

Revisão bibliográfica da Abordagem do Tratamento da Dor Crônica não oncológica, com base na Escada Analgésica da Organização Mundial de Saúde/ Bibliographic review of the Non-cancer Chronic Pain Treatment Approach, based on the World Health Organization Analgesic Ladder.

**Abstract:** INTRODUÇÃO: A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) define a dor como “experiência sensitiva e emocional desagradável associada a uma lesão tecidual real ou potencial”, além de ser uma sensação subjetiva e individual de cada pessoa. A dor crônica, além de prevalente, é um importante causador de repercussões negativas no estado de saúde da população em geral, e em idosos, e possui grande impacto biopsicossocial. OBJETIVO: O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão integrativa que abordasse o tratamento medicamentoso da dor crônica não oncológica. O estudo visou explorar o uso de diferentes classes de drogas utilizadas no tratamento da dor, bem como suas recomendações, vantagens e desvantagens específicas à população em geral, com base na escada de analgesia da Organização Mundial de Saúde. METODOLOGIA: Trata-se de uma revisão literária por meio de artigos encontrados nas bases de dados, dados Pubmed, Periódicos Capes, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scielo online e do Science Direct (Repositório de revistas), e LILACS, em busca de artigos publicados de 2008 a 2022. Utilizou-se, descritores como “dor crônica”, “tratamento da dor crônica”, “chronic pain”, “escada analgésica da OMS”. Foram selecionados 25 artigos, além de livros como base teórica relevante para a realização deste trabalho. DISCUSSÃO: O tratamento da dor tem sido guiado por algumas recomendações publicadas pela OMS nos anos 1980 e por experiência de especialistas. A dor é classificada em aguda (tem início recente, menor que 3 meses e tende a desaparecer assim que se resolve o processo patológico) ou crônica (tempo mínimo de variação de 3 a 6 meses) e também recebe uma classificação quanto aos seus mecanismos fisiopatológicos em três tipos: 1) dor de predomínio nociceptivo, 2) dor de predomínio neuropático, 3) dor mista. A opção entre a melhor medicação para controle da dor deve variar de acordo com o paciente, seus fatores de risco e os efeitos deletérios descritos no decorrer do artigo. A escolha para controle da dor fraca é o uso de analgésicos comuns mais adjuvantes (se necessário), já o manejo da dor moderada faz-se uso de opioides fracos mais analgésicos não opioides (se necessário), e adjuvantes (se necessário) e então no tratamento de dor severa recomenda-se uso de opioides fortes, mais analgésicos não opioides (se necessário) e adjuvantes (se

necessário). **CONCLUSÃO:** O manejo da dor crônica é de fundamental importância para todo médico, visto que, independentemente de sua especialidade, irá se deparar em sua prática clínica com pacientes apresentando queixas álgicas, sofrendo tal interferência negativa em diversos aspectos de sua vida. Para isso, é essencial o conhecimento dos tipos de dor, das classificações das medicações e dos respectivos degraus na escada analgésica da OMS.

**Keywords:** dor crônica, tratamento da dor crônica, escada analgésica da OMS, chronic pain.

### **1. Introdução:**

Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), a dor é definida como **“uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada a uma lesão tecidual real ou potencial”** (9). A Agência Americana de Pesquisa e Qualidade em Saúde Pública e a Sociedade Americana de Dor consideram a dor como o **“quinto sinal vital”** que deve ser registrado no mesmo ambiente clínico em que também são avaliados os outros sinais vitais: temperatura, pulso, respiração e pressão arterial (10).

A dor é subjetiva para cada pessoa e certamente será vivenciada por alguém, em algum momento de sua vida, sendo um mecanismo de proteção que promove a detecção de estímulos nocivos. Ela é classificada em dor aguda e crônica (12). A dor aguda é de início recente (menor que três meses), quando há um causador direto, como, por exemplo, uma lesão, fratura, queimadura, isto é, um estímulo nociceptivo que tende a desaparecer assim que se resolve o processo patológico em si. Já a dor crônica, cujo tempo mínimo de duração varia de 3 a 6 meses – sendo esta temporalidade um marco entre os fenômenos agudo e crônico, tornando-se um estado patológico bem definido – pode estar associada à continuidade de uma doença e se caracteriza por uma dor que persiste ou se torna recorrente após a recuperação da enfermidade ou lesão. Há, na dor crônica, uma sensibilização nervosa e até mesmo uma mudança de expressão genética, passando a ser considerada como uma doença (13 e 29). E quanto aos mecanismos fisiopatológicos, pode ser classificada em três tipos: 1) dor de origem nociceptiva, 2) dor de origem neuropática, 3) dor mista. Todos os tipos influenciam de maneira direta na qualidade de vida e causam impacto social e funcional no indivíduo (9).

Com o aumento na expectativa de vida e o conseqüente envelhecimento populacional, houve também um aumento da incidência de doenças crônicas degenerativas, que culmina

com o aparecimento das dores e perdas funcionais. Estudos demonstram que a dor é uma das queixas mais comuns que levam as pessoas a procurarem ajuda médica, o que gera um grande custo financeiro, seja aos cofres públicos, seja na própria renda do indivíduo (14). Estima-se que cerca de 25% a 50% da população idosa, em geral, sofram de dor crônica (9 e 11).

A prevalência da dor crônica tem sido uma preocupação relativamente recente. Somente a partir de 1980 começaram a surgir estudos e financiamentos para pesquisas a respeito do tratamento da dor, quando John J. Bonica (1917- 1994), médico anesthesiologista, considerado o pai do Tratamento Intervencionista da Dor, começou a questionar sobre a ausência de informações e estudos científicos que demonstrassem mecanismos eficazes no manejo da dor. Antes disso, era pressuposto que as dores dos pacientes seriam solucionadas com o simples tratamento da doença em si, o que hoje, com o avanço das pesquisas e da tecnologia, se pode constatar que não é verdade (29).

O tratamento da dor crônica é feito com base na Escada Analgésica da Organização Mundial de Saúde (OMS), que foi proposta como um tratamento originalmente para dores oncológicas, mas atualmente é usada como um padrão. No tratamento da dor de baixa intensidade (primeiro degrau), utilizam-se um analgésico não opioide e um anti-inflamatório não esteroide. Já nas dores de moderada intensidade (segundo degrau), indica-se um analgésico não opioide associado a um opioide fraco. Para pacientes com dor severa (terceiro degrau), administram-se opioides fortes, como a morfina e a oxicodona. Além desses medicamentos, a OMS ainda preconiza algumas drogas que podem ser administradas como adjuvantes e associadas a qualquer degrau ou até mesmo usadas de maneira isolada, para o melhor manejo do padrão da dor. São elas: os antidepressivos e anticonvulsivantes (6).

## **2. Objetivos:**

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão integrativa que abordasse o tratamento medicamentoso da dor crônica não oncológica. O estudo visou explorar o uso de diferentes classes de drogas utilizadas no tratamento da dor, bem como suas recomendações, vantagens e desvantagens específicas à população em geral, com base na escada de analgesia da Organização Mundial de Saúde.

### **3. Metodologia:**

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e transversal em série temporal, em que foi adotada a revisão integrativa de literatura, por permitir o uso e avaliação crítica de evidência científica de diversos desenhos metodológicos.

Foram realizadas pesquisas por meio das bases de dados Pubmed, Periódicos Capes, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scielo, Science Direct (Repositório de revistas) e LILACS, nos últimos 14 anos. As buscas foram realizadas entre 25 artigos selecionados para a produção deste trabalho, utilizando bancos de dados. Foram utilizados 4 livros como base teórica, assim como as seguintes palavras-chaves (dor crônica, tratamento da dor crônica, escada analgésica da OMS, chronic pain). Os idiomas utilizados para a pesquisa foram o inglês, o português e o espanhol.

### **4. Discussão:**

No manejo da dor crônica, a abordagem é mais direcionada ao mecanismo da dor do que à busca de um diagnóstico em si. O tratamento da dor tem sido guiado por algumas recomendações publicadas pela OMS nos anos 1980 e por experiência de especialistas.

Afim de amenizar as queixas álgicas dos pacientes, a OMS preconiza as seguintes medidas: 1) O uso de analgésicos que atuam em mecanismos metabólicos distintos, que possam levar à uma analgesia com doses menores da medicação, com o objetivo de amenizar os “efeitos colaterais”. 2) Para dores moderadas e severas devem ser administradas analgesia em horários predeterminados, de acordo com a meia vida de cada medicação, pois isso potencializaria a analgesia e promoveria menor abuso de medicações. 3) Os analgésicos devem ser escalonados: a dose máxima irá variar de acordo com as necessidades e particularidades de cada paciente, sendo a ideal aquela que produz alívio dos sintomas sem produzir efeitos colaterais intoleráveis (15).

A escolha da melhor medicação para orientar o tratamento da dor crônica deve variar de acordo com o paciente, seus fatores de risco e os efeitos deletérios dessas medicações. Ademais, a definição da analgesia adequada deve-se pautar nas orientações da Escada Analgésica da OMS, que realiza uma abordagem baseada na progressão e hierarquia do uso de analgésicos.

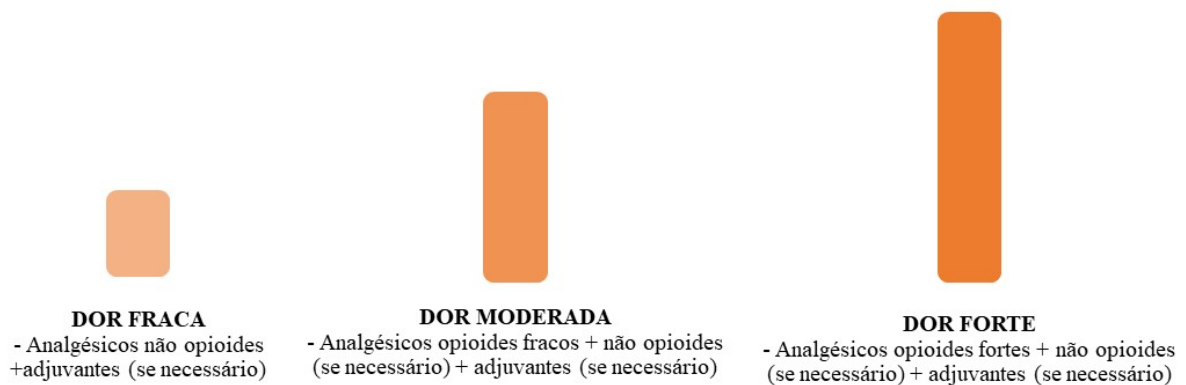
Esses fundamentos se baseiam no tipo de dor, intensidade e perfil farmacológico, assim seguindo os métodos guiados pela OMS desde 1980, representados graficamente na Figura 1. Deve-se priorizar a analgesia nas seguintes ordens: 1) “Pela boca”, 2) “Pelo relógio”, 3) “Pela escada”.

A administração “pela boca”, ou seja, por via oral, há que ser a via de preferência, devendo se lançar de outras vias, como retal, transdérmica e subcutânea, quando não há segurança e disponibilidade da via oral, como ocorre em pacientes com disfagia, náuseas e vômitos. Além disso, a analgesia deve ser realizada “pelo relógio”, isto é, em horários fixos. Recomenda-se manter o paciente confortável com a dosagem adequada da medicação, até que se realize a próxima dose, no intervalo estabelecido, de acordo com o tempo de ação da droga, necessitando-se ser administrada antes que acabe o efeito analgésico da dose anterior. Pode ser necessário realizar a analgesia de resgate, para dores recorrentes, no intervalo entre as doses fixas, mas recomenda-se evitar tal modalidade, realizando a dosagem adequada.

A analgesia “pela escada” se refere ao uso de uma sequência e hierarquia do poder analgésico de cada medicamento, estabelecido pela criação da Escada Analgésica da Dor. No primeiro degrau, onde são consideradas dores leves, estão os analgésicos comuns, ou não opioides, como dipirona, paracetamol e anti-inflamatórios não hormonais (AINES), sugerindo ser administrados em doses e intervalos adequados. No segundo degrau, em que há dor de moderada a forte intensidade, a indicação é associar aos analgésicos comuns um opioide fraco, como tramadol e codeína. E caso não haja alívio adequado da dor com essas combinações, recomenda-se substituir o analgésico fraco por um analgésico forte, como morfina, metadona ou fentanil, formando, então, o terceiro degrau da escada analgésica. Não se aconselha trocar um opioide da mesma categoria por outro, nem associar opioide fraco com opioide forte.

As medicações adjuvantes não são consideradas fármacos com poder analgésico, mas podem ser utilizadas como auxiliares para o controle dos efeitos colaterais e também como potencializadoras dos efeitos analgésicos (29).

**Figura 1:** Escada analgésica da OMS



**Fonte:** (Hospital Israelita Albert Einstein, 2012 e BRASIL,2002)

## 5. Medicamentos disponíveis mais utilizadas no manejo da Dor:

### 5.1) Analgésicos não esteroidais (AINES):

**Ibuprofeno:** É um AINE não seletivo, que inibe a Cicloxigenases 1 e 2 (COX1 e COX2) e, com isso, reduz a formação de prostaglandinas e tromboxano, pelo bloqueio da cascata do ácido aracdônico, obtendo efeitos analgésicos, anti-inflamatórios. É também antipirético uma vez que promove a regulação da temperatura no centro hipotalâmico. Indicado em circunstâncias que geram dor e febre, como traumas do sistema musculoesquelético, processos inflamatórios e reumáticos. Apresenta boa absorção via oral, é metabolizado no fígado, oferecendo aproximadamente 80% de sua biodisponibilidade. Sua ação se dá cerca de 15-30 minutos após a ingestão. Oferece uma alta taxa de ligação proteica (99%), atingindo sua concentração plasmática em cerca de 1-2 horas e sua meia vida é de 4-6 horas. Há contraindicações quanto a: hipersensibilidade ao fármaco ou a algum componente, úlcera péptica ativa, sangramento gastrointestinal e outros sintomas de reação alérgica ou anafilaxia. Deve ser usado com cautela em idosos, em face das alterações fisiológicas hepáticas e renais da idade. Não é recomendado o uso de ibuprofeno durante a gestação, devendo ser avaliada a relação

risco/benefício para a paciente, pois estudos demonstram aumento de riscos para malformações cardíacas fetais. Recomenda-se evitar o uso concomitante com outros AINES, devido às interações medicamentosas (1 e 17).

**Diclofenaco:** Medicação que possui efeitos analgésico, antipirético e anti-inflamatório, em razão de seu mecanismo de ação que inibe a biossíntese das prostaglandinas e tromboxano, promovendo o bloqueio da cascata do ácido araquidônico. Indicado para o tratamento de doenças degenerativas, inflamatórias (como artrite reumatoide, espondilite anquilosante, osteoartrite e espondiloartrite), condições inflamatórias pós-operatórias e pós-traumáticas (6). Pode ser administrado por via oral, tópica, retal ou intramuscular. Quando administrado por via oral, sofre metabolismo de primeira passagem e, assim, cerca de 60% da medicação vai atingir a via sistêmica de forma inalterada. Possui alta ligação às proteínas plasmáticas (99%), e suas concentrações máximas são atingidas cerca de 30 minutos após a sua administração. Apresenta meia vida de 1-2 horas. A sua excreção ocorre por via renal (60%) e pela bile (35%). É o AINE mais prescrito, classificado como a 8ª medicação mais comercializada no mundo. Possui contraindicações para pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao fármaco ou aos componentes da formulação, outros tipos de reações alérgicas e anafilaxia ao ácido acetilsalicílico e a outros AINES. O uso do diclofenaco é ainda contraindicado nas seguintes situações clínicas: úlcera péptica, úlcera hemorrágica, perfuração gastrintestinal relacionada ao uso de AINES, insuficiência cardíaca, hepática e renal. Ela não se indica no terceiro trimestre da gestação (18).

**Cetoprofeno:** É um AINE não seletivo, que inibe a COX1 e COX2 e, com isso, inibe a síntese de prostaglandinas, provocando a inibição da cascata do ácido araquidônico. Assim, obtém efeitos anti-inflamatório, analgésico e antipirético. Indicado no tratamento de processos inflamatórios e reumáticos, traumatismos e dores leves a moderadas. Pode ser utilizado no tratamento da dor no pré e pós-operatório. Dose máxima diária recomendada: 300 mg (8). Possui vias de administração oral, intramuscular e tópica, sendo bem absorvido via oral, apresentando pico plasmático cerca de 30 minutos a 2 horas após a ingestão. Apresenta alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas (99%), e sua meia vida é de cerca de 2 horas. É contraindicado para pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao fármaco ou aos componentes da formulação, outros tipos de reações alérgicas ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico e a outros AINES. O uso do cetoprofeno é ainda contraindicado nas seguintes situações clínicas: úlcera péptica, úlcera

hemorrágica, perfuração gastrointestinal relacionada ao uso de AINES, insuficiência cardíaca, hepática e renal e no terceiro trimestre da gestação (1 e 19).

**Dipirona sódica:** Medicamento que pertence à classe dos AINES, possui efeitos analgésico, antipirético e anti-inflamatório, decorrente do seu mecanismo de ação que inibe COX 1 e COX 2 e, com isso, a biossíntese das prostaglandinas e tromboxano. Conseqüentemente, promove o bloqueio da cascata do ácido araquidônico. Pode ser administrada via oral ou intramuscular. Possui rápida absorção e é totalmente absorvida no trato gastrointestinal. O pico de concentração plasmática é de 1-2 horas, e oferece biodisponibilidade de 58%. Sua meia vida é de cerca de 7 horas. Seus metabólitos são totalmente excretados pela urina. É contraindicado para pacientes que apresentem hipersensibilidade aos derivados pirazolônicos e para certas doenças metabólicas, como porfiria hepática ou deficiência congênita da glicose-6-fosfato desidrogenase. O uso de dipirona deve ser evitado em crianças menores de 3 meses ou que pesem menos de 5 kg, na gravidez e na lactação. A dipirona é contraindicada, também, nos casos de glaucoma de ângulo fechado, nefrites crônicas, discrasias sanguíneas, asma, infecções respiratórias crônicas e quadros clínicos de grave comprometimento cardiocirculatório (20).

**Paracetamol:** Fármaco analgésico e antipirético que age por mecanismos semelhantes aos salicilatos, inibindo as cicloxigenases no Sistema Nervoso Central. Recomendado para redução da febre e para o alívio temporário de dores leves a moderadas, em situações clínicas diversas de adultos e crianças. É de grande utilidade quando há contraindicações em relação ao uso de aspirina (ex: coagulopatias), devido à sua ausência de inibição plaquetária ou efeito adverso gastrointestinal. Possui uma rápida absorção via oral, porém é diminuída se administrada juntamente com alimentos. A dosagem máxima recomendada é de até 4 gramas ao dia (adultos e crianças acima de 11 anos). Sua ação se dá entre 10-30 minutos após a ingestão. O seu pico de concentração plasmática é entre 30 minutos e 2 horas, com duração de ação por volta de 2-4 horas. A sua metabolização é hepática e possui excreção renal. É uma medicação segura para uso durante a gestação e lactação. Reações de hipersensibilidade, incluindo edema de laringe, angioedema, reações anafilatóides, são raras. Estudos demonstram que tem ocorrido hepatotoxicidade grave, em crianças em crianças que recebem múltiplas doses excessivas, sendo assim, não se recomenda ultrapassar as doses diárias previstas (20).

## 5.2) Analgésicos Opioides fracos:



**Codeína:** É um opiáceo, semi-sintético, extraído da semente da papoula, derivado da morfina, que tem menos tendência a produzir dependência em comparação com os principais opioides. Possui satisfatório efeito analgésico e é utilizado para o alívio da dor moderada. É considerado um pró-fármaco clássico, ou seja, é administrado em sua forma inativa e só posteriormente é metabolizada no fígado e ativada, com isso aumenta sua biodisponibilidade e diminui a toxicidade, prolongando sua ação e aumentando a seletividade dos seus transportadores (16). Sua ação se dá pela ligação a receptores específicos no Sistema Nervoso Central, atuando como um agonista da morfina, nos receptores opioides, e isso faz que modifique processos relacionados com a percepção da dor. Possui grande afinidade pelos receptores  $\mu$  (mu) e menor afinidade por receptores  $\kappa$  (kappa) e  $\delta$  (delta). As reações adversas mais comuns são constipação e sonolência e, em menor frequência, depressão respiratória, edema, confusão mental, sensação de boca seca, perda de apetite, náuseas, dentre outras. Sua meia vida é de cerca 3-6 horas, e possui boa tolerância administrada por via oral. As doses são administradas de acordo com a tolerabilidade de cada paciente. Apresenta excreção renal e, assim, seu uso não é indicado em pacientes em diálise. Se for usada em associação com outro analgésico, deve-se observar a dose máxima diária recomendada da codeína (4 e 21).

**Tramadol:** É uma droga semi-sintética, análoga à codeína, com efeito analgésico e ação central, indicada para dor moderada a severa. Sua ação se dá tanto como um inibidor de recaptação de noradrenalina e serotonina, quanto como agonista opiáceo fraco. O tramadol e seus metabólitos se ligam aos receptores  $\mu$  (mu) no Sistema Nervoso Central, promovendo a inibição das vias ascendentes da dor, e atuando, assim, na modificação dos processos perceptivos dos estímulos dolorosos. Além disso, sua atuação como um inibidor de recaptação de norepinefrina e serotonina promove analgesia, pela sua inibição na via descendente da dor (23). Pode-se associar a outras medicações analgésicas, como paracetamol e dipirona, pois há uma ação sinérgica. Deve-se ter atenção para o risco aumentado de síndrome serotoninérgica, se o uso for concomitante com outros inibidores da recaptação de serotonina. A dose máxima recomendada é de até 400 mg/dia em adultos (7), e pode ser administrada por via oral, intravenosa e intramuscular. É metabolizado no fígado e sua meia vida é por volta de 6 horas, tendo seu metabólito ativo uma meia vida maior, por cerca de 7,5 horas. É uma medicação bem absorvida por via oral e tem início de ação em 1 hora após sua administração, atingindo seu pico de ação em 2-3 horas. Há contra-indicações para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao fármaco, a outros opioides ou a qualquer componente da formulação, e para pacientes menores de 12 anos

de idade. Também é contraindicado o uso concomitante (ou se fez uso nos últimos 14 dias) de inibidores da monoamina oxidase, ou em pacientes que apresentem depressão respiratória significativa, asma brônquica aguda ou grave, na ausência de equipamentos de ressuscitação. As reações adversas mais comuns são constipação, náuseas, xerostomia, dispepsia, sonolência, tontura e, em menor frequência, pode agravar crises convulsivas em pacientes predispostos, podendo levar à depressão respiratória (23).

### **5.3) Analgésicos Opioides fortes:**

**Morfina:** Opióide, semi-sintético, de ação central, que se liga aos receptores  $\mu$  ( $\mu$ ), inibindo as vias ascendentes da dor, por meio da hiperpolarização e da diminuição da excitabilidade neuronal, alterando a percepção e resposta à dor. Age também aumentando a atividade de algumas vias neuronais, mediante a excitação de neurônios de projeção, que, por sua vez, suprimem a atividade de neurônios inibitórios (24). Indicado para dor de forte intensidade, ofertando analgesia com doses a partir de 5 mg a cada 4 horas, devendo ser aumentada gradativamente, sendo a dose ideal a que alivia a dor causando menos efeitos adversos (2 e 5). A morfina pode ser administrada por via oral, subcutânea, intramuscular e endovenosa. Seu tempo de ação varia de acordo com sua formulação, sendo a de via de liberação instantânea (comprimido, solução oral e injeção) com duração de cerca de 3-5 horas e, em cápsulas com liberação prolongada, com tempo de 8-24 horas de ação. Seu início de ação ocorre em média 30 minutos após a administração. A morfina e seus metabólitos possuem metabolização hepática e excreção renal. É uma medicação bem tolerada em pacientes hepatopatas, todavia, nesse grupo, pode ocorrer um aumento da meia vida dessa medicação na corrente sanguínea e, por isso, as doses deverão ser espaçadas. Os efeitos colaterais mais frequentes são sonolência, constipação, náuseas, vômitos e retenção urinária, e os menos comuns são edema periférico, depressão, tontura e ansiedade. Há contraindicações para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao fármaco, a outros opioides ou a qualquer componente da formulação e para os que possuem quadro clínico de obstrução intestinal ou íleo paralítico. Também é contraindicado o uso concomitante (ou se fez uso nos últimos 14 dias), com inibidores da monoamina oxidase, ou em pacientes que apresentem depressão respiratória significativa, asma brônquica aguda ou grave, na ausência de equipamentos de ressuscitação (3 e 23).

**Metadona:** Analgésico opioide sintético, de ação central, utilizado no tratamento de dor moderada a intensa, com mecanismos e potência semelhantes à morfina. Seu mecanismo de ação se dá por meio da ligação com receptores opioides específicos. Atua,

principalmente, como agonista dos receptores  $\mu$  (mu) e com menor afinidade por receptores  $\delta$  (delta) e  $\kappa$  (kappa). Possui vias de administração oral, sublingual, retal, vaginal, intramuscular, endovenosa e subcutânea. O tempo de início de ação após a administração intravenosa é de 10-20 minutos e sua duração é de 4-8 horas. O pico de concentração plasmática é em média de 3 horas. Possui alta biodisponibilidade, variando de 67% a 95%. A meia vida plasmática é longa, em torno de 24 horas, podendo variar de indivíduo para indivíduo. Possui metabolização hepática, através do citocromo P450, e sua excreção se dá por via urinária (20-50%) e fecal (10-45%). Considerada uma medicação segura para indivíduos que apresentam disfunção renal, pois, nesses casos, há um aumento da excreção fecal da metadona e seus metabólitos, em detrimento da excreção urinária. Além disso, também é segura durante a lactação, pois sua concentração no leite materno é inofensiva para o recém-nascido, mas não deve ser usada durante a gestação, pois a metadona tem a capacidade de atravessar a barreira placentária e posteriormente pode causar síndrome de abstinência no recém-nascido. Estudos demonstram que a metadona é menos sensível ao efeito de tolerância, em relação à morfina, por exemplo, podendo então ser usada como medicação de primeira escolha, obtendo o mesmo efeito analgésico, além de ter o início de ação mais rápido, podendo promover a analgesia em menor espaço de tempo. Ainda foi descrito, em estudos experimentais, que o uso de metadona inibe a recaptção de serotonina e noradrenalina no Sistema Nervoso Central, o que a torna uma excelente ferramenta aliada ao tratamento da dor. Possui menor adesão, pois, apesar de seus efeitos adversos serem semelhantes aos da morfina, como náuseas, vômitos, sedação, retenção urinária, constipação e até mesmo depressão respiratória, a metadona por ser uma medicação de longa duração, conseqüentemente, tais efeitos colaterais são mais duradouros e também existe um risco maior de acúmulo e intoxicação. Há contraindicações para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao fármaco, a outros opioides ou a qualquer componente de sua formulação (28 e 29).

**Fentanil:** Analgésico opioide agonista puro, de alto grau lipofílico, sintético, de ação central, utilizado no tratamento da dor crônica de moderada a intensa, com mecanismos semelhantes aos da morfina e com potência analgésica 100 vezes maior. Seu mecanismo de ação se dá através da ligação com receptores opioides específicos. A utilização do Fentanil intravenoso iniciou-se em 1960, mas sua indicação para tratamento da dor crônica se deu apenas após se desenvolver a apresentação transdérmica (TD). Droga metabolizada no fígado, através do citocromo CYP 3A4, em norfentanil e em outros

metabólitos inativos, sua excreção se dá por via renal, sendo em média 75% dos metabólitos inativos e somente 10% do fármaco ativo, e o restante via intestinal. Considerada uma droga segura em pacientes com insuficiência renal e em diálise, pela ausência de metabólitos ativos. É recomendado o uso de Fentanil TD em indivíduos com dificuldades para a utilização de opioides via oral, como, por exemplo, em pacientes com disfagia, rebaixamento do nível de consciência ou vômitos persistentes e, em raros casos, em pacientes que possuem alergia verdadeira à morfina e à codeína. Possui vias de administração transdérmica de liberação lenta, endovenosa, intramuscular subaracnoidea, peridural e inalatória. Por ser uma droga que apresenta meia vida longa, o fentanil transdérmico não deve ser utilizado em titulações rápidas e é indicado apenas para pacientes que estavam em uso de opioide forte previamente, como a morfina, o que gera um mecanismo de tolerância e, com isso, segurança para ser utilizado. Para o primeiro alcance de analgesia eficaz com fentanil transdérmico, é esperado que leve em média 24 horas e, por essa razão, deve-se manter a analgesia com morfina de ação rápida até que comece o efeito do fentanil. Cada adesivo tem ação por 72 horas e, após sua retirada, o efeito mantém-se em média por 18 horas. Os efeitos adversos mais comuns são semelhantes aos de outros opioides, como náuseas, vômitos, constipação, sonolência e sudorese, podendo ocorrer também a depressão respiratória, em casos de superdosagem. O uso concomitante de fentanil com outras drogas depressoras do Sistema Nervoso Central (opioides, anestésicos, sedativos, hipnóticos, álcool, etc) pode causar hipotensão, sedação profunda, coma e até mesmo morte, portanto, se essas combinações ocorrerem, a dose de um ou de ambos deve ser reduzida. Já o uso concomitante com drogas das isoenzimas CYP3A4 (cetoconazol, itraconazol, claritromicina, etc) pode causar superdosagem do fentanil, podendo levar à depressão respiratória fatal. O uso de fentanil é contraindicado para pacientes que nunca utilizaram opioides. O fentanil oral de ação rápida não está disponível no Brasil (29).

## **6. Intoxicação por opioides:**

A intoxicação por opioides se dá quando ocorre uma superdosagem, causando efeitos tóxicos ao organismo. Essa superdosagem pode ser acidental, por interação medicamentosa, por agonismo farmacêutico ou até mesmo por abuso de substâncias da classe dos opioides. A intoxicação geralmente se manifesta por sintomas como náuseas, êmese, euforia, hipotensão, broncoconstrição, bradicardia, rebaixamento do nível de consciência e até mesmo evoluindo com insuficiência respiratória, hipóxia e morte.

Portanto, é importante saber reconhecer esses sinais e sintomas, a fim de realizar a intervenção de acordo com os protocolos do ATLS (Advanced Trauma Life Support), seguindo o fluxo do ABCDE no atendimento inicial. Nesses casos, há indicação de administrar o antagonista opiáceo Naloxona, por via endovenosa, para promover a reversão dos sintomas. A Naloxona possui meia vida de cerca de 1 hora, o que requer atenção, já que sua ação é mais curta do que a da maioria dos opioides com os quais ela irá competir. As reações adversas mais comuns são náuseas, vômitos e excitação. Assim, recomenda-se que a administração seja realizada lentamente para minimizar esses efeitos (26).

## **7. Medicamentos adjuvantes:**

### **7.1) Anticonvulsivantes:**

**Gabapentinoides (Gabapentina e Pregabalina):** Fármacos da classe dos anticonvulsivantes que auxiliam no manejo da dor, através de mecanismos que reduzem a hiperexcitabilidade neuronal do corno dorsal da medula espinhal, que é responsável pela sensibilização central (vias ascendentes da dor). Estudos sugerem que a ação analgésica se dá por meio da ligação pós-sináptica dos gabapentinoides à subunidade alfa-delta de canais de cálcio voltagem dependentes, nos neurônios da via ascendente da dor, reduzindo, assim, a entrada de cálcio nas terminações nervosas e diminuindo a liberação de neurotransmissores. Outros estudos também apontaram, como a atuação nos receptores NMDA, canais de sódio, vias monoaminérgicas e no sistema opioide. Os gabapentinoides são indicados para o tratamento da dor neuropática em adultos maiores de 18 anos. Os efeitos adversos mais frequentes são sonolência, ataxia, fadiga, edema periférico, ganho de peso e tontura. (24).

**Gabapentina:** Possui apenas apresentação de via oral e seu pico de concentração plasmática é cerca de 2-3 horas após administração. Apresenta biodisponibilidade de 60%, e sua meia vida se dá em média de 5-7 horas. É contraindicada para pacientes com hipersensibilidade à gabapentina ou a outros componentes da formulação (24).

**Pregabalina:** Apresenta uma biodisponibilidade via oral de 90% e seu pico de concentração plasmática é em média 1 hora após administração. Sua meia vida é de aproximadamente 6,3 horas. Eliminada da circulação sistêmica principalmente por via renal como fármaco inalterado. É contraindicada para pacientes com hipersensibilidade ao fármaco ou a outros componentes da formulação (24).

## **7.2) Antidepressivos:**

Na metade do século passado, começou-se a observar que a imipramina, um antidepressivo tricíclico, possui ação analgésica importante em relação à dor neuropática e reumática, independente da ação antidepressiva. A partir daí deu-se início às investigações dessas drogas para o tratamento da dor. Os antidepressivos apresentam alguns mecanismos, como a inibição das vias descendentes da dor, por meio da diminuição da liberação de neurotransmissores na fenda sináptica. Inibem também a transmissão nociceptiva entre o primeiro e o segundo neurônio em nível medular e ainda aumentam a afinidade entre opioides e seus receptores (25).

Os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina e nortriptilina) são os mais utilizados como adjuvantes para o tratamento da dor. São medicações que bloqueiam a recaptção de serotonina e noradrenalina e, em menor proporção, dopamina, na fenda pré-sináptica, provocando o aumento da disponibilidade desses neurotransmissores. Possuem absorção completa via oral, atingindo o pico de concentração plasmática em 2-8 horas, e sua meia vida varia de 10-80 horas. Os efeitos adversos mais comuns são boca seca, aumento de apetite, constipação, visão turva, achatamento da onda T, prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, entre outros. Há contraindicações para pacientes portadores de glaucoma de ângulo fechado e pacientes com arritmias cardíacas (25).

Outra importante classe de antidepressivos utilizada no tratamento da dor são os Duais (duloxetina e venlafaxina), chamados assim por possuírem efeitos de dupla ação, inibindo a recaptção de noradrenalina e serotonina sem ter os efeitos colaterais dos tricíclicos. Possuem absorção oral rápida, seu pico plasmático é de 2-3 horas, seu metabolismo é hepático e a excreção é renal (25).

## **7.3) Relaxante muscular (ciclobenzaprina)**

A ciclobenzaprina é um relaxante muscular que atua no Sistema Nervoso Central, principalmente no tronco cerebral, farmacologicamente relacionado com os antidepressivos tricíclicos, diminuindo a atividade motora somática tônica e a atividade dos receptores alfa e gama. Assim, possui um bom efeito analgésico na musculatura esquelética local, sem interferir na função muscular. Possui boa absorção via oral, com início de ação em 1 hora, com pico plasmático de 4 horas e duração de cerca de 12-24 horas. Apresenta metabolismo entero-hepático e excreção principalmente renal. Sua meia vida é em média de 8-37 horas. Há contraindicações para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer componente da formulação. Também é

contraindicado o uso concomitante (ou se fez uso nos últimos 14 dias) de inibidores da monoamina oxidase ou em pacientes que apresentam hipertireoidismo ou cardiopatias (27).

## **8. Conclusão:**

A dor crônica é uma condição clínica cuja prevalência aumentou significativamente nas últimas décadas, e seu manejo tornou-se um tópico de extrema relevância no cenário médico atual. A partir dos estudos analisados, foi possível perceber uma elevada diversidade de drogas disponíveis para o tratamento medicamentoso da dor crônica. Esse achado aponta para a necessidade de que os profissionais da saúde (especialmente a classe médica) disponham de amplos conhecimentos acerca de tais medicamentos, suas indicações e vantagens, bem como seus efeitos colaterais, a partir da escada de analgesia preconizada pela OMS. Além das implicações físicas da dor, faz-se necessário ressaltar sua influência nos aspectos psíquicos, socioculturais e espirituais dos pacientes acometidos. Assim, é de suma importância a presença de abordagens multiprofissionais e multifatoriais, com vistas a uma terapêutica integrativa, corroborando com pesquisas atualmente incentivadas pela OMS. Dessa forma, busca-se a diminuição do sofrimento físico do paciente e, conseqüentemente, a melhoria de sua qualidade de vida.

## **Referências Bibliográficas:**

1. BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman. 12. ed. Amgh, 2012. 2112 p.
2. OLIVEIRA, F.; RIBEIRO, F.; LIMA, T.. Morfina. 2007. 15 f.- Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Teresina, 2008. Disponível em: . Acesso em: 06 junho. 2022.
3. RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.. Farmacologia. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, 2001. 700 p
4. Rang, H.P; Dale, M.M. Editora Elsevier, 8a edição, 2016.
5. Morphine: Drug information. Waltham (MA): UpToDate, Inc., 2021.
6. Diretrizes do tratamento farmacológico da Dor nos Pronto Atendimentos, 2018, Joinville, SC.
7. O'CONNOR, J. et al. Tramadol e Tapentadol: Revisão Clínica e Farmacológica. ATOTW 407 23 de julho de 2019. Disponível em: <https://www.sbahq.org/resources/pdf/atotw/407.pdf>>

8. BELLÓ, C. et al. O cetoprofeno como oportunidade terapêutica no estresse oxidativo: uma revisão. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, 2015;36(1):123-129 ISSN 1808-4532. Disponível em: < <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/63/61>>
9. OLIVÊNCIA, S. A. et al. Tratamento não farmacológico da dor crônica não oncológica em idosos: Revisão integrativa. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.*, Rio de Janeiro, 2018; 21(3): 383-393. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/rbagg/a/z4r4Zq9HMYhSB9BwMmJxsnH/?lang=pt#>>
10. SOUSA, Fátima Aparecida Emm Faleiros. Dor: o quinto sinal vital. *Rev Latino-am Enfermagem* 2002 maio-junho; 10(3):446-7. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/rlae/a/k49DRq3JDKvVqHt8kBR3BtS/?lang=pt#:~:text=A%20Ag%C3%Aancia%20Americana%20de%20Pesquisa,temperatura%2C%20pulso%2C%20respira%C3%A7%C3%A3o%20e%20press%C3%A3o>>
11. VASCONCELOS, F. H.; ARAÚJO, G. C. DE. Prevalence of chronic pain in Brazil: a descriptive study. *Brazilian Journal Of Pain*, v. 1, n. 2, 2018.
12. ALBERTO, C. et al. DOR CRÔNICA: MANEJO BASEADO NOS MECANISMOS. Disponível em: <<https://editora.pucrs.br/edipucrs/acessolivre//periodicos/acta-medica/assets/edicoes/2018-1/arquivos/pdf/1.pdf>>. Acesso em: 6 jun. 2022.
13. SALLUM, A. M. C.; MAIOLI, D.; SANCHES, M. B. Dor aguda e crônica: revisão narrativa da literatura. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ape/a/9XWXKgJMWrj7KRdDDxLpZtt/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 6 jun. 2022.
14. LIMA, M. A. G. DE; TRAD, L. Dor crônica: objeto insubordinado. *Historia, ciencias, saude--Manguinhos*, v. 15, n. 1, p. 117–133, 2008.
15. GUZZO, E. C. et al. CHRONIC PAIN MANAGEMENT MANEJO DA DOR CRÔNICA. Disponível em: <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/02/879720/manejo-da-dor-cronica-eduardo-guzzo.pdf>>. Acesso em: 6 jun. 2022.
16. SANTANA, L. O. et al. ASPECTOS QUÍMICOS E FARMACOLÓGICOS DA CODEÍNA. Disponível em: <[http://www.saocamilo-sp.br/novo/eventos-noticias/simposio/14/SCF019\\_14.pdf](http://www.saocamilo-sp.br/novo/eventos-noticias/simposio/14/SCF019_14.pdf)>. Acesso em: 6 jun. 2022.
17. RODRIGUEZ, P. *Farmacologia clínica*. [s.l.] McGraw-Hill Companies, 2005.
18. GELLER, M. et al. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n1/a2677.pdf>>. Acesso em: 7 jun. 2022.
19. HERNANDEZ, C.; VLADI, O.; CONSIGLIERE, O. UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS Programa de Pós-



Graduação em FÁRMACO e Medicamentos Área de Produção e Controle Farmacêuticos  
Desenvolvimento e avaliação in vitro de matrizes de cetoprofeno para liberação  
prolongada. Disponível em: <[https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-22042015-170324/publico/CLAUDIA\\_HERNANDEZ\\_MESTRADO.pdf](https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-22042015-170324/publico/CLAUDIA_HERNANDEZ_MESTRADO.pdf)>. Acesso em:  
7 jun. 2022.

20. CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. Farmacologia moderna. Rio de Janeiro: Guanabara  
Koogan, 1996.;

21. CHUNG, M. C.; FERREIRA, E. I. O processo de latenciação no planejamento de  
fármacos. Química nova, v. 22, n. 1, p. 75–84, 1999.

22. LITTER, M. Compendio de farmacologia. [s.l.] El Ateneo, 1999.

23. GILMAN, Alfred Goodman; HARDMAN, Joel G.; LIMBIRD, Lee E. Goodman.

24. CLIVATTI, J.; SAKATA, R. K.; ISSY, A. M. Review of the use of gabapentin in the  
control of postoperative pain. Revista brasileira de anesthesiologia, v. 59, n. 1, p. 87–98,  
2009.

25. HENNEMANN-KRAUSE, L.; SREDNI, S. Systemic drug therapy for neuropathic  
pain. Revista Dor, v. 17, p. 91–94, 2016.

26. GOZZANI, J. L. Opióides e Antagonistas. Disponível em: <<https://www.bjansba.org/article/5e498bc60aec5119028b47c6/pdf/rba-44-1-65.pdf>>. Acesso em: 11 jul.  
2022.

27. Cyclobenzaprine: Drug information. Waltham (MA): UpToDate, Inc., 2021.

28 . Disponível em:  
<<https://www.scielo.br/j/rdor/a/Wn4vdHJL3hrZgv6XrJZk9Rj/?lang=pt>>. Acesso em: 12  
jul. 2022.

29. Tratado de Dor: publicação da Sociedade Brasileira para Estudo da Dor/ Irimar De  
Paula Posso...[et al.]. - 1.ed- Rio de Janeiro: Atheneu, 2017.