#

# Ligantes: Amanda F França e Geovanna Borges

# Tratamento da Dor e inflamação e opioides

|  |
| --- |
| **TRATAMENTO PARA DOR E OPIODES**  |
|

|  |
| --- |
|         A classificação neurofisiológica da dor baseia-se nos mecanismos dolorosos desencadeantes, diferenciando as dores em Nociceptivas e Não Nociceptivas.        Considera-se **dor****Nociceptiva** aquela que resulta da ativação de nociceptores (fibras A-delta e C) através de estímulos dolorosos, os quais podem ser mecânicos, térmicos ou químicos. Os nociceptores podem ser sensibilizados por estímulos químicos endógenos (substâncias algogênicas), como a serotonina, a substância P, a bradicinina, as prostaglandinas, e a histamina.        Geralmente, o paciente descreve essas dores da seguinte forma:* **Dor****Somática:** sensação dolorosa rude, exacerbada ao movimento (dor "incidental"). É aliviada pelo repouso, é bem localizada e variável, conforme a lesão básica. Ex.: dores ósseas, pós-operatórias, dores músculo-esqueléticas, dores artríticas, etc.
* **Dor****Visceral:** é provocada por distensão de víscera oca, mal localizada, profunda, opressiva, constritiva. Freqüentemente associa-se a sensações de náuseas, vômitos, e sudorese. Muitas vezes há dores locais referidas, como por exemplo, em ombro ou mandíbula relacionadas ao coração, em escápula referente a vesícula biliar, e em dorso, referente ao pâncreas. Ex.: câncer de pâncreas, obstrução intestinal, metástase intraperitoneal, etc.

        Já a **Dor Não-Nociceptiva** subdivide-se em **Dor Neuropática** e **Psicogênica**.* **Dor****Neuropática:** é fruto da lesão ou disfunção do Sistema Nervoso Central (SNC) ou Sistema Nervoso Periférico (SNP). Em geral, persistem por longo tempo após o evento precipitante. A dor neuropática pode ser episódica, temporária ou crônica, persistente, podendo inclusive não estar associada a qualquer lesão detectável. Esta dor também pode ser conseqüência de algumas doenças degenerativas que levam a compressão ou a lesões das raízes nervosas, ao nível da coluna. Os pacientes descrevem a dor neuropática como "ardente ou penetrante", podendo haver a presença de alodínia (estímulos inócuos em situações normais, mas que nesta situação são percebidos pelo organismo como estremamente dolorosos, muitas vezes o simples "roçar" de um tecido sobre a pele desencadeia dor intensa imediata). Os pacientes queixam-se de dores recorrentes.A dor neuropática manifesta-se de várias formas, como sensação de queimação, peso, agulhadas, ferroadas ou choques, podendo ou não ser acompanhada de "formigamento" ou "adormecimento" (sensações chamadas de "parestesias") de uma determinada parte do corpo.São exemplos a neuralgia do nervo trigêmeo, a neuralgia pós-herpética e a neuropatia periférica, dentre outras.A dor por Desaferentação trata-se de uma subdivisão da dor neuropática, que pode decorrer de algum tipo de dano ao sistema somatossensorial em qualquer ponto ao longo de seu percurso. São exemplos as dores precipitadas por lesões periféricas (dor fantasma), e as dores precipitadas por lesões centrais (dor talâmica, AVC, secundárias a metástases ou a tumores cerebrais, etc).
* **Dor****Psicogênica:** considera-se a existência da dor psicogência quando nenhum mecanismo nociceptivo ou neuropático pode ser identificado e há sintomas psicológicos suficientes para o estabelecimento de critérios psiquiátricos estabelecidos na classificação DSM-IV. Na prática, a dor psicogênica é diagnóstico de exclusão e de ocorrência muito rara. Muitos autores consideram-na virtual, uma vez que mesmo patologias puramente psiquiátricas são manifestações de alterações orgânicas e identificáveis, mesmo que somente bioquimicamente.

**Classificação temporal**        A ***dor******aguda*** é relacionada temporalmente a lesão causadora, isto é, deve desaparecer durante o período esperado de recuperação do organismo ao evento que está causando a dor, sendo tratada com analgésicos e suporte terapêutico da causa desencadeante da dor.Não há um limite preciso estabelecido para sua duração na literatura mundial, variando entre 3 a 6 meses, limite máximo em que a maioria dos autores passam a considerar sua presença como crônica. Contudo, a dor aguda pode ter duração extremamente curta, desde alguns minutos, até a algumas semanas, decorrentes das mais variáveis situações, incluindo causas inflamatórias, causas traumáticas, causas infecciosas, pós-operatórios e procedimentos médicos e terapêuticos em geral.        A ***dor******crônica*** é considerada por alguns autores aquela com duração maior que 3 meses, ou que ultrapassa o período usual de recuperação esperado para a causa desencadeante da dor (alguns consideram a esse limite 6 meses). Para efeitos práticos, o importante é que a dor crônica não apresenta utilidade a qualquer processo biológico, ou seja, não apresenta propósito biológico, e não assume qualquer outra função senão a de causar sofrimento ao indivíduo, em seu aspecto mais amplo: físico, emocional e financeiro.Muitas vezes, na dor crônica, o fator causal pode já não estar mais atuante ou não ser passível de remoção, sendo um exemplo importante a dor oncológica, que deve ser tratada como um processo patológico distinto, e não mais como apenas um sintoma.       Segundo o Dr. Heinz Konrad a DOR AGUDA pode e deve ser interpretada como um sinal de alerta, a DOR CRÔNICA já não tem mais essa função. Uma dor pode tornar-se crônica pelos mais variados motivos, mas ela certamente não tem mais uma função de alerta ou defesa. A dor crônica merece maior atenção por parte da medicina moderna, pois é a dor crônica que acaba com a qualidade de vida, é ela que limita a movimentação, a agilidade, a atividade e o bem-estar das pessoas |

 |

**Escala de Faces** – Classificação da intensidade da dor com recurso a um conjunto de cinco faces com diferentes expressões, em que a primeira expressão é de felicidade e corresponde a “Sem Dor” e a última de máxima tristeza equivale a “Dor Máxima”.

**Escala Visual Analógica** – Corresponde a uma linha horizontal ou vertical de 10 centímetros, em que doente assinala com uma cruz o nível da sua intensidade de dor considerando uma extremidade da linha “Sem Dor” e a outra “Dor Máxima”.

**Escala Numérica** – Uma régua numerada de 0 a 10, na horizontal ou vertical, na qual o doente deve classificar a intensidade da sua dor de acordo com a escala numérica apresentada, em que 0 corresponde a “Sem Dor” e 10 a “Dor Máxima”.

**Escala Qualitativa** – O doente classifica qualitativamente a intensidade da sua dor, com recurso a expressões como: “Sem Dor”, “Dor Ligeira”, “Dor Intensa” ou “Dor Máxima”.



ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTEROIDAL E ESTEROIDAL

Os anti-inflamatórios não-esteroides atuam reduzindo a síntese de prostaglandinas pela inibição das enzimas ciclo-oxigenases (COX-1 e COX-2), diferindo na seleção de ação sobre estas. Exercem efeito analgésico, antitérmico e anti-inflamatório. Sua atividade analgésica é semelhante a do paracetamol, sendo este preferente, particularmente em idosos. São comumente utilizados para dor, mas devem ser reservados para osteoartrose grave, quando não for obtido alívio adequado com analgésicos não-opioides, e para doenças articulares inflamatórias, como artrite reumatoide, artrite juvenil, entre outras1. Importante ressaltar que agem como sintomáticos, não interferindo no decurso destas doenças. Seu uso deve ser evitado em condições em que o processo inflamatório atue como reparador tecidual ou na defesa do organismo, como em traumas pós-cirúrgicos e em infecções. Apresentam efeito teto (platô) pelo qual maiores doses não aumentam a eficácia, mas sim a toxicidade.

A eficácia entre os diferentes anti-inflamatórios não-esteroides é semelhante2, mas existe variedade na resposta individual a estes fármacos. Cerca de 60% das pessoas respondem a qualquer anti-inflamatório não-esteroide1. Quando não é obtida resposta,deve-se susbtituí-lo por outro de subgrupo diferente. A escolha do fármaco deve se basear no seu perfil de efeitos adversos, número necessário de administrações diárias, custo e experiência de uso. Anti-inflamatórios mais novos tendem a ser mais caros e a ocorrência de efeitos adversos raros e graves podem ser percebidos somente depois de ampla utilização. O número de administrações diárias pode interferir na adesão ao tratamento, mas isto não é relevante no uso por curto prazo.

Todos anti-inflamatórios não-esteroides podem provocar efeitos adversos gastrintestinais, sendo contraindicados em pessoas com úlcera péptica ativa. Os não seletivos devem ser evitados também se houver história prévia de doença ulcerosa péptica1. Embora o uso de inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2 (COX-2) possa ser considerado nesta situação2, sua vantagem sobre os não seletivos na redução de complicações gastrintestinais parece não se manter a longo prazo3. Esta vantagem também desaparece com uso concomitante de ácido acetilsalicílico em baixas doses 1, 3. Em pacientes com história de doença péptica que necessitem de uso continuado de anti-inflamatórios não-esteroides para alívio da dor, como naqueles com artrite reumatoide,deve-se considerar a opção de utilizar um medicamento gastroprotetor, como o omeprazol3, combinada a anti-inflamatório não seletivo; especialmente em pessoas com fatores de risco para doenças cardíacas, disfunção ventricular e hipertensão, em que o uso de inibidores seletivos da COX-2 exige cuidado1.

Estudos comparando anti-inflamatórios não-esteroides não seletivos com inibidores seletivos da COX-2 demonstraram eficácia semelhante 2, 4, 5, 6. Estes últimos, além de um custo mais elevado, apresentam aumento no risco de eventos tromboembólicos, como enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, sendo contraindicados nestas situações e na vigência de doença arterial periférica1.

Os anti-inflamatórios não-esteroides são contraindicados também na insuficiência cardíaca grave, uma vez que podem afetar a função renal, provocando retenção de água e sal. Devem ser usados com cautela em pacientes com insuficiência renal ou hepática1.

Em geral, os anti-inflamatórios não-esteroides não são recomendados na gravidez. Se necessário, o ácido acetilsalicílico é provavelmente o mais seguro, pois não se associa a efeitos teratogênicos em seres humanos. Entretanto, deve ser suspenso antes do parto a fim de evitar complicações como trabalho de parto prolongado, aumento de hemorragia pós-parto e fechamento intrauterino do ducto arterioso.

 Os anti-inflamatórios esteroides ou corticosteroides exercem potente efeitoanti-inflamatório (glicocorticoide). Sua ação mineralocorticoide deve ser considerada na escolha do fármaco, uma vez que pode provocar retenção de água e sal, hipertensão e perda de potássio\. Corticosteroides com grande efeito mineralocorticoide são úteis na insuficiência suprarrenal, mas esta característica impede seu uso para doenças que necessitem de tratamento por tempo prolongado. Neste caso, como nas doenças reumáticas (artrite reumatoide, lupus eritematoso sistêmico, entre outras), prefere-se aqueles com pouco efeito mineralocorticoide1.

As doses de corticosteroides utilizadas têm ampla variedade. Em algumas situações, como dermatite esfoliativa, pênfigo, leucemia aguda e rejeição aguda de transplante, altas doses podem ser necessárias para salvar ou prolongar a vida. Em algumas condições clínicas em que são usados por longo prazo, os efeitos adversos podem superar os problemas causados pela doença. Estes efeitos alteram-se na dependência das doses empregadas e da duração do tratamento. Para reduzi-los a terapia deve ser realizada pelo período mais curto possível e na menor dose clinicamente necessária1, 7. Da mesma forma, doses únicas diárias pela manhã (há maior supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal em administração noturna) ou em dias alternados devem ser preferidas a outros esquemas de tratamento. Entretanto, o uso em dias alternados é adequado somente em certos casos e para corticosteroides com pouca atividade mineralocorticoide e duração de ação relativamente curta7.

Os corticosteroides são indicados por via sistêmica em várias situações clínicas, como em doenças reumáticas, doenças inflamatórias intestinais, algumas neoplasias malignas, insuficiência e hiperplasia suprarrenal, doenças imunopáticas e condições alérgicas1. Na artrite reumatoide são utilizados em pacientes com doença grave ou na presença de vasculite e no controle da atividade da doença durante a terapia inicial com fármacos modificadores de doença reumática. Estudos sugerem que dose baixa de corticosteroide iniciada nos 2 primeiros anos da doença moderada a grave pode reduzir o grau de destruição articular. A menor dose possível deve ser utilizada durante 2 a 4 anos e depois reduzida gradualmente para evitar possíveis efeitos do uso por longo prazo7.

Na falha de outras intervenções terapêuticas, seu uso tópico pode ser considerado para doenças inflamatórias da pele, como psoríase, dermatite atópica e dermatite seborreica. Na psoríase, corticosteroides de baixa potência são preferíveis para face e regiões de dobras, enquanto os mais potentes são mais apropriados para couro cabeludo, mãos e pés. Efeito rebote pode ocorrer no término do tratamento, resultando em formas de mais difícil controle na psoríase2. Por inalação os corticosteroides tem relevância no tratamento da asma persistente e da rinite não alérgica e alérgica moderada a grave.

Quando possível a via de administração local deve ser preferida ao tratamento sistêmico visando reduzir os efeitos adversos1, 7.

A utilização de corticosteroides por longo prazo causa supressão da atividade da glândula suprarrenal, que pode persistir por anos depois da interrupção do tratamento. A retirada abrupta subsequente ao uso por um período prolongado pode provocar insuficiência suprarrenal aguda, hipotensão ou até óbito. Outros sinais e sintomas possíveis são febre, mialgia, artralgia, rinite, conjuntivite, nódulos cutâneos dolorosos e pruriginosos e perda de peso1, 7.

A retirada gradual da terapia sistêmica com corticosteroides é necessária se tiverem sido administrados: cursos repetidos recentemente, um curso curto em 1 ano depois da interrupção de tratamento prolongado, mais de 40 mg por dia de prednisolona (ou equivalente), doses repetidas no final do dia ou mais de 3 semanas de tratamento. Também deve ser considerada na vigência de outras possíveis causas de supressão suprarrenal. Durante a retirada a dose pode ser reduzida rapidamente até doses fisiológicas (equivalente a 7,5 mg por dia de prednisolona) e depois mais lentamente1, 7.

No caso de doenças intercorrentes, traumas ou procedimentos cirúrgicos durante corticoterapia prolongada, deve-se aumentar temporariamente a dose do corticosteroide para compensar a diminuição da resposta do córtex suprarrenal. Se a corticoterapia tiver sido interrompida nos últimos meses, é necessário reintroduzi-la de forma temporária1, 7.

O uso prolongado de corticosteroides pode causar imunossupressão, aumentando a possibilidade de infecções e sua gravidade. As infecções podem se apresentar de forma atípica ou subclínica, dificultando o seu reconhecimento mesmo em estádios avançados da doença. A utilização, especialmente em altas doses, pode provocar transtornos do humor, distúrbios de comportamento, reações psicóticas e pensamentos suicidas. É necessário cuidado especial em pacientes com história pessoal prévia ou familiar de doenças psiquiátricas1.

Outros efeitos adversos do uso em longo prazo incluem inibição do crescimento em crianças sem possibilidade de reversão, distúrbios do balanço hidreletrolítico (levando a edema, hipertensão e hipopotassemia), afinamento da pele, osteoporose, fratura espontânea, glaucoma, miopatia, úlcera péptica e diabete melito1,7. Altas doses podem causar também necrólise avascular do colo femoral e síndrome de Cushing, a qual é caracterizada por face de lua, estrias e acne. Esta é usualmente revertida com a descontinuação do tratamento, que deve ser gradual7.

Na gravidez, exceto para profilaxia de síndrome respiratória aguda do recém-nascido,deve-se preferir o uso de prednisona ou prednisolona, pois são inativadas em 88% ao cruzar a placenta. Não há provas convincentes de efeitos teratogênicos relacionados a corticosteroides. Qualquer supressão suprarrenal no neonato, seguindo uma exposiçãopré-natal, usualmente se resolve de forma espontânea após o nascimento, raramente adquirindo importância clínica. Prednisona ou prednisolona em doses de até 40 mg por dia administradas à puérpera durante a amamentação não causam efeitos sistêmicos no lactente1.

**Betametasona** exerce potente atividade glicocorticoide e insignificante mineralocorticoide. Tem longa duração de ação. É utilizada em grávidas com risco de parto prematuro para acelerar a maturidade pulmonar fetal antes do nascimento. Atravessa a placenta rapidamente e em uso por curto período não determina diminuição de crescimento intrauterino1. Em revisões Cochrane, nas grávidas com risco de parto prematuro, como na vigência de ruptura prematura das membranas e síndromes hipertensivas relacionadas a gravidez, a administração profilática foi efetiva em reduzir mortalidade neonatal, síndrome de angústia respiratória do recém-nascido, hemorragia cerebroventricular, enterocolite necrosante, necessidade de apoio de ventilação, admissão em unidades de cuidado intensivo e infecção sistêmica. Não houve efeito adverso para o nascimento prematuro, nem aumento de risco de óbito materno, corioamnionite ou sepse puerperal10, 11. Embora estas revisões não tivessem encontrado provas de benefício em repetir os cursos de administração de corticosteroide em mulheres que permanecessem em risco de parto prematuro; outra revisão Cochrane mais recente avaliou a efetividade e segurança do uso de doses repetidas depois de um curso inicial. Os 5 ensaios selecionados envolveram 2.000 mulheres entre 23 e 33 semanas de gravidez. Na persistência do risco de parto prematuro, a administração de doses repetidas de corticosteroide diminuiu a frequência e gravidade de qualquer doença pulmonar neonatal. Porém, houve redução no peso e circunferência craniana ao nascer e ainda não existem comprovações de benefícios e riscos a longo prazo12 (ver monografia, página 355).

**Dipropionato de beclometasona** exerce efeito principalmente tópico. É utilizada para tratamento de asma persistente e rinite não alérgica e alérgica moderada a grave. O uso por inalação oral ou nasal reduz a ocorrência de efeitos adversos sistêmicos1, 7. Tem eficácia comprovada no tratamento de asma13, reduzindo o risco de exacerbações. O controle dos sintomas é usualmente efetivo depois de 3 a 7 dias de uso7. Na rinite alérgica, tem eficácia e segurança semelhante aos demais corticosteroides para uso nasal14, apresentando, assim como a budesonida, menor custo de tratamento (ver monografia, página 648).

**Budesonida** é utilizada por inalação no tratamento de rinite não alérgica e alérgica moderada a grave. Tem eficácia e segurança equivalente aos demais corticosteroides de uso nasal para esta indicação14. O custo de tratamento é menor e semelhante ao de beclometasona, podendo se alterar de acordo com as diferentes apresentações destes dois fármacos. Estudos canadenses demonstraram custo-benefício a favor da budesonida intranasal no tratamento de rinite alérgica sazonal15, 16. Ela pode ser utilizada em dose única diária tanto em crianças como em adultos (ver monografia, página 434).

**Dexametasona** tem potente ação glicocorticoide e desprezível mineralocorticoide. Tem longa duração de ação e suprime eficientemente a secreção de cortisol por 24 horas. Não se aconselha o uso oral por tempo prolongado, pela grande supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Em revisão Cochrane, a administração de dexametasona antes da extubação reduziu significantemente a necessidade de reintubação da traqueia em recém-nascidos em ventilação com pressão positiva intermitente. Deve ser utilizada naqueles com alto risco para edema e obstrução das vias aéreas, como os que receberam intubações repetidas ou prolongadas. Dada a possibilidade de efeitos adversos do uso sistêmico de corticosteroides, deve-se evitar o uso em recém-nascidos de baixo risco, pois nestes a incidência de falha na extubação é nula17. Mostrou-se eficaz também na prevenção de náuseas e vômitos depois de cirurgia sob anestesia geral18. Revisão Cochrane avaliou o uso de dexametasona em meningite bacteriana aguda. Em adultos, diminuiu de modo significante a mortalidade, a perda auditiva e as sequelas neurológicas. A redução na mortalidade foi maior na meningite pneumocócica. Em crianças, reduziu a perda auditiva, principalmente em meningite por Haemophilus influenzae19. É utilizada também por via tópica, sendo efetiva no tratamento de inflamações oculares do segmento anterior1 (ver monografias, páginas 619 e 723).

**Hidrocortisona** possui atividade mineralocorticoide, que resulta em retenção hídrica, o que restringe seu uso por tempo prolongado. Assim, é utilizada no curto prazo para algumas situações de emergência1, como asma grave e choque anafilático. Em crianças e adultos com asma aguda grave pode se usar outros corticosteroides por via oral20, 21. Naqueles que não toleram esta via de administração, hidrocortisona por via intravenosa na dose de até 400 mg por dia pode ser adequada como conduta inicial nos pacientes que requerem admissão em hospital. Doses mais altas não parecem oferecer vantagens terapêuticas22. A ação anti-inflamatória de hidrocortisona também a torna útil por via tópica no tratamento de condições inflamatórias da pele, como eczema e dermatite de contato, pois provoca menos efeitos adversos, tanto tópicos como sistêmicos. Creme de hidrocortisona a 1% pode ser utilizado por até 7 dias em lesões inflamatórias não infectadas nos lábios e na pele ao redor da boca. Como corticosteroide tópico de baixa potência, esta apresentação de hidrocortisona é útil no tratamento de dermatite atópica em crianças1, 7e para uso na face e regiões de dobras (ver monografia, página 356).

**Succinato sódico de metilprednisolona** tem ação intermediária, sendo utilizada em terapia de pulso, em altas doses, por via intravenosa (em bolo ou infusão). É indicado em nefropatias, doenças neurológicas, polimiosite, dermatomiosite, no controle de rejeição a enxertos etc. Somente a forma de succinato de sódio admite a via intravenosa. Em revisão Cochrane, seu uso em altas doses, iniciado preferentemente até 8 horas depois de lesão aguda da medula espinhal, foi capaz de melhorar os resultados neurológicos, como a função motora, até 1 ano depois do ocorrido23. Outra revisão demonstrou benefício da metilprednisolona administrada por até 5 dias na exacerbação aguda da esclerose múltipla. Porém, ainda não há dados suficientes para estimar o efeito na prevenção de novas exacerbações e na redução de disfunções a longo prazo24 (ver monografia, página 957).

**Fosfato sódico de prednisolona** tem atividade predominantemente glicocorticoide com duração de ação intermediária. Foi incluída por apresentar forma de solução oral, permitindo o uso para crianças que não conseguem tomar comprimido de prednisona. Ambos os fármacos são utilizados em doses equivalentes miligrama por miligrama. Em crianças é indicada em algumas condições como síndrome nefrótica, asma aguda grave e artrite idiopática juvenil. Na asma aguda, aumentou o número de crianças que receberam alta do hospital nas primeiras 4 horas e diminuiu o número de crises agudas nos próximos 3 meses21. Em revisão Cochrane, crianças com síndrome nefrótica que responde a corticosteroide tiveram uma redução de 33% no número de recaídas com administração diária de prednisolona por 4 semanas, seguido de uso em dias alternados por 6 meses25. Em outra revisão, melhorou a função e força muscular na distrofia muscular de Duchenne com tratamento entre 6 meses a 2 anos. Os benefícios e riscos da terapia por longo prazo não puderam ser avaliados com as comprovações atualmente disponíveis26 (ver monografia, página 727).

**Prednisona** tem ação semelhante a prednisolona com duração de ação média. É o corticosteroide mais utilizado em doenças que exigem tratamento por longo prazo. Em doses únicas matinais ou em dias alternados propicia menor supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, com menor ocorrência de efeitos adversos. Tem indicação para várias doenças, tais como asma aguda grave, condições alérgicas, reações de hanseníase do tipo 1 e 2, neoplasias hematológicas, formas graves de líquen plano e doenças reumáticas (artrite reumatoide, artrite temporal ou de células gigantes, poliarterite nodosa, polimiosite e lupus eritematoso sistêmico, especialmente na presença de pleurisia, pericardite ou outras manifestações sistêmicas). Prednisona é mais efetiva que placebo na redução de artralgia, edema articular e dor e na melhora do estado funcional em artrite reumatoide27. Em revisão Cochrane, seu uso em associação com fármacos modificadores de doença reumática nos 2 primeiros anos da doença reduziu o grau de progressão da erosão articular28.