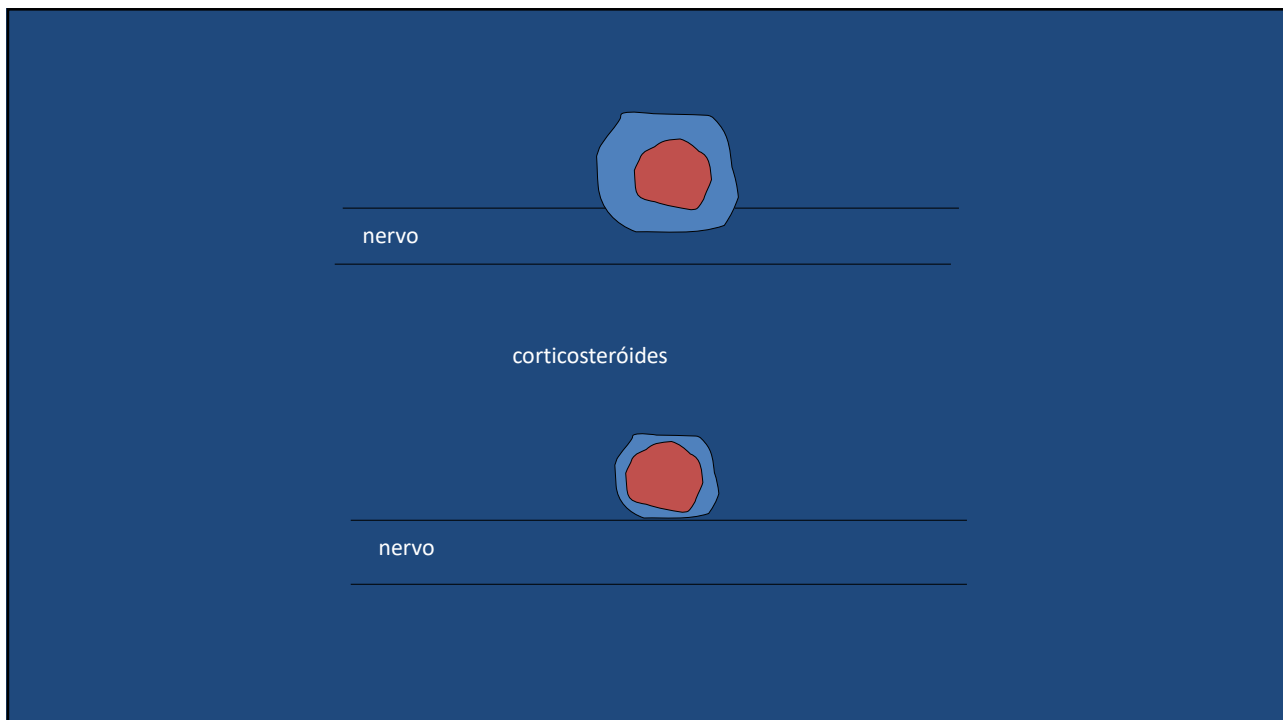
- É qualquer fármaco cuja indicação primária não é o tratamento da dor mas que pode ter efeito analgésico em algumas situações.

160

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)

161



162

Corticosteróides

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

163

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.

164

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.

165

Dor neuropática

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

166

Antidepressivos

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

167

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.

168

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.
-

169

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.

170

Antidepressivos

- São comuns os efeitos anticolinérgicos, pelo menos com as amins 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.

171

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

172

Antidepressivos

- A duloxetina é um antidepressivo inibidor da recaptação 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; dose máxima 120 mg/d.
- 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.

173

Antidepressivos

- A venlafaxina é também um IRSN 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 ser reduzida 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.

174

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 considerado uma contraindicação 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.

175

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.

176

Anticonvulsivos

- A gabapentina produz como efeitos indesejáveis mais frequentes:
 - sonolência, tonturas, ataxia, fadiga, nistagmo, tremor, diplopia, cefaleias, rinite e náuseas e vômitos. Agravamento dos sintomas respiratórios em doentes com DPOC
- 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.

177

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

178

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

179

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, incluindo agravamento dos sintomas respiratórios em doentes com DPOC
- 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.

180

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.

181

Bloqueadores dos receptores NMDA

- A cetamina é um anestésico geral que, em doses subanestésicas, tem sido usada 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.

182

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 a que fosse administrada por via IM ou SC, porque o seu metabolito, a norcetamina, produzido na primeira passagem pelo fígado, é activo.

183

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

184

Anestésicos locais - sistémicos

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

185

Lidocaína tópica

- Sistema transdérmico
- Gel
- Dor neuropática localizada

The Cochrane Library

186

Dor óssea

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

187

Bifosfonatos

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

188

Oclusão intestinal

- bromidrato de escopolamina
- butilescopolamina
- octreotide

189

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.

190

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.

191

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.

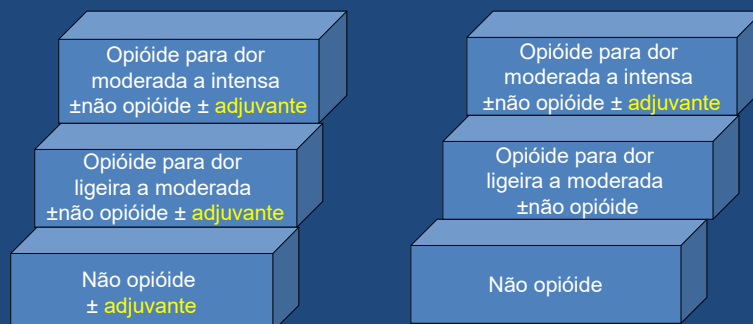
192

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.

193

Escada analgésica



194

Manual de Controlo Sintomático em Cuidados Paliativos

José Ferraz Gonçalves



195

<https://medicinapaliativa.pt/>
ferrazg@netcabo.pt

196