

Tratamento farmacológico da dor musculoesquelética

Pharmacological treatment of musculoskeletal pain

Manoel Jacobsen Teixeira^{*}, Luiz Biela^{},
William Gemio Jacobsen Teixeira^{***},
Daniel Ciampi Araujo de Andrade^{***}**

Teixeira, M.J., Biela, L., Teixeira, W.G.J., Andrade, D.C.A. Tratamento farmacológico da dor musculoesquelética. *Rev. Med.* (São Paulo), 80(ed. esp. pt.1):179-244, 2001.

RESUMO: Várias classes de fármacos são utilizadas com finalidade analgésica. A dor deve ser tratada segundo escala ascendente de potência analgésica. Os analgésicos antiinflamatórios e os psicotrópicos associados ou não aos opióides de baixa e/ou elevada potência e/ou aos miorrelaxantes são as classes medicamentosas mais utilizadas no tratamento da dor musculoesquelética. Os corticosteróides, os anticonvulsivantes, os bloqueadores da atividade osteoclástica e os tranqüilizantes menores são indicados em casos especiais. A prescrição deve ser adequada às necessidades e respeitar a farmacodinâmica e a farmacocinética de cada agente e as contra-indicações peculiares a cada caso. As medicações devem ser preferencialmente de baixo custo e de fácil aquisição. A administração deve ser regular e não apenas quando necessário. A via enteral, preferentemente à oral, deve ser priorizada. Alguns efeitos colaterais são dependentes da dose dos agentes, outros de sua natureza; alguns desses efeitos podem ser minimizados com medidas medicamentosas ou físicas específicas. O tratamento antiálgico deve ser instituído imediatamente após as primeiras manifestações da condição dolorosa, pois não compromete o resultado da semiologia clínica ou armada e previne a cronificação da dor. A descoberta de analgésicos antiinflamatórios que inibem seletiva ou especificamente a COX-2, de antidepressivos que atuam seletivamente na recaptura de serotonina e noradrenalina de neurolépticos mais específicos, de miorrelaxantes de ação prolongada e o desenvolvimento de apresentações de derivados opióides de ação ou liberação prolongada são avanços que tornaram a analgesia mais eficaz e segura em doentes com afecções álgicas musculoesqueléticas.

DESCRITORES: Dor/terapia. Analgesia. Analgésicos/uso terapêutico.

^{*} Médico Neurocirurgião, Professor Doutor do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Responsável pelo Centro de Dor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e diretor da Liga de Dor do Centro Acadêmico Oswaldo Cruz da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Centro Acadêmico XXXI de Outubro da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

^{**} Professor Doutor livre-docente, membro do Centro de Dor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

^{***} Aluno de Graduação do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e membro da Liga de Dor do Centro Acadêmico Oswaldo Cruz da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Centro Acadêmico XXXI de Outubro da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Rua Oscar Freire, 1380 – apto. 74 – Pinheiros. São Paulo, SP.

Edição Especial

INTRODUÇÃO

Vários fármacos são utilizados no tratamento da dor. As prescrições devem ser adaptadas às necessidades de cada caso e respeitar a farmacocinética de cada agente e as contra-indicações peculiares de cada doente. Apesar de controvérsias, a administração deve ser realizada regularmente, e não sob demanda. Os medicamentos devem ser preferencialmente de baixo custo, de fácil aquisição e administração e prescritos segundo escala crescente de potência. O conhecimento das vias mais convenientes de administração e dos efeitos colaterais é fundamental para que o tratamento seja satisfatório. Alguns efeitos colaterais são dependentes da dose e outros, da natureza do fármaco. Alguns desses efeitos podem ser minimizados com medidas medicamentosas ou físicas específicas, outros não¹⁶³.

Para avaliar os resultados do tratamento, é recomendada a execução de estudos controlados com placebo, randomizados e duplos-cegos e a estimar o risco relativo da redução ou aumento da expressão de determinado tipo de fenômeno e do número de doentes necessários para tratar (NNT), para proporcionar alívio, por exemplo, de 50% da dor inicial (NNT = 1/ proporção de doentes com, pelo menos, 50% de redução da dor original – proporção de doentes com alívio de, pelo menos, 50% da dor original com placebo). Quando os valores situam-se entre 2 e 5, o efeito analgésico é considerado satisfatório. Os efeitos adversos são calculados em função do número necessário para causar adversidades segundo a mesma sistemática para o cálculo do NNT.

FARMACOCINÉTICA

A absorção dos medicamentos é necessária para sua atuação no organismo. A medicação deve cruzar, pelo menos, uma membrana para alcançar seu local de ação. O peso molecular, a ionização, a conformação da molécula, a constante de ionização, a solubilidade lipídica relativa e outras propriedades físicas ou químicas das membranas e dos agentes interferem neste mecanismo. O pK_A , ou seja, o pH em que 50% do agente encontra-se na forma ionizada, interfere na distribuição dos fármacos.

A biodisponibilidade absoluta refere-se à fração de um determinado fármaco que, administrado por outras vias, alcança a concentração comparável à da via intravenosa (IV). A biodisponibilidade relativa compara a biodisponibilidade absoluta de duas dosagens. A biodisponibilidade fisiológica compara o efeito de determinada droga. O volume de distribuição refere-se ao volume da droga distribuída nos compartimentos do corpo, ou seja, no compartimento vascular (5% do peso corpóreo), no compartimento intercelular (15% do peso corpóreo) ou no

intracelular (30% do peso corpóreo). A biodisponibilidade depende da apresentação (sólida ou líquida) e do modo da administração, por via oral (VO) ou por via intramuscular (IM), da velocidade de veiculação do medicamento para o local de absorção (estômago repleto ou vazio) e da concentração das proteínas plasmáticas. Os medicamentos aquosos são mais bem absorvidos; seguem-se as soluções oleosas, as suspensões e a apresentação sólida. As cápsulas de gelatina dissolvem-se mais rapidamente e os comprimidos com baixa velocidade de dissolução são absorvidos mais lentamente. Como apresentação para liberação entérica, dissolvem-se no intestino e não irritam por contato direto com o estômago (analgésicos antiinflamatórios não hormonais). O alentecimento da absorção pode ser proporcionado pela associação de polímeros hidrofílicos embebidos em matriz de cera ou em álcool alifático de elevado peso molecular que permitem hidratação da superfície de revestimento e a liberação do medicamento através de capa de gelatina que cobre a superfície do comprimido ou pela apresentação como partículas com revestimento inerte, que são liberadas no intestino, ou pela ligação a partículas de resina de troca iônica. A absorção da apresentação injetável é mais rápida quando o volume injetado é menor. A absorção pode ser modificada pela massagem ou aplicação de calor na região de absorção. A via IV é indicada para substâncias hidrossolúveis e, a IM, para agentes hidro ou lipossolúveis. Em tecidos edemaciados, a absorção por via IM pode ser errática em virtude da má-perfusão. Além disso, a absorção na região glútea é mais lenta nas mulheres que nos homens e a absorção no músculo deltóide é mais rápida que na musculatura glútea. Os volumes administrados devem ser pequenos, pois a injeção causa dor e necrose no local da injeção. A via retal (VR) evita a primeira passagem pelo fígado, mas a biodisponibilidade varia amplamente. A via sublingual (SL) evita a primeira passagem pelo fígado; a absorção é melhor quando o pH da boca não é ionizável e a lipossolubilidade, moderada. A via intranasal utiliza superfície com elevada perfusão e extensa área de absorção (180 cm²) e é apropriada para administração de medicamentos especialmente lipossolúveis. A via transdérmica (TD) pode ser passiva (convencional) ou ativa (iontoforese). A administração tópica é apropriada para a ação localizada da medicação.

Compostos hidrossolúveis distribuem-se tanto no compartimento intra como no extracelular. Compostos lipossolúveis distribuem-se nos três compartimentos. A concentração da droga no local de ação é influenciada pela distribuição nos compartimentos corpóreos. A distribuição ocorre em duas fases separadas: na primeira fase ou fase precoce o medicamento distribui-se na circulação sanguínea, ou seja, em regiões altamente vascularizadas, como coração, fígado, rim e encéfalo. Na segunda fase, há

difusão lenta em tecidos menos perfundidos, como vísceras, tegumentos, músculos, gorduras e ossos. Os medicamentos ácidos ligam-se à albumina e os básicos, à lipoproteína- α -1. Os medicamentos não lipossolúveis não cruzam facilmente as barreiras teciduais e apresentam pequenos volumes de distribuição; os intensamente lipossolúveis difundem-se rapidamente nos seus locais de ação e distribuem-se em outros tecidos, como músculos ou gordura. A deposição em gordura torna os medicamentos de curta ação em medicamentos de ação prolongada em virtude da recirculação. Biotransformação refere-se a alterações estruturais que uma droga sofre em virtude da ação enzimática. A maioria das substâncias lipossolúveis é biotransformada em compostos polares hidrofílicos para ser eliminada.

MEDICAMENTOS EMPREGADOS NO TRATAMENTO DA DOR

Algumas classes de analgésicos e adjuvantes usadas no tratamento e/ou profilaxia da dor são relacionadas a seguir:

Analgésicos

- antiinflamatórios não esteroidais
- opióides

Adjuvantes

- corticosteróides
- antidepressivos
- neurolépticos
- anticonvulsivantes
- miorrelaxantes
- inibidores da reabsorção óssea
- ansiolíticos
- anestésicos locais
- anestésicos gerais
- agonistas ou antagonistas adrenérgicos
- agonistas ou antagonistas serotoninérgicos
- bloqueadores de canais de cálcio
- hormônios
- depletors de neurotransmissores
- bloqueadores de fluxo axonal
- bloqueadores de placa motora

Os analgésicos antiinflamatórios e os agentes opióides são os medicamentos mais utilizados no tratamento da dor aguda por nocicepção. Beneficiam menos os doentes com dor neuropática⁸. Os antidepressivos e os neurolépticos são empregados no tratamento da dor crônica em geral. Estes e os anticonvulsivantes antineurálgicos são os mais empregados no tratamento da dor neuropática. Corticosteróides, miorrelaxantes, anestésicos

locais e gerais, fármacos que atuam no sistema nervoso neurovegetativo, os ansiolíticos, os bloqueadores seletivos de canais iônicos, medicamentos que interferem no metabolismo ósseo e os depletors de neurotransmissores excitatórios, entre outros, são indicados em casos especiais.

ANALGÉSICOS

Analgésicos antiinflamatórios não esteroidais (AAINES). Constituem um grupo de fármacos, com estrutura química variada, que geralmente exercem atividade analgésica, antipirética, uricosúrica, antiinflamatória³³, antitrombótica arterial e venosa⁸⁹ e profilática do câncer colorretal e da doença de Alzheimer. A eficácia analgésica manifesta-se em casos de dor de baixa ou média intensidade resultante do acometimento visceral (dismenorréia, cólica intestinal, cólica renal), tegumentar, óssea (metástases), muscular e/ou articular (artrites) por afecções inflamatórias, discinéticas, traumatismos e/ou câncer⁵⁷. Excessão feita às cefaléias e à síndrome complexa de dor regional, são pouco eficazes em casos de dor neuropática.

Os AAINES inibem a ciclooxigenase (COX), enzima que catalisa a conversão do ácido araquidônico em endoperóxidos cíclicos instáveis intermediários (prostaglandinas, prostaciclina) envolvidos no processo inflamatório e na sensibilização das unidades dolorosas centrais e periféricas. Inibem também a liberação e a captação (reduzem a concentração) de ácidos graxos livres pelos leucócitos (diclofenaco), a migração, a quimiotaxia e a ativação leucocitária (especialmente dos neutrófilos) para o local da agressão (butazolidina, indometacina), a síntese de mucopolissacarídeos e de superóxidos (feprazona) e a liberação das prostaglandinas (PGs) hipotalâmicas induzidas pelo pirogênio endógeno (fenômeno associado à vasodilatação)^{89,163}. Estabilizam as membranas lisossômicas (cetoprofeno), antagonizam a bradicinina (cetoprofeno), desacoplam a fosforilação oxidativa nos hepatócitos e nas cartilagens (indometacina), interferem na formação de auto-anticorpos mediada pelas PGs envolvidas nos processos inflamatórios (indometacina), liberam corticosteróides (aspirina), aumentam as ligações hidrofóbicas e reduzem a embebição tecidual (edema). Muitos AAINES, incluindo a fenilbutazona, piroxicam, ibuprofeno, indometacina, diclofenaco e, possivelmente, o acetaminofeno e outras pirazolonas são varredores de radicais livres de oxigênio e inibem a produção de ânions superóxidos produzidos pelos polimorfonucleares³³. A ação analgésica deve-ser também à redução na concentração de PGs e de outros metabólitos do ácido araquidônico na medula espinal e à produção de 12-HBETEs, mediador da analgesia induzida pelos opióides

Edição Especial

no tronco encefálico. É provável que AAINES não ácidos inibam a dor quase exclusivamente na medula espinal e em outras regiões do sistema nervoso central (SNC), onde

alcançam elevada concentração em virtude da facilidade com que cruzam a barreira hematoneural. A inibição da COX-2 está relacionada ao efeito analgésico dos AAINES (Figura 1).

Figura 1 – Mecanismos de produção de leucotrienos e prostaglandinas e locais de ação dos corticosteróides e AAINES

A inibição da produção de PGs é o mecanismo mais conhecido da ação dos AAINES. Este depende da potência e da concentração dos AAINES. A maioria dos AAINES inibe tanto a COX-1, constitutivamente presente na maioria dos tecidos e relacionada à regulação da função renal, plaquetária e à proteção das mucosas gástrica e intestinal, como a COX-2, constitutivamente presente no SNC e no aparelho urogenital, onde produz quantidades variadas de eucosanóides (PGs) para manter a função e a COX-2

induzida pelo processo inflamatório e expressada nos macrófagos e outras células dos tecidos inflamados (expressão suprimida por glucocorticóides). A inibição da COX-1 é a maior razão da ocorrência das complicações relacionadas aos AAINES. A síntese da COX parece ser regulada por cromossomos diferentes e apresenta expressões diferentes; insere-se como homodímeros nas membranas do retículo endoplasmático da maioria das células. Em alguns órgãos, a atividade da COX-1 e da COX-2

parece ser regulada por hormônios (estrógenos, prostágenos). O efeito antitérmico dos AAINEs parece ser devido à inibição das PGs no hipotálamo.

Classificação

Os AAINEs diferem entre si quanto à farmacocinética, à potência antiinflamatória e aos efeitos colaterais. Podem ser classificados como enzimáticos (parenzyme) e não enzimáticos (aspirina), como predominantemente analgésicos com pouca ou nenhuma ação antiinflamatória (dipirona, paracetamol) ou como moderados antiinflamatórios (ácido mefenâmico, diclofenaco, celecoxib, rofecoxib, parecoxib), como potentes analgésicos e antiinflamatórios (indometacina, butazona)³³ ou como ácidos (salicilatos, derivados do ácido antranílico, do ácido enólico, do ácido acético, do ácido propiônico e do ácido indolacético) e como não ácidos (paracetamol, fenazona, dipirona) ou como inibidores seletivos de COX-2 (nimesulida, meloxicam) ou específicos da COX-2 (celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib) ou não seletivos (derivados do ácido antranílico, de ácido enólico, de ácido acético, de ácido propiônico e do ácido indolacético). Alguns apresentam meias-vidas longas (butazona, oxicanas, coxibs), mas a maioria, meias-vidas curtas (aspirina)^{33,89,163}. Alguns apresentam baixa potência e eliminação rápida, incluindo-se os salicilatos (aspirina, ácido salicílico) e os derivados do ácido arilpropiônico (ibuprofeno) ou do ácido antranílico (ácido mefenâmico); outros apresentam elevada potência e eliminação rápida, incluindo os derivados do ácido arilpiônico (flurbiprofeno, cetoprofeno) e os indolacéticos (indometacina), há os que apresentam potência intermediária e velocidade de eliminação intermediária, incluindo os salicilatos (diflunizal), os derivados do ácido arilpropiônico (naproxeno) ou do ácido arilacético (nabumetona) e outros, potência elevada e eliminação lenta, incluindo as oxicanas (meloxicam, piroxicam, tenoxicam).

Alguns são administrados 1 (oxicanas) ou (ácido propiônico) 2 vezes ao dia, e outros, 4 a 6 vezes (derivados do ácido acético)¹⁵⁹. A VO, VR, via IM, IV, SL, tópica ou TD (por iontoforese, adesivos), são as mais utilizadas. As doses são padronizadas para cada fármaco, mas a resposta e a tolerabilidade variam entre os doentes. O tratamento deve ser iniciado com pequenas doses que são elevadas, de acordo com as necessidades, até que o efeito analgésico desejado instale-se. Apresentam efeito teto, ou seja, doses acima das máximas recomendadas não resultam em melhora adicional da sintomatologia, mas elevam a frequência de complicações³³. Medicamentos

da mesma classe farmacológica parecem ter a mesma potência analgésica; portanto as interações são aditivas^{56,163}. Quando a melhora com fármacos de um grupo é insatisfatória, recomenda-se utilizar AAINEs de outros grupos farmacológicos. A associação de AAINEs não melhora a analgesia, mas a associação com opióides (acetaminofeno com codeína, aspirina com propoxifeno), medicamentos adjuvantes (a cafeína acentua a inibição da COX) e medicina física é vantajosa porque atuam segundo mecanismos diferentes e em locais distintos; portanto a interação é potenciada^{12,51,141}. Na maioria das vezes, o enantiômero S é inibidor muito mais potente da COX que o enantiômero R.

Os AAINEs são metabolizados no fígado e excretados pelos rins (piroxicam, fenilbutazona, diclofenaco) ou rins e fezes (indometacina, sulindaco, ácido mefenâmico)¹⁴¹. Apenas 40% do metabolismo da nabumetona ocorre no fígado. A ativação ou inativação pelo fígado é devida à conjugação a radicais sulfúricos ou glicurônicos que retornam ao plasma. Pequena quantidade pode ser conjugada em outros tecidos. Alguns de seus metabólitos são ativos (fenacetina)³³. A excreção urinária é livre ou conjugada e é aumentada com alcalinizantes urinários. A absorção intestinal é reduzida com a ingestão de alimentos, leite e carvão ativado³³. A maioria distribui-se passivamente; os agentes lipossolúveis apresentam efeito mais intenso no SNC. A concentração plasmática é maior do que nos tecidos. O pKa da maioria dos agentes varia de 3 a 5. A meia-vida dos AAINEs no líquido sinovial é paralela à do plasma. Os AAINEs ácidos alcançam concentrações elevadas na circulação sanguínea, no fígado, no baço e na medula óssea. Ligam-se a proteínas séricas e cruzam o endotélio vascular, alcançando elevada concentração nos compartimentos extracelulares com pH baixo.

Os AAINEs interagem com vários outros fármacos. Os níveis séricos são aumentados quando associados ao probenecid e reduzidos com aspirina e corticosteróides (ibuprofeno, piroxicam, indometacina)¹⁴¹. Inibem a atividade dos β -bloqueadores porque inibem a síntese da PG vascular e da renal (ibuprofeno, indometacina)^{141,163}. Aumentam o efeito hipotensor da nitroglicerina, a toxicidade do lítio, metrotexato, ácido valpróico, sulfonamidas e sulfoniluréis (pirazolônicos, aspirina, ácido mefenâmico), aumentam a atividade dos anticoagulantes orais (indometacina), hormônios tireoidianos e digoxina (pirazolônicos) e potencializam o efeito hipogliceminante da insulina¹⁶³.

No quadro 1 estão apresentados os AAINEs mais frequentemente utilizados no nosso meio.

Edição Especial**Quadro 1 – AAINEs mais empregados em nosso meio para o tratamento da dor**

Nome farmacológico	Nome comercial	Apresentação	Potência	Início (min)	Pico (h)	Duração (h)	Dose/ Dia	Dose teto/dia (mg)	Meia vida (h)
Salicilatos									
Ácido acetilsalicílico	AAS	cap. 100mg	1	5-30	0,5-2	3-7	500-1000mg (5-10mg/kg) 4-6x	6.000	0,25
	Ácido Acetilsalicílico	cap. 500;100mg							
Associações	Acetecil	cap. 500mg							
	Alidor	comp. 500mg							
	Aspirina	cap. 500mg							
	Aspirina Efervescente	cap. 100mg							
	Aspirina Infantil	200mg/ml							
	Aspirin	comp. 486mg							
	Caas	cap. 500mg							
	Ecasil	comp. 500mg							
	Ronal	cap. 325;500mg							
	Somalgin	comp. 500mg							
	Alicura	comp.							
	Alka Seltzer	comp.							
	Antitermin	comp. 300mg							
	Aspirina C	comp.							
	Aspirina Forte	comp.							
	Atroveran	gota 25ml							
	Besaprin	comp. 50mg							
	Cafiaspirina	comp.							
	Cefunk	cap. 200mg							
	Cheracap	cap. 324mg							
	Cibalena A	comp. 200mg							
	Coristina D	comp. 400mg							
	Doloxene-A	cap. 325mg							
	Doralém	comp. 300mg							
	Doribel	comp. 500mg							
	Endosalil	gota 200mg							
	Engov	comp.							
	Enjoy	comp.							
	Fontol	comp.							
	Fimdor	comp. 500mg							
	Hebrin	env. 500mg							
	Melhoral	gota 30ml							
	Melhoral C	comp. 500mg							
	Migrane	comp. 400mg							
	Migranal	comp. 350mg							
	Piralgina	comp.							
	Posdrink	comp. 500mg							
	Sanacol	comp. 500mg							
	Sedagripe	cap. 324mg							
	Somalgin Cardio	comp. 100mg							
	Sonrisal	comp. 325mg							
	Sonrisal limão	env. 325mg							
	Superhist	pó 325mg							
	Tacidina	env. 325mg							
	Vitaspirin	comp. 275,4mg							
	Vitaspirin c/Prednisona	cap. 420mg							
	Diflunisal	comp. 350mg							
	Dorbid	cap. 500mg	3,5-13	< 60	2-3	3-7	ataque 1.000mg manutenção 200-500mg 2-3x	1.500	8-20
Derivados do ácido antranílico/femanatos									
Ácido mefenâmico	Ponstan	cap. 500mg	3	30-60	1-3	3-7	ataque 500g (10mg/kg) manutenção 250-500mg (5mg/kg) 4x	1.250	3-4
Ácido flufenâmico	Mobilisin	pomada 30mg/g							
Ácido tolfenâmico	Clotan	comp. 200mg					400-600mg		
	Fenamic	comp. 200mg			2-8		600mg		2
Derivados do ácido enólico / oxicanas									
Droxican	Ombolan	comp. 20mg	3	30-60	1-5	48-72	10-20mg (0,4-0,8mg/kg) 1-2x	20 30	
Piroxican	Anartrit	cap. 10-20mg							
	Brexin	cap. 20mg sup. 20mg							
	Cicladol	cap. 20mg sup. 20mg							
	Feldene	cap. 10;20mg sup. 20mg							

continua

Quadro 1 – AAINEs mais empregados em nosso meio para o tratamento da dor*continuação*

Nome farmacológico	Nome comercial	Apresentação	Potência	Início (min)	Pico (h)	Duração (h)	Dose/ Dia	Dose teto/dia (mg)	Meia-vida (h)
	Feldene Gel Feldexicam	gel 3% cap. 10;20mg							
	Feldox	gota 10mg/ml cap. 10;20mg env. 10;20mg sup. 9mg/ml sup. 10;20;30mg							
	Felnan	cap. 20mg							
	Flamadene	cap. 10;20mg							
	Flamarene	dr. 20mg							
	Flamostat	cap. 20mg sup. 10mg/ml							
	Flogene	cap. 20mg gota 10mg/ml							
	Flogoxen	cap. 10mg							
	Inflamene	gota 9mg/ml sup. 30mg creme a 1%							
	Inflanan	cap. 10;20mg							
	Inflanox	cap. 20mg							
	Inflax	cap. 10;20mg							
	Lisedema	dr. 10;20mg							
	Piroxene	cap. 10;20mg sup. 20mg amp. 40mg							
	Piroxicam	cap. 20mg							
	Piroxifen	cap. 20mg							
	Piroxiflam	cap. 10;20mg sup. 30mg							
	Piroxil	susp. 30mg cap. 10;20mg							
Tenoxicam	Legil Tenotec Tenoxen Tenoxicam Tilatil	cap. 10;20mg comp. 20mg cap. 20mg cap. 10;20mg cap. 20mg amp. 20mg	3	30-60	1-5	48-72	10-20mg (0,4-0,8mg/kg), 1-2x	40	
Meloxicam	Inflagel Movatec Dormelox Flamatec Inicox Legrand meloxicam Leutrol Loxam Loxiflan Melotec Meloxicam Meloxil Mevamox Movoxicam	comp. 20mg sup. 20mg cap. 7,5; 15mg comp. 7,5 e 15mg comp. 7,5 e 15mg comp. 15mg comp. 7,5 e 15mg sup. 15mg comp. 7,5 e 15mg e amp. 15mg comp. 7,5 mg comp. 7,5 e 15mg comp. 7,5 e 15mg sup. 15mg comp. 7,5 e 15mg comp. 7,5 e 15mg comp. 7,5mg comp. 7,5 e 15mg					7,5-15mg, 1x 15mg, 1x 7,5-15 mg/d 7,5-15 mg/d	15	20
Derivados pirazolônicos									
Metamizol	Anador Analgex Analgina Baralgin M Conmel Debela Dipirona Dipirona Bio Dipirona Sódica Dipirone Dornal Dorscopena	cap. 500mg gotas 500mg/ml dr. 300mg amp. 300mg cap. 500mg sol. 500mg/ml cap. 500mg gota 500mg/ml amp. 500mg cap. 200;320mg gota 500mg/ml gota 500mg cap. 500mg amp. 1.000mg comp. 500mg sol. 250mg/ml amp. 500mg cap. 500mg gota 500mg amp. 1.000mg amp. 500mg cap. 500mg gota 500mg/ml cap. 500mg gota 500mg/ml amp. 500mg amp. 500mg e 50mg/ml gota 15ml			1-2	6-8	500-2.000mg (10-15mg/kg), 4x	3000	

continua

Edição Especial**Quadro 1 – AAINEs mais empregados em nosso meio para o tratamento da dor***continuação*

Nome farmacológico	Nome comercial	Apresentação	Potência	Início (min)	Pico (h)	Duração (h)	Dose/ Dia	Dose teto/dia (mg)	Meia-vida (h)
Associações	Maxiliv	comp. 500mg gota 500mg/ml							
	Nevralgina	cap. 500mg gota 500mg/ml							
Associações	Novalgina	amp. 500mg/ml cap. 500mg gota 500mg/ml							
	Cefaliv	sol. 50mg/ml amp. 500mg/ml							
	Mionevrix	sup. 300;1.000mg							
Fenilbutazona	Butazolidina	comp. 350mg comp. 250mg dr. 200mg amp. 600mg	20	15-30	1-5	4-6	ataque 100-200mg (6-12mg/kg), 3-4x manutenção 50-100mg (2-8mg/kg), 3-4x	600	50-100
Associações	Butazona Cálcica	dr. 200mg							
Associações	Butazonil	dr. 200mg							
Associações	Fenilbutazona	dr. 200mg							
Oxifenilbutazona	Algiflan	dr. 75mg							
	Mioflex	comp.							
	Algizolin	cap. 75mg		15-30	1-2h	4-6	ataque 100-200mg (6-12mg/kg), 3-4x manutenção 50-100mg (2-8mg/kg), 3-4x	400	Dias
	Analtrix	cap. 75mg							
	Febupen	cap. 75mg							
	Flamanan	cap. 75mg							
	Tandrex	dr. 100mg							
Feprazona	Tandrex-A	cap. 75mg							
	Algil-flamanil	dr.							
	Algil-flamazin	dr.							
Bumadizona	Algil-peralgin	dr.							
Bumadizona	Metrazone			120	6		ataque 200mg, 3x		
	Zepelan						100-300mg, 1x		
Bumadizona	Eutomol	comp. 220mg					220-440mg		
Derivados do ácido indolacético									
Indometacina	Agilisin	<i>spray</i> 8mg	20	15-30	1-3	4-6	25-50mg (0,5-1mg/kg), 2-4x	200	2-3
	Indocid	cap. 25;50mg sup. 100mg 25 e 50 mg							
Sulindaco	Indometacina		20	15-30	1-2	3-4	150-200mg (3-4mg/kg), 2x 140mg(1,5mg/kg), 2x 50mg, 3-4x	400	7-18
Glucametacina	Clinoril								
Benzidamina	Teoremin	cap. 140mg							
	Benflogin	dr. 50mg							
	gotas 30mg/ml								
	Benziflex	dr. 50mg							
	sol. 30mg/ml								
	Ciflogex	dr. 50mg							
	gota 30mg/ml								
	sol. 1,5mg/ml								
	pastilha 3mg/ 30mg/ml								
	Flogi-Ped	sol. 50mg/ml							
Flogo-Rosa	env. 500mg								
Benzidamina	Flogoral	colutório 1,5mg/ml creme/dental a 0,5%							
	Neoflogin	dr. 50mg							
	sol. 30mg/ml								
Panflogin	dr. 50mg								
sol. 30mg/ml									
Petiflog	gel 3%								
Top Flog	sol. 30mg/ml colutório 1,5mg/ml pastilha 3mg								
Derivados do ácido fenolacético									
Diclofenaco	Ana-Flex	cap. 50mg amp. 75mg	15	15-30	1-3	4-6	25-75mg (2-4mg/kg), 2-4x	200	1-2
	Artren	sup. 50mg cap. 100mg							
	Benevran	sup. 50mg amp. 75mg							
	Biofenac	dr. 50mg amp. 75mg sup. 50mg							
	Biofenac D.I.	cap. 50mg							
	Biofenac LP	gotas 15mg/ml							
	Biofenac CLR	cap. 50mg							
Cataflam	comp. 75mg dr. 50mg sup. 12,5;75mg susp. 15mg/ml amp. 75mg gotas 20ml lata 60g								

continua

Quadro 1 – AAINEs mais empregados em nosso meio para o tratamento da dor*continuação*

Nome farmacológico	Nome comercial	Apresentação	Potência	início (min)	Pico (h)	Duração (h)	Dose/ Dia	Dose teto/dia (mg)	Meia-vida (h)
	Cataflam D	cap. 50mg							
	Cataren	dr. 50mg							
	Clofenak	gotas 15mg/ml							
	Deltaflogin	gel a 1%							
	Diclo P	cap. 100mg							
	Diclofen	amp. 75mg							
	Diclofen	dr. 50mg							
	Diclofen	amp. 75mg							
	Diclofen	dr. 50mg							
	Diclofen	amp. 75mg							
	Diclofen	sup. 75mg							
	Diclofenaco	gotas 15ml/ml							
	Potássico	gel a 1%							
	Diclofenaco	amp. 75mg							
	Sódico	cap. 50mg							
	Dorgen	cap. 50mg							
	Dorgen	amp. 75mg							
	Doriflan	gotas 15mg/ml							
	Doriflan	dr. 50mg							
	Doriflan	amp. 75mg							
	Fenaflan	cap. 50mg							
	Fenaflan	gota 15mg/ml							
	Fenaflan	amp. 75mg							
	Fenaren	cap. 50mg							
	Fenaren	amp. 75mg							
	Fenburil	cap. 100mg							
	Fenburil	amp. 75mg							
	Fenburil	comp. 50mg							
	Fenburil	comp. 75mg							
	Fenburil	gotas 15mg/ml							
	Fisioren	dr. e amp.							
	Flogan	gotas 15mg/ml							
	Flogiren	cap. 25mg							
	Flogiren	amp. 75mg							
	Flogonac	dr. 50mg							
	Flogonac	amp. 75mg							
	Flogonac	gotas 15mg/ml							
	Infladoren	comp. 50mg e 100mg, gel 20 e 40 g							
	Inflamax	cap. 50mg							
	Inflaren	cap. 50mg							
	Inflaren	sup. 50mg							
	Inflaren K	amp. 75mg							
	Inflaren K	cap. 50mg							
	Inflaren K	amp. 75mg							
	Inflaren retard	cap. 100 mg							
	Luparen	amp. 75mg							
	Luparen	dr. 50mg							
	Ortoflan	cap. 50mg							
	Ortoflan	amp. 75mg							
	Ortoflan retard	comp. 100mg							
	Probenxil	dr. 50mg							
	Reumadil	sup. 12,5;25;75mg							
	Sintofenac	cap. 50mg							
	Still	colírio a 1%							
	Still	pomada oftálmica a 1%							
	Vendrex	comp. 50mg							
	Voltaflan	comp. 50, 75, 100 mg amp							
	Voltaflan	75mg, gel							
	Voltaflan	bisnaga de 30 e 60 g							
	Voltaflex	cap. 50mg							
	Voltaflex	susp. 15mg							
	Voltaflex	amp. 75mg							
	Voltaflex	gel a 1%							
	Voltaren	comp. 50mg							
	Voltaren	sup. 50mg							
	Voltaren	gel a 1%							
	Voltaren Retard	amp. 75mg							
	Voltaren Retard	comp. 100mg							
	Voltaren SR	75mg					75mg, 2x		
	Voltrix	dr. 50;100mg							
	Voltrix	gotas 0,5mg							
	Voltrix	amp. 75mg							
Fenclofenaco	Gidalon						100-200mg, 1x		

continua

Edição Especial**Quadro 1 – AAINEs mais empregados em nosso meio para o tratamento da dor***continuação*

Nome farmacológico	Nome comercial	Apresentação	Potência	Início (min)	Pico (h)	Duração (h)	Dose/ Dia	Dose teto/dia (mg)	Meia-vida (h)
Aceclofenaco Fentiazaco aceclofenaco	Proflam AtilanDonorest Proflam	comp. 100mg comp. 100; 200mg comp. 100mg comp. 100mg					100-200mg, 2x 300mg, 2x 100-200mg, 2x		
Derivados do ácido propiônico Ibuprofeno	Actiprofen Advil Algiflex Artril Dalsy Benotrin Danilon Dorettrim Ibufran Ibuprofeno Motrin Parartrin Sanafren Spidufen	cap. 200mg comp. 200mg comp. 200mg comp. 300; 600mg gts. 100mg/5ml dr. 600mg comp. 600mg cap. 400mg comp. 600mg dr. 600mg dr. 600mg comp. 300;600mg comp. 200mg granulado 400mg/envelope	1	< 30	2-4	6-8	200-800mg (8-20mg/kg), 2-3x	3.200 (400mg/kg)	2
Associações	Algi-Danilon Algifen Fymnal Reuplex Spidufen Motrin	comp. 200;300mg comp. 200;300mg comp. 200mg comp. 200;300mg env 400;600mg dr. 600mg							
Cetoprofeno Artrosil	Algiprofen Artrinid Bi-Profenid cetoprofeno Keduril Profenid Profenid Retard	cap. 50mg cap. 50mg amp. 100mg sup. 100mg cap. 160mg cap. 320mg cap. 150mg cap. 50mg sol. a 2%dr 100ml amp. 100mg gel a 2,5% comp 50;100mg sol. 20mg/ml susp. 100mg 200mg comp. 200mg	20	15-30	1-2	3-4	50-100mg (0,5-1mg/kg), 2-3x	300	1-35
Fenoprofeno Flurbifrofeno Naproxeno	Trandor Evril Flanax Naprosyn Naproxeno	cap. 200mg comp. 100mg cap. 100;275;550mg susp. 25mg/ml cap. 250;500mg susp. 25mg/ml comp. 250; 500mg	3	60-120 30-60	1-2	3-7	300-600mg, 3-4x 200-300mg ataque 500mg(10mg/kg), 2x manutenção 250mg(5mg/kg), 3-x	3.200 1.500	
Derivados do aminofenol Acetofenitidina N-para-aminofenol (paracetamol)	Fenacetina Acetofen Anatyl Bromil gripe chá Calpol Cefalex Cetynol Dórico Dorfen Dorvan EMS gripe chá Febralgin Gripeonil Pacemol Parador Piramin	gotas 120mg/ml cap. 500mg cap. 325mg sol. 100mg/ml sachês susp. 24mg/ml cap. 500mg comp. 325mg gts 129md/ml cap. 500mg gotas 100mg/ml Gts. 200mg/ml comp. 500 e 700mg comp. 500mg e gts 200mg/ml Sachê 5g comp. 750mg cap. 325mg gotas 100mg/ml cap. 500mg cap. 500; 750 mg gotas 200mg/ml	1	5-30	1-2 0,5-2	3-7	ataque 500mg (6-12mg/kg), 4-6x manutenção 0,2-6g	6.000	1-4

continua

Quadro 1 – AAINEs mais empregados em nosso meio para o tratamento da dor

continuação

Nome farmacológico	Nome comercial	Apresentação	Potência	Início (min)	Pico (h)	Duração (h)	Dose/ Dia	Dose teto/dia (mg)	Meia-vida (h)
Associações	Paralgen	comp. 500; 750mg gts. 200mg/ml							
	Pyrimel								
	Termol	comp. 750 mg gts. 200mg/ml							
	Termo ped	Gts. 200 mg/ml							
	Tylenol	cap 500;750mg gotas 200mg/ml							
	Tylephen	cap. 750mg gotas 200mg/ml							
	Tylidol	cap. 750mg gotas 200mg/ml							
	Unigrip	Envel 500mg/5g							
	Algi-Danilon	cap. 200;300mg							
	Aflogen	comp. 300mg							
	Algi tanderil	comp /susp.							
	Algi-Flamanil	dr. 300mg							
	Algi Flamazin	dr.							
	Algi peralgin	dr.							
	Algifen	cap. 200;300mg							
	Algisol	comp.							
	Alginflan	dr. 300;75mg							
	Algizolin	cap. 75;300mg							
	Anatrix	cap. 75;40mg							
	Antigripine	cap. 300;10;120mg							
	Asafen	cap. 150mg			30		4-6h		
	Beserol	comp. 300mg							
	Buscopan Plus	dr. 500mg susp. 800mg							
	Butapirin	dr. 125mg							
	Butazil	dr. 250mg							
	Cefalium	cap. 450mg							
	Cibalena	cap. 300mg							
	Coldrin	cap. 300mg							
	Descon	sol. 24mg/ml gotas 160mg/ml							
	Doralém	cap. 300mg							
	Dorex	comp.							
	Dordendril	gotas 15ml cap. 500mg							
	Dorilax	cap. 350mg							
	Dorpinol	comp.							
	Dorserol	comp.							
	Excedrin	comp. 500 mg						1g 6/6h	4g/d
	Febupen	cap. 300mg							
	Flamanan	cap. 300mg							
	Fluviral	comp. e gts							
	Frenolan	cap. 130mg							
	Gegrip	comp. e gts							
	Gripcaps	dr.							
	gripeonil	comp. 325 mg							
	Gripotermon	comp. gts.							
	Gripen	cap. 100mg							
	Gripionex	dr. 150mg							
	Gripotermon	cap. 500mg sol. 100mg/ml							
	Mio-Citalgan	comp. 325mg							
	Mioflex	cap. 300mg							
	Nasogrip	dr. 300mg							
	Notuss adulto	xarope 50mg/ml							
	Notuss pediátrico	xarope 12mg/ml							
	Ormigrein	cap. 220mg							
Otonal	dr. 300mg								
Paceflex	cap. 350mg								
Par	cap. 325mg								
Paralon	comp. 300 mg						2 comp., 4x d		
Parcel	dr. 450 mg						2 dr.	6 dr/ d	
Parenzyme	dr 300mg								
Analgésico									
Probenzima	dr. 300mg								
Analgésico									
Regulador	susp. 45mg/ml								
Gesteira									
Rescold	cap.								
Resfry	dr. e gts.								
Resprin	comp. 400mg								
Reuplex	cap. 300mg								
Saridon	cap. 250mg								
Sedilax	comp.								
Sinarest	comp. 300mg								
Tandene	comp.								
Tanderlgin	comp.								
Tandrex-A	cap. 300mg								

continua

da aspirina. A hipersensibilidade à aspirina pode expressar-se como urticária e angioedema, fenômenos observados em 3,8% dos indivíduos, especialmente naqueles que apresentam urticária crônica ou broncoespasmo ou a tetrade: rinite, polipose nasal, asma e sinusite. Esta condição não está relacionada à IgD, mas à inibição da COX com o conseqüente desvio do metabolismo do ácido araquidônico para outras vias, incluindo a via lipo-oxigenase que aumenta a produção de leucotrienos (NTP₄, LTC₄, LT₄, LTE₄), resultando em broncoespasmo, em aumento da permeabilidade das mucosas, da síntese de secreções e do efluxo de elementos tóxicos nos tecidos.

O diflunizal não apresenta ação antipirética porque não cruza a barreira hematoencefálica. Apresenta meia-vida de 8 a 12 horas e sofre aumento gradual na concentração com o uso contínuo. É menos irritante para o trato gastrointestinal e interfere menos na função plaquetária que a aspirina.

O ibuprofeno, o flurbiprofeno e o cetoprofeno apresentam elevada biodisponibilidade por VO. São empregados no tratamento de doenças reumáticas. O flurbiprofeno é um dos mais potentes agentes do grupo do ácido propiônico.

O ibuprofeno apresenta eliminação rápida mesmo em doentes com comprometimento moderado ou intenso da função hepática ou renal; é útil no tratamento da dor inflamatória aguda e no tratamento das afecções reumáticas; não exerce efeito uricosúrico.

O cetoprofeno é utilizado como analgésico no tratamento das cólicas menstruais, da enxaqueca e como antiinflamatório. Exerce também atividade antipirética. É rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Liga-se intensamente a proteínas plasmáticas e cruza a membrana sinovial. Pode lesar o trato gastroduodenal, mas outros efeitos colaterais são pouco freqüentes.

O naproxeno é rapidamente absorvido pelo trato intestinal. A absorção é comprometida por alimentos, hidróxido de alumínio ou de magnésio e bicarbonato de sódio. A meia-vida é longa, aspecto que melhora a adesão ao tratamento. É muito empregado no tratamento da enxaqueca. É mais tóxico e causa mais efeitos adversos digestivos e no SNC que o ibuprofeno. Pode, raramente, causar lesões hepáticas.

O cetoprofeno é muito empregado no tratamento de doenças reumáticas. Inibe a ação da bradicinina. Causa lesões gastrointestinais e que implicam a suspensão do tratamento em 5% dos casos.

Ácido mefenâmico atua como antagonista do receptor de PGE₂ e é utilizado no tratamento da dor inflamatória discreta, dismenorréia e por lesão de partes moles; em doses elevadas, acarreta efeitos adversos, especialmente no SNC, anormalidades gastrointestinais e anemia hemolítica. Não é uricosúrico.

O diclofenaco é utilizado no tratamento de doenças reumáticas. A biodisponibilidade por VO (50% a 60%) é baixa; a intensa primeira passagem pelo fígado pode ser responsável pela hepatopatia resultante do seu uso. Apresenta relação da inibição de COX-2 / COX-1 favorável. Reduz a migração de leucócitos dos locais de inflamação, interferindo na ação da L-selectina, envolvida na aderência dos leucócitos ao endotélio ativado, propriedade esta também compartilhada pela aspirina, indometacina e cetoprofeno. Acarreta aumento das aminotransferases hepáticas em cerca de 15% dos doentes e pode causar hepatite; a aminotransferase hepática deve ser avaliada durante as primeiras semanas de seu uso; o tratamento deve ser descontinuado quando a anormalidade persistir ou quando ocorrerem os primeiros sinais de comprometimento hepático.

A indometacina é um dos mais potentes inibidores da COX. Apresenta elevada biodisponibilidade, intenso efeito antiinflamatório e maior risco de efeitos indesejáveis. É muito eficaz no tratamento da doença reumática, da dor óssea, das cólicas e da febre. É uricosúrica, sendo utilizada no tratamento da gota. Aproximadamente 20% dos indivíduos apresentam intolerância à indometacina. Pode causar pancreatite, hepatite, cefaléia, depressão, psicoses, alucinações, suicídio, depressão da medula óssea e anemia plástica. Em virtude de seus efeitos colaterais, não deve ser usada durante período superior a duas semanas.

A butazolidina bloqueia intensamente a COX e não é uricosúrica¹⁴¹.

O sulindaco é menos tóxico que a indometacina e é uma pró-droga.

O cetarolaco é um analgésico potente, com ação antiinflamatória moderada. Seus efeitos colaterais limitam seu uso a períodos curtos de tempo. Seu efeito é em parte central, interferindo na liberação de opióides endógenos e na síntese de NO. É indicado no tratamento da dor crônica discreta ou moderada ou da dor aguda e intensa (cólica renal, enxaqueca, crise de anemia falciforme, dor pós-operatória). A analgesia é retardada, mas persiste durante um período de tempo prolongado que o proporcionado pelos opióides. Pode causar repercussões gastrointestinais e hematológicas.

A tolmetina apresenta potência antiinflamatória entre a aspirina e a fenilbutazona e bom efeito antipirético e analgésico. É utilizada no tratamento da artrite reumatóide, osteoartrite e espondilite anquilosante. Os efeitos colaterais são discretamente superiores aos da aspirina e menos significativos que os da fenilbutazona. Causa edema periférico, retenção de Na⁺ e hipertensão arterial.

Os derivados benzotiazinas (oxicanas) apresentam meia-vida prolongada e elevada potência antiinflamatória. O meloxicam, o piroxicam e o tenoxicam apresentam

Edição Especial

metabolismo lento e elevado grau de circulação entero-pática; a meia-vida prolongada não os torna adequados no tratamento da dor aguda e de curta duração, mas sim no tratamento da poliartrite crônica e da dor no doente com câncer. A prolongada duração de sua ação e a elevada potência são as razões da ocorrência de complicações gastrointestinais e nefréticas.

O piroxicam apresenta alguma especificidade na inibição da COX-1 que o torna especialmente tóxico. A absorção gastrointestinal é completa e não sofre a influência de alimentos e de antiácidos. É apresentado também por via SL. É indicado no tratamento da artrite e da dor musculoesquelética. Os efeitos colaterais gastrointestinais manifestam-se 40% das vezes e podem ser intensos o bastante para implicar a suspensão do uso da medicação em 10% dos casos.

O tenoxicam é completamente absorvido pelo trato gastrointestinal, mas a absorção pode ser comprometida por alimentos. É um dos AAINES menos lipofílicos; causa poucas complicações neurológicas e poucos efeitos no tecido gorduroso e no tegumento. Penetra razoavelmente no tecido sinovial, o que explica sua elevada atividade antiinflamatória em doenças reumáticas crônicas. Apresenta efeitos semelhantes aos do piroxicam. É também apresentado para uso parenteral.

O meloxicam é um inibidor seletivo da COX-2 com alguma atividade COX-1. É metabolizado no fígado, sendo seus metabólitos excretados na urina ou na bile. É empregado no tratamento das doenças reumáticas. Parece causar poucos efeitos colaterais gastrointestinais e renais.

O etidolaco inibe a COX-1 e a COX-2 e a síntese da bradicinina. É utilizado no tratamento da artrite reumatóide, osteoartrite, tendinite e bursite, e como uricosúrico, no tratamento da gota. É bem tolerado; causa pouca irritação gastrointestinal porque é mínimo o seu efeito na síntese de PGE₂ e na PGI₂ na mucosa gástrica.

A fenilbutazona, além do efeito analgésico, antiinflamatório e antitérmico, inibe a síntese de sulfato de condroitina e de mucopolissacarídeos nas cartilagens e desacopla a oxidação fosfolirativa. Pode ser utilizada durante intervalos curtos de tempo no tratamento da gota, artrite reumatóide, espondilite anquilosante e crises agudas de osteoartrite do quadril e do joelho.

A oxifenilbutazona é metabólito da fenilbutazona que exerce atividade antiinflamatória, analgésica e antitérmica. Causa menos irritação gástrica que a fenilbutazona.

A nabumetona é não ácida e exerce fraca inibição da COX. Seus metabólitos são inibidores potentes da COX e apresentam alguma seletividade para a COX-2. É excretada como metabólito ativo na urina. Causa pouca agressão à mucosa gastrointestinal. Pode causar dor abdominal, dispesia, diarreia e flatulência.

A nimesulida exerce fraca inibição da COX-1 e inibe o metabolismo oxidativo dos neutrófilos, a peroxidação de radicais livres, o fator de necrose tumoral α e o fator de ativação plaquetário.

Os agentes não ácidos (fenazona, acetaminofeno, dipirona) exercem apenas atividade analgésica, e não antiinflamatória. Apresentam pK_a próximos à neutralidade, ligam-se fracamente a proteínas plasmáticas, distribuem-se de modo quase homogêneo no corpo e facilmente cruzam barreiras, incluindo a hematoencefálica.

O acetaminofeno é um inibidor fraco da COX que exerce pequena atividade analgésica e antipirética. Atua no SNC. É indicado no tratamento da febre e da dor discreta, especialmente a decorrente de afecções virais, as cefaléias e a dor em crianças. É absorvido especialmente no intestino delgado. Em doses elevadas, causa nefrotoxicidade, trombocitopenia e hepatotoxicidade; metaemoglobinemia é rara. Doses elevadas depletam as reservas de glutatona resultando em acúmulo de metabólitos tóxicos. Seu uso não é apropriado durante o período pós-operatório. Age sinergicamente com aspirina e cafeína. Apenas 20% do acetaminofeno liga-se a proteínas. É metabolizado a uma benzoquinona nucleofílica tóxica que se liga covalentemente ao DNA e a proteínas estruturais das células parenquimatosas do fígado e do rim, onde intermediários ativos são produzidos. Disto resulta necrose hepática que pode ser antagonizada quando diagnosticada precocemente se for administrada n-acetilcisteína ou glutatona que ativam os mecanismos de destoxificação. É, portanto, contra-indicada em doentes com comprometimento hepático.

A fenacetina é nefrotóxica.

A dipirona é hidrossolúvel, apresenta elevada potência analgésica e baixa frequência de efeitos colaterais; a incidência de agranulocitose é muito baixa (1 caso para 1.000.000 de procedimentos terapêuticos). A taxa de abandono com a dipirona é de 15%.

Os agentes inibidores seletivos (meloxicam, nimesulida) inibem também de modo mais marcante a COX-1 que os inibidores específicos de COX-2 e, portanto, apresentam mais efeitos colaterais que estes. Os inibidores da COX-2, ou específicos da COX (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib)¹⁵⁶, são agentes não ácidos que causam menos inibição da COX-1 e menos complicações, especialmente pépticas e de coagulação. Os inibidores seletivos de COX-2 são utilizados em várias condições reumáticas, incluindo a artrite reumatóide e a osteoartrite. O celecoxib é bastante tolerado. O rofecoxib e o valdecoxib apresentam meia-vida longa. Seus efeitos colaterais são discretos. Cruzam a barreira hematoencefálica sendo potencialmente eficazes na prevenção da doença de Alzheimer. São usados no tratamento da osteoartrite, dor aguda e dismenorréia. Os efeitos no

aparelho digestivo e na agregação plaquetária são discretos. Há evidências de que comprometam a função renal.

No quadro 2 são apresentadas a potência inibitória da COX-1 e COX-2 de alguns AAINES.

Quadro 2 – Potência inibitória da COX (in vitro)

	In vitro IC ₅₀ (µM)		In vitro ED ₅₀ (mg/kg)		
	COX-1	COX-2	COX-1 / COX - 2	COX-2	COX-2#
Aspirina	145	180	0,8	3,7	30
Indometacina	0,1	1	0,1	0,1	0,2
Naproxeno	32	235	13,62	0,1	1,3
Ibuprofeno	38	117	0,32	0,2	2,5
Diclofenaco	0,03	0,01	3	0,3	0,8
Etodolaco	>100	54	-	-	-
Nabumetona	82	>1000	-	14	22
Piroxican	679	662	-	-	-
Meloxicam	1300	1700	0,76	0,7	1,0
Celecoxib	15	0,04	375	>200	0,2
Valdecoxib	140	0,005	28000	>200	0,06

* PGs gástricas.

PGs aéreas.

Quadro 3 – Farmacocinética dos AAINES

Grupo farmacológico	Nome farmacológico	T 1/2 plasmático (horas)	Ligação protéica	Distribuição	Atividade	Analgesia	Ação antiinflamatória	Ação antipirética
Salicilatos	Aspirina	20min	80%		AAA	+++	+++	+++
	Diflunisal	8-12h	98-99%		AAU	+++	++	+
Derivados do ácido antranílico	Ácido mefenâmico	2-40	90%	-	AAA	++	++	+
	Ácido flufenâmico				+++	++	+	
Oxicanas	Piroxican	14-160h (~=50)	>99%	LS (semelhante à plasmática)	AAA	+++	+++	+
	Tenoxicam	25-175h	>99%		+++	+++	+	
Derivados pirazolônicos	Dipirona	-	20-25%	-	AA	++++	-	++++
	Fenilbutazona	50-65h (100)	98%	LS	AAU	++	++++	++
	Oxifenilbutazona	50-60 h	98%	LS	AAU	++	+++	++
Derivados do indol	Indometacina	3-5 h	99%	Ciclo E H Plac/L	AAA	+++	++++	+++
	Sulindaco	7-18 h	95%		AAA	+++	+	+++
Derivados do ácido fenilacético	Diclofenaco	1-2h	99%	LS LS	AAA	+++	+++	+++
	Nabumetona	20-24h			+++	+++	++	
Derivados do ácido propiônico	Ibuprofeno	2-4 h	99%	Plac/L/LS Plac/L	AAA	+++	+++	+++
	Naproxeno	13-28h	99%		AAA	+++	+++	++
	Cetoprofeno	1,1-4h	99%		AAA	++	+++	+
Derivados do aminofenol	Paracetamol	1,5-2,5h	5-50%	-	AA	++	+++	-
	Fenacetina	1,5-2h	20-50%		AA			
Coxibs	Celecoxib	9-15h	97%	-	AA	+	+++	-
	Rofecoxib	12h			++	+++	+	
Outros								
	Etodolaco					+++	+++	++
	Tolmetina Sódica					+++	++	++

Abreviações: AAA = analgésico, antiinflamatório, antipirético; EH = entero-hepático; L=leite; LS = líquido sinovial; Plac. = placenta; U = uricosúrico.

Dentre as repercussões digestivas do uso dos AAINES, citam-se: empaxamento pós-prandial, epigastralgia, náuseas, vômitos, estomatite, sialoadenite (fenilbutazona), pancreatite (sulindaco), gastrite, úlcera péptica, sangramento gastrointestinal, coloproctite aguda (ácido mefenâmico, aspirina), diarreia com esteatorreia (fematos), elevação das enzimas hepáticas (salicilatos, diclofenaco), insuficiência hepática e icterícia¹⁴¹. O fato de

A absorção dos AAINES é rápida no trato digestivo proximal e pode ocorrer também no estômago, onde o pH é baixo. Podem também ser absorvidos através de mucosas o que permite que muitos destes sejam empregados por VR ou via SL. Na maioria dos casos, a concentração sérica é satisfatória; esta eleva-se em minutos, ocorrendo pico em 2 horas, reduzindo-se, a seguir, dependendo da meia vida de cada agente. A ligação proteica é elevada (90% a 99%).

No Quadro 3 são apresentados alguns aspectos da farmacocinética dos AAINES.

Os AAINES exercem efeitos adversos relacionados ao metabolismo, aparelho digestivo, sistema hematopoiético, SNC, aparelho respiratório, genitourinário e sistema imunológico^{33,141,163}.

Alteram o metabolismo dos carboidratos e modificam as anormalidades metabólicas pré-existent (diabete).

os AAINES ácidos concentrarem-se em algumas estruturas é a razão da ocorrência de alguns efeitos adversos no trato gastrointestinal (doença péptica), circulatórios, plaquetários e renais. Os AAINES antagonizam as ações da gastrina e da pepsina. A toxicidade gástrica é o efeito colateral mais comum dos AAINES. Hemorragias gastrointestinais e úlceras pépticas são algumas de suas adversidades mais graves e comuns. Ocorrem doenças

Edição Especial

pépticas em 15% a 25% dos doentes que utilizam AAINES. É provável que o efeito gastropático dos AAINES deva-se a vários mecanismos. A proteção gástrica envolve vários fenômenos que incluem a adequada perfusão vascular, a renovação de epitélio celular, os fosfolipídios ativos de superfície, a produção de muco, a secreção de bicarbonato e de mediadores, incluindo as PGs, os radicais sulfidril, a interleucina-1 e os neuropeptídeos. No estômago, a PG_2 e a PGI_2 protegem a mucosa reduzindo a secreção gástrica, causando vasodilatação e estimulando a secreção de muco que atua como barreira física e a secreção do bicarbonato duodenal que neutraliza o excesso ácido. A PGI_2 inibe a adesão dos neutrófilos no endotélio vascular, evento importante para a proteção da mucosa. Os AAINES são solúveis em ácidos orgânicos fracos; quando ionizados no pH baixo da luz intestinal, penetram na parede hidrolipídica e na superfície das células que revestem a mucosa. A inibição da COX-1 compromete a síntese de PGE_2 relacionada à secreção de muco, bicarbonato de sódio e ácido clorídrico, gera alterações na permeabilidade das membranas, aumenta o influxo de hidrogênio nas células que resulta em lesão tecidual, lesa a mitocôndria e causa desacoplamento da oxidação fosforilativa e redução da formação de ADP, que resultam em perda da integridade das junções intercelulares estreitas permitindo o refluxo de peptina e do ácido na camada protetora de muco, fenômenos que justificam algumas das complicações gastroduodenais. A ocorrência de úlcera associada ao uso de AAINES é maior quando há histórico prévio de doença péptica, úlcera, concomitância pelo *Helicobacter pylori*, uso de anticoagulantes e de álcool⁸⁹. Recomenda-se o tratamento da infecção gástrica pelo *H. pylori* em doentes candidatos ao tratamento prolongado com AAINES. As lesões hepáticas são muito raras e, geralmente, discretas. Alguns compostos são mais hepatotóxicos por sofrerem oxidação, provavelmente na estrutura fenólica, do que resulta a formação de metabólitos reativos. Agentes que causam lesões hepáticas, como o diclofenaco, podem produzir radicais reativos durante a biotransformação e devem ser prescritos com cautela em doentes com história prévia de disfunção hepática. A superdosagem de AAINES, especialmente de fenacetina e de acetaminofeno, pode causar disfunção hepática. A necrose hepática (amino-fenol) decorre da ação antagônica à n-acetilcisteína.

Atuando no sistema hematopoiético, os AAINES podem causar leucopenia, anemia hemolítica e aplástica (fenamatos, dipirona), agranulocitose (dipirona) e comprometimento da função plaquetária ou trombocitopenia (ibuprofeno)³³.

A ação dos AAINES no SNC resulta em insônia, diaforese, anormalidades visuais, parestesias, tonturas, cefaléia, borramento visual (indometacina), ansiedade, desorientação, confusão mental, sonolência, letargia, alucinações, psicose, convulsões e coma^{89,141,163}. A cefaléia,

as tonturas e a confusão mental são intensas nos idosos. Há referência sobre a ocorrência de depressão e paranóia em doentes sob tratamento com AAINES, em que se recomenda cautela com o uso desses produtos em doentes com afecções psiquiátricas ou que usem abusivamente esses medicamentos. Há controvérsias sobre alterações de memória relacionadas ao uso de AAINES. É provável que os AAINES reduzam a prevalência ou retardem a instalação da doença de Alzheimer por inibirem a COX-2 na micróglia. Algumas dessas manifestações talvez se devam à inibição da COX-3 presente no SNC. A toxicidade caracterizada pela ocorrência de zumbidos, tonturas e nistagmo é comum (salicilatos, naproxeno, ibuprofeno).

Dentre as complicações respiratórias, a mais expressiva é a dispnéia e a cianose devida à broncoconstrição, que se manifestam em doentes com afecções inflamatórias respiratórias proximais representadas por asma e pólipos nasais, condições associadas ao acúmulo de células produtoras de PGf na mucosa respiratória. O bloqueio da COX (indometacina, aspirina) e o aumento da oferta de substratos para a via da lipo-oxigenase gera pseudo-alergia¹⁴¹. Podem causar edema agudo do pulmão (salicilatos) e pneumonites (naproxeno, ibuprofeno). Dentre as complicações cardiocirculatórias, citam-se: hipertensão arterial, palpitações, taquicardia, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e cardite (fenilbutazona).

As PGs são importantes na manutenção hemodinâmica renal; os AAINES podem causar vasoconstrição nas arteríolas aferentes e eferentes e contração mesangial que reduzem a filtração glomerular. Esta condição agrava-se com a hipotensão arterial devida à redução do volume circulante causado por diuréticos, hemorragias, sepse, edema, ICC, cirrose hepática e síndrome nefrótica. A insuficiência renal vasoconstritiva aguda é a causa mais comum de nefrotoxicidade associada aos AAINES; é reversível quando a medicação é interrompida e o volume é restaurado. A PGE_2 opõe-se ao efeito concentrador urinário. Os AAINES reduzem a concentração de PGs, aumentam a concentração urinária, causam retenção hídrica, hiponatremia e retenção de Na^+ (em 10% a 25% dos doentes); esse mecanismo pode ser relacionado aos efeitos tubulares ou vasculares indiretos. O volume plasmático pode aumentar em até 50%, resultando em sobrecarga cardíaca e em edema (butazolidina)³³. O edema parece ser mais importante em doentes que apresentam maior propensão a apresentá-lo, como ocorre em casos de ICC, cirrose hepática e síndrome nefrótica. Os prostanóides regulam o tônus vascular e modulam a vasoconstrição e o efeito antinatriurético de hormônios pressóricos, especialmente do sistema renina-angiotensina. A PGE_2 e a PGI_2 apresentam atividade hipertensiva e a PGH_2 e a tromboxona-A, atividade hipotensiva. A PGE_2 é um potente vasodilatador; os prostanóides causam vasodilatação arteriolar e os leucotrienos, constrição. Nessas condições

ou em casos de insuficiência renal, pode ocorrer resistência ao efeito dos diuréticos, incluindo os de ação tubular, do que resulta hiponatremia e edema. A retenção hídrica pode causar hipertensão arterial e resultar em palpitações e agravamento ou geração de ICC. Hematúria, cistite, necrose tubular, acidose metabólica, aumento da concentração de Ca^{++} , K^+ e da creatinina plasmática e, menos freqüentemente, nefrite intersticial, síndrome nefrótica (indometacina, fenoprofeno) e insuficiência renal são as complicações renais e urinárias mais significativas relacionadas ao uso de AAINES; em parte, estas são relacionadas à inibição da COX-1.

A inibição da contração do miométrio durante a gestação depende do equilíbrio entre fatores inibitórios e excitatórios, incluindo a progesterona, a PGI_2 e o NO. Ocorre aumento da PG mediada pela COX-2 no fluido amniótico durante a gestação a termo, antes do início da contração miométrial. O ducto arterioso mantém-se permeável graças à ação da PG. Com o uso de inibidores de COX-2 pode haver prolongamento da gestação e fechamento do ducto precoce arterioso.

Prurido, urticária, hiperemia cutânea e reações cruzadas são as anormalidades dermatológicas mais comuns associadas ao uso das AAINES¹⁴¹. Febre (ibuprofeno), lúpus eritematoso (fenilbutazona, ibuprofeno), vasculites (fenilbutazona, indometacina, naproxeno) ou lesões oculares (ácido propiônico, ibuprofeno) são menos freqüentes. Podem causar síndrome de Steven Johnson, síndrome de Lyell e choque anafilático; a freqüência dessas ocorrências é semelhante à que ocorre com a penicilina. A aspirina associa-se ao

desenvolvimento da síndrome de Reye (icterícia, anormalidades neurológicas, edema cerebral), especialmente em crianças com gripe ou varicela^{141,163}.

A maioria dos AAINHs inibe temporariamente (24h) a agregação plaquetária⁷². As plaquetas contêm COX-1. A PG e a TX são ativadoras das plaquetas. A PGI_2 e o NO são produzidos no endotélio como resposta à ativação plaquetária. Os AAINES são inibidores da atividade de plaquetas e vasodilatadores. A PGI_2 previne a adesão plaquetária, mas não sua aderência ao endotélio. Os AAINES inibem a coagulação ao inibirem a produção de $TX-A_2$. Os efeitos dos AAINES nas plaquetas são temporários e dependem da sua concentração. A aspirina exerce efeito durante toda a vida das plaquetas e dos megacariócitos porque as acetila irreversivelmente, impedindo a síntese de novas enzimas. Não alteram o tempo de protrombina e de coagulação. Existem controvérsias a respeito da ocorrência de sangramentos perioperatórios em doentes tratados com AAINES. Deve-se aguardar, sempre que possível, uma semana de intervalo entre a interrupção do uso da aspirina e horas ou dias em relação aos outros AAINES para indicar operações com risco de hemorragia.

Os agentes não ácidos como o acetaminofeno e a dipirona não apresentam propriedades antiinflamatórias e não comprometem as funções renal e plaquetária e não acarretam toxicidade gastrointestinal. A dipirona é segura mesmo em elevada dosagem, o que a torna mais apropriada que o paracetamol em muitas ocasiões^{22,123}.

No quadro 4 são apresentados alguns efeitos colaterais dos AAINES.

Quadro 4 – Efeitos colaterais dos AAINES

Agente	Dispepsia	Sangramento	Hematopoiese	Nefrotoxicidade	Hepatotoxicidade	Alergia	Hipersensibilidade	Neurotoxicidade
Salicilatos								
Aspirina	+++	+++	Plaquetas	+	++	+++	+++	Zumbido
Diflunisal	+	0	Plaquetas	++	+++	+	-	0
Paraaminofenóis								
Acetaminofeno	0	0	Discreta	++	+++	0	0	
Indolacéticos								
Indometacina	+++	++	Plaquetas	++	++	+	++	Cefaléia, psicose
Sulindaco	++	+	plaquetas	+	+	++	+	Cefaléia, psicose
Zomepiraco	+	+	Discreta	+	+	++++	+++	Sonolência
Etodolaco	++	+	Plaquetas	+	+	+	+	Cefaléia
Pirazolonas								
Fenilbutazona	+++	+++	Anemia plástica	++	++	+	+++	Vertigem, insônia, turvação visual, euforia
Oxifenilbutazona	++	++	Depressão medular	++	++	+	+++	discreta
Fenamatos								
Ácido mefanâmico	+++	++	Anemia hemofílica	++	+	+	+	Cefaléia, tonturas
Derivados do ácido acético								
Tolmetina	+++	++	Plaquetas	+	+	+	+	Ansiedade, insônia, sonolência
Cetorolaco	+++	++	Plaquetas	++	+	+	+	Cefaléia, tonturas, ansiedade, sonolência, parestesias
Diclofenaco	++	++	Anemia Hemolítica	++	++	+	++	Sonolência, tonturas
Derivados do ácido propiônico								
Ibuprofeno	++	+	Plaquetas	+	+	+	+	Cefaléia, tonturas
Naproxeno	+++	++	Plaquetas	+	+	+	+	Cefaléia, sonolência, tonturas, fadiga
Fenoprofeno	+	+	Plaquetas	+	+	+	++	Zumbido, tonturas, fadiga
Cetoprofeno	+	+	Plaquetas	+	++	+	+	Cefaléia, tonturas, sonolência
Derivados de benzotiazina								
Piroxicam	++	+	Plaquetas	+	+	+	+	Insônia
Alcanonas								
Nabumetona	+	+		+	+	+	+	Tonturas, cefaléia

*0=sem efeito; +=efeito mínimo; ++=efeito moderado; +++=efeito intenso; ++++=efeito máximo.

Edição Especial

Cuidados e contra-indicações

Cuidados especiais devem ser adotados em hepatopatas, nefropatas, hipertensos arteriais, gestantes e em doentes com ICC ou com história de reação alérgica aos AAINES¹⁴¹. Em virtude da possibilidade de sangramento gastrointestinal, a prescrição requer cuidado em doentes com hipoprotrombinemia, plaquetopenia, disfunção hepática, avitaminose K, doença péptica prévia ou ativa (gastrite, úlcera péptica). Alimentos, leite e antiácidos parecem reduzir a expressão da doença péptica associada aos AAINES. Os antiácidos de contato comprometem a absorção dos AAINES e não evitam, apenas minimizam os efeitos deletérios no trato digestivo, que são, em parte, devidos à sua ação sistêmica. Os protetores da mucosa (sulcrafato), os bloqueadores dos receptores H₂ (ranitidina) e os inibidores da bomba de prótons, como o omeprazol (10-20mg/1-3x/dia), e os análogos das PGs da mucosa gástrica, como o misoprostol (100-200mg 4x/dia), exercem efeito protetor gastroduodenal satisfatório¹⁴¹. Recomenda-se o tratamento do *H. pylori* em casos de necessidade de tratamento prolongado. Diante do risco de doença péptica, o acetaminofeno, a dipirona e os coxibs são os AAINES recomendados. Os AAINES devem ser evitados durante o terceiro trimestre da gestação, pois podem causar fechamento precoce do ducto arterioso, hipertensão pulmonar neonatal, morte fetal e prolongamento da gestação. São contra-indicados em doentes com história de pólipos nasais, edema angioneurótico e broncospasma. Nos idosos, a metabolização e a excreção dos AAINES é alentecida, havendo a necessidade da prescrição de doses menores, de avaliações mais frequentes das funções renal e hepática e da preferência por fármacos com meias-vidas mais curtas¹⁴¹; em idosos e em doentes com comprometimento de funções renal e hepática, a dose deve ser reduzida a 1/3 ou à metade. Os sinais e sintomas de doenças infecciosas podem ser mascarados devido à ação antitérmica dos AAINES. Devido aos efeitos adversos, o uso da butazolidina não deve superar uma semana. Pesquisa de sangue oculto fecal (a cada 2 semanas) e monitorização hematológica, hepática e renal (dosagem da creatinina e de eletrólitos séricos, exame de urina) a cada 4 ou 8 semanas são recomendadas em doentes sob tratamento prolongado¹⁴¹.

Intoxicação

Em casos de intoxicação, os AAINES devem ser suspensos ou suas doses reduzidas. Deve-se também realizar reposição hídrica e eletrolítica, corrigir as anormalidades do equilíbrio ácido-básico, providenciar suporte ventilatório e cardiocirculatório, induzir vômitos com xarope de ipeca (30 ml ou 0,5 ml/kg), forçar ingestão de água (200 ml), realizar lavagem gástrica, administrar

carvão ativado (50-100g ou 0,5-1g/kg), induzir diurese alcalina forçada (NaHCO₃, furosemida) e realizar hemodiálise. A escolha do tratamento depende das circunstâncias^{89,141,163}.

Analgésicos opióides. Ligam-se a um ou mais receptores opióides ligados à proteína G (μ , δ , κ , Σ , σ , **or11**), nos tecidos (musculatura lisa), no sistema nervoso periférico (SNP) e em diversas áreas do SNC (corno posterior da substância cinzenta da medula espinal, substância cinzenta da formação reticular do tronco encefálico, núcleo caudado, amígdala) que modulam a atividade sensitiva, motora e psíquica^{89,163}. Os efeitos farmacológicos desses agentes dependem da natureza das características dos receptores onde se ligam^{53,85,88,113,147,218}. Modulam a liberação de dopamina nos núcleos da base¹⁶³, no tronco encefálico (ligam-se a receptores opióides da substância periequidural mesencefálica doses menores que as necessárias para o mesmo efeito na substância gelatinosa da medula espinal), ativam o sistema inibitório rostrocaudal, que modula a aferência nociceptiva na medula espinal, ligam-se a receptores opióides exercendo analgesia no corno posterior da medula espinal (CPME), no sistema límbico onde modificam as reações emocionais à dor, tornando-a mais tolerável¹²⁷, e no córtex cerebral, onde modificam os processamentos cognitivos associados à dor^{53,57,88}. O receptor OP₂ (κ_1) está envolvido na modulação da dor visceral ou química e na expressão da abstinência à morfina. O receptor OP₃ ou μ é subdividido em μ_1 , μ_2 e μ_3 . O receptor orfanina, nociceptina ou ORL1 está presente na medula espinal. Os receptores opióides localizam-se nas terminações das fibras C, especialmente na lâmina I do CPME; na substância gelatinosa há predominância de receptores μ , seguindo-se os receptores δ e κ . A estimulação dos receptores κ e δ resulta em hiperpolarização das terminações nervosas na medula espinal e em redução da liberação de neurotransmissores excitatórios (substância P e outros neuropeptídios), principalmente em decorrência da inibição dos canais de Ca⁺⁺ dependentes de voltagem; as membranas pós-sinápticas contêm receptores opióides ligados aos canais de K⁺; quando ativados, aumentam o fluxo de K⁺ para o espaço extracelular, estabilizando a membrana neuronal que se torna menos sensível à ação de neurotransmissores. A ação dos neurotransmissores opióides nos receptores ligados à proteína G inibitória resulta na formação de segundos mensageiros relacionados à adenilciclase^{179,217}. Os receptores opióides no SNP reduzem a liberação de neurotransmissores algogênicos (colecistocinina, substância P) nos tecidos e são silenciosos até que sejam ativados por substâncias inflamatórias. Os receptores opióides (μ , δ , κ) também são identificados na superfície das células imunes (linfócitos T e B, monócitos, macrófagos) que contêm RNA-mensageiro para pró-opiomelanocortina e pró-encefalina, fenômeno que sugere haver síntese de opióides por estas células.

Receptores μ_3 são seletivos para morfina nas células imunitárias. Os agonistas δ parecem atuar de maneira autócrina e parácrina. Os receptores κ estão presentes nas células dos tecidos e do SNC envolvidas nos mecanismos de defesa; os agonistas κ modulam tanto as reações imunitárias como celulares. Os opióides podem atuar como citocinas, regulando as funções de granulócitos, ou como mononucleares; a α -endorfina e as encefalinas atuam como hormônios endócrinos quando secretadas na circulação sistêmica. Podem, portanto, influenciar a atividade dos tecidos periféricos envolvidos na defesa e na imunidade. A morfina inibe a liberação de colecistocinina (CCK) e de outros neurotransmissores nos neurônios intrínsecos do CPME. Esta é a razão da aplicação de agentes opióides localmente nos tecidos, durante procedimentos operatórios¹⁹². Ocorre redução da eficácia dos opióides em algumas condições neuropáticas, paralelamente ao aumento da produção de CCK no SNP, devido à degeneração dos aferentes C, à depleção dos receptores opióides pré-sinápticos e à transmissão da dor por vias nervosas periféricas calibrosas. Há menor possibilidade de a morfina controlar a hiperatividade dos neurônios de segunda ordem após a ativação dos receptores NMDA pelos aminoácidos excitatórios envolvidos na sensibilização neuronal^{41,195}. A reação aos opióides parece ser resgatada quando se administram concomitantemente antagonistas de receptores CCK¹⁹⁷. A modulação do sistema dopaminérgico mesolímbico pelos receptores μ modifica o comportamento. A euforia parece ser atribuída aos receptores μ e, talvez, aos receptores δ . A disforia parece ser atribuída aos receptores Σ e κ ou a um desequilíbrio entre os receptores μ e κ . No hipotálamo, reduzem a reação à estimulação aferente sistêmica e aos estressores e reduzem a temperatura corpórea agudamente e a elevam cronicamente. Em doses terapêuticas, reduzem discretamente a atividade dos hormônios hipofisários; em doses elevadas, reduzem o hormônio luteinizante, folículo estimulante, ACTH e β -endorfina por mecanismos relacionados à redução da liberação de fatores

de liberação hormonal do hipotálamo. A tolerância aos exercícios também se modifica. A naloxona altera a liberação de muitos hormônios hipofisários e aumenta a liberação do hormônio luteinizante e folículo-estimulante e reduz a liberação de prolactina e de hormônio de crescimento. A concentração do hormônio antidiurético eleva-se com opióides e reduz-se com naloxona. A depressão respiratória é devida à ação dos opióides nos receptores μ , κ e Σ ; reduzem tanto a velocidade da ventilação como o volume corrente e, deste modo, a ventilação/minuto. O efeito mais importante é a redução na resposta dos centros respiratórios bulbares ao CO_2 (quadro 5)¹⁸.

A dor, em parte, contrapõem-se à depressão respiratória causada pelos opióides. Quando a dose é titulada gradualmente, a depressão respiratória não se manifesta. A depressão ocorre quando são realizados procedimentos analgésicos sendo mantida a dose original dos medicamentos ou em doentes que apresentam apnéia do sono, doença pulmonar obstrutiva crônica ou obesidade mórbida ou após cirurgias abdominais, condições em que a respiração pela musculatura intercostal pode ser necessária e torna-se comprometida pelos opióides. Os opióides também deprimem o centro da tosse no bulbo. Em doentes com asma, podem precipitar crises de broncospasma devidas, talvez, à liberação de histamina, à depressão respiratória e à redução da umidificação das secreções. Os opióides geram náuseas e vômitos por agirem diretamente na zona quimiorreceptora do bulbo. Podem causar hipertonia muscular. Em doses terapêuticas, não alteram a função do miocárdio em indivíduos sadios; em coronaropatas tratados com doses terapêuticas, reduzem o consumo de oxigênio, o trabalho cardíaco, a pressão do ventrículo esquerdo e a pressão diastólica.

Além da terapia da dor são indicados no tratamento da tosse, diarreia, choque séptico, isquemia encefálica e desconforto respiratório em doentes com doença respiratória obstrutiva crônica e em doentes com câncer avançado, condições em que doses menores do que as necessárias para o tratamento da dor são empregadas²²¹.

Quadro 5 - Natureza do receptor e efeitos relacionados com sua ativação¹⁶³

EFEITO/RECEPTOR	μ_1	μ_2 , OP3, MOR	δ_1 , δ_2 , OP1, DOR	κ_1 , OP2, KOR	κ_2	κ_3	Sigma ϵ
Analgesia	Supra-espinal	Espinal	Espinal modulação da analgesia m	Espinal		Supra-espinal	-
Depressão respiratória		++		+			Estimula respiração
Atividade muscular							Hipertonia
Pupila		Constricção		Miose			Dilatação
Motilidade gastrointestinal		↓		-			-
Espasmogênese da musculatura lisa		++		-			-
Diurese				++			
Efeito comportamental		Euforia ++ sedação		Disforia + sedação	Reduzido potencial de abuso		Disforia ++ efeito psicomimético
cardiocirculatório		++					Estimula efeito vasomotor
Dependência física		++		+			-
Purido		++					
Náuseas e vômitos		++					

Edição Especial

Os opióides podem ser classificados como opiáceos ou alcalóides do ópio (codeína, morfina), opióides semi-sintéticos (buprenorfina) ou sintéticos (metadona). Presentemente, são denominados genericamente como opióides, termo aplicado a compostos com ação semelhante à morfina. São classificados, segundo sua potência, como opióides indicados para o tratamento da dor discreta ou

moderada (opióides fracos) ou da dor moderada ou intensa (opióides fortes)^{233,234}. A relação entre potência dos opióides e o efeito não é absoluta, uma vez que há condições em que opióides fracos são mais apropriados e mais eficazes que os potentes.

No quadro 6 estão apresentados os opióides mais utilizados em nosso meio.

Quadro 6 – Principais agentes e características farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos opióides utilizados no Brasil¹⁵⁹

Nome farmacológico/ receptor	Nome comercial	Apresentação	Dose	Início (min)	Pico (min)	Duração (h)	Dose teto/dia	Meia-vida
Agonistas fracos								
Cloridrato de tramadol μ +; δ +; κ + Nadr; 5-HT	Sylador	cap. 50mg gotas 50;100mg amp. 50;100mg sup. 100mg	VO,IM,IV 50-100mg (0,75-5mg/kg), 4-6x Peridural 20-100mg/dia Espinal 10-40mg/dia		30-90	4-6	400mg	
	Tramal	cap. 50mg amp. 50mg; 100mg sup. 100mg gotas 0mg;100mg/ml						
	Tramal R	cap. 100mg						
	Dorless	cap. 50mg gts. 100mg/ml amp. 50mg/ml			30-90	4-6	400mg	
	Sensitram	comp. 100mg			30-90	4-6	400mg	
Fosfato de codeína μ +; δ +; κ +	Tramadol	amp. 100 e 50 mg comp. 50mg e gts			30-90	4-6	400mg	
	Codein	cap. 30mg; 60mg amp. 60mg	VO/IM 15-60 mg (0,5-1mg/kg), 6-8x	VO/IM15-30	30-60	3-6	240mg	3h
	Tylox (paracetamol 500mg)	cap. 7,5; 30mg						
Belacodid Setux	gotas 4mg/ml gotas/suspensão 2mg/ml							
	Napsilato de propoxifeno	Doloxene-A (ácido acetilsalicílico 325mg)	cap. 77mg (equivalente a 50mg de cloridrato)	VO 50-100mg, 4-6x	VO15-60	120-360	4-6	390mg
Agonistas potentes								
Sulfato de morfina μ +++; δ +; κ_1 ++; κ_3 +	Dimorf	cap. 10; 30mg	VO 10-60mg (0,3mg/kg), 6-8x Liberação controlada 30-100mg, 2x	VO15-60	30-90 VO 120	VO 2-7 VO 8-12 IM 3-5	Não há 2,6mg/kg/h	2-3,5h
	Sulfato de Morfina FURP	comp. 10mg; 30mg xarope (0,2%) solução (2%) amp. 5mg/10ml;2mg/2ml; 10mg/ 10ml						
Cloridrato de morfina μ +++; δ +; κ ++	Dimorf-LC MS - Long MST-Continuous	cap. 30; 60; 100mg cap. 10; 30; 60;100mg cap. 10; 30; 60;100mg						
	Dimorf	amp. 10mg/ml	IM/SC 2,5-20mg (0,05-2mg), 6-8x IV 2,5-15mg (0,05-0,2mg/kg) Intra-articular 0,5-1mg (diluir em lidocafina a 0,25%) Epidural bolo 2-5mg (40-100µg/kg) infusão 0,1-1mg/kg (2-20µg/kg)h 1-1mg (2-20µg/kg) mg (10-60µg /kg) 5-2mg (15- -20 min	IM 1-5 IV < 1 SC 15-30 Epidural/ Espinal 15-60	SC 20 M 30-60 IV 5-20 SC 50-90 Epidural/ Espinal 90	IV/SC 2-7 Epidural/ Espinal 6-24	Não há	

continuação

Nome farmacológico/ Receptor	Nome Comercial	Apresentação	Dose	Início (min)	Pico (min)	Duração (h)	Dose teto/dia	Meia-vida
Meperidina / petidina μ ++; δ +; κ +	Dolantina Demerol Dolosal Meperidina Dornot	amp. 50; 100mg	ACP-Epidural bolo 0,1mg (2 μ g/kg) Infusão 0,4mg/kg (8 μ g/kg), h lock out, 10min IM/SC 50-150 mg (0,75-3mg/kg) 6- 8x IV 25-100mg (0,5-2mg/kg), 6-8x Epidural bolo 50-100mg (1-2mg/kg) infusão 10-20mg (0,2- 0,4mg/kg)/h Espinal bolo 10-50mg 0,2-1mg (4- 20 μ g/kg) infusão 5-10mg (0,1- 0,2mg/kg)/h VO/IM/SC Inicial 2,5-10mg (0,05-0,1mg/kg), 3- 4x Manutenção 5-20mg (0,1-0,4mg /kg), 2-4x Abstinência 15-40mg/dia Epidural bolo 1-5mg (0,02-0,1mg/kg) ACP bolo 0,5-3mg (0,01- 0,06mg/kg) Infusão 0,5-10mg (0,015- 0,20mg/kg)/h lock out, 10-20 min	IM 1-5 IV < 1 Epidural/ Espinal 2-12	IM 30-60 IV 5-20 Epidural/ Espinal 30	IV/IM/ 2-4 Epidural/ Espinal 1-8	1g 0,5mg/kg/h	2-3h
Metadona μ +++ Inibidor NMDA	Metadon	cap. 5; 10mg amp. 10mg	VO/IM/SC Inicial 2,5-10mg (0,05-0,1mg/kg), 3- 4x Manutenção 5-20mg (0,1-0,4mg /kg), 2-4x Abstinência 15-40mg/dia Epidural bolo 1-5mg (0,02-0,1mg/kg) ACP bolo 0,5-3mg (0,01- 0,06mg/kg) Infusão 0,5-10mg (0,015- 0,20mg/kg)/h lock out, 10-20 min	VO 30-60 IV < 1 IM 1-5 Epidural 5-10	VO 30-120 IV 5-20 IM 30-60 Epidural 60-240	VO 4-12 IV/IM 4-8 Epidural 6-10	120mg	15-30h
Oxicodona HCl μ +++; δ + Oxicodona de liberação controlada	Oxycontin	cap. 10; 20; 40mg	VO 5mg, 4x VO 10-80mg, 2x	VO 37	60 60	4-6 12	> 700mg	2-3h -
Citrato de fentanila μ +++; δ +	Fentanil	frasco 78,5 μ g/ml (equivalente a 50 μ g/ml)	IV 0,1ml/kg 25-100 μ g (0,7-2 μ g/kg) Epidural bolo 50-100 μ g (1-2 μ g /kg) infusão 25-60 μ g (0,5-1 μ g / kg)/h Espinal 5-20 μ g (0,1-0,4 μ g/kg) ACP bolo 15-75 μ g (0,3-1,5 μ g/kg) infusão 15-100 μ g (0,3-1,5 μ g/kg)/h lock out 3-10 min inicial 25-100 μ g/h manutenção 25-100 μ g/h	IV < 0,5 IM < 8 Epidural/ Espinal 4-10 Espinal 4-10	IV 5-15 IM < 15 Epidural/ Espinal < 30	IV/IM 0,5 - 1 Epidural / Espinal 1-2	0,01mg/kg/h	7,7min
Cloridrato de alfentanila μ +++; δ +; κ +	Rapifen Alfenta	amp. 544 μ g/ml	IM/IV 250-500 μ g (5-10 μ g /kg) Epidural bolo 500-1000 μ g (10-20 μ g / kg) infusão 100-250 μ g (2- 5 μ g/kg)/h	IV 1-2 IM < 5 Epidural 5-15	IV 1-2 IM 15 Epidural 30	IV 0,15- 0,5 IM 10,15- 0,5 Epidural 4-8	1,4min	
Citrato de sufentanila μ +++; δ +; κ +	Sufenta	amp. 75 μ g/ml (1ml;2ml)	IV/IM 10-30 μ g (0,2-0,6 μ g/kg) Epidural bolo 10-50 μ g (1-5 μ g/kg) infusão 5-30 μ g (0,1- 0,3 μ g/kg)/h Espinal bolo 10-50 μ g (1-5 μ g/kg) infusão 5-30 μ g (0,1- 0,3 μ g/kg)/h lock out 3-10 min inicial 25-100 μ g/h manutenção 25-100 μ g/h	IV 1-3 Epidural/ Espinal 4-10	IV 3-5 Epidural/ Espinal < 30	IV 0,3-1 IM 2-4 Epidural/ Espinal 2-4	8 μ g/kg	0,4- 3,1min
Agonistas parciais								
Cloridrato de buprenorfina agonista parcial μ +++ antagonista κ ++	Temgesic	cap (sublingual) 0,2mg amp 0,3mg	SL 0,3-0,6mg (4- 6 μ g/kg) 3-4x IM 0,15-0,30mg	IV < 1 IM 15 Epidural 30	SL 120-360 IV 5-20 IM 30-60 Epidural 60	IV/IM/SL 6-8 Epidural/ Espinal 4-10	1,8mg	

Edição Especial

continuação

Nome farmacológico/ Receptor	Nome Comercial	Apresentação	Dose	Início (min)	Pico (min)	Duração (h)	Dose teto/dia	Meia-vida
Cloridrato de nalorfina antagonista μ +++ agonista parcial κ ++; κ_3 +++; δ ++ agonista σ +	Cloridrato de Nalorfina	amp. 5mg/ml	IM/IV 10-15mg 1-3x / 10-15min				45mg	
Agonistas-antagonistas								
Cloridrato de nalbufina agonista κ ++ antagonista μ +	Nubain	amp. 10mg/ml(1ml;2ml)	IV/IM/SC 5-10mg (0,1-0,3mg/kg), 6-8x Epidural 2-5mg (40-100 μ g/kg) Espinal 1mg (4-20 μ g/kg) ACP bolo 1-5mg (0,2-0,1mg/kg) infusão 5-15 μ g/kg (10-15 μ g/kg/h) lock out 5-15 min	IV 2-3 IM/SC < 15	IV 5-15 IM 30-60	IV/IM/SC 3-6 Epidural/ Espinal 6-24	120mg	5h
Antagonistas								
Naloxona κ antagonista μ +++; δ ++; κ_1 ++, κ_3 ++	Narcan	amp. 0,4 μ g/ml	Reversão dos efeitos adversos dos morfínicos IV/IM/SC 0,1-0,8mg (1-5 μ g/kg) IV infusão 50-250 μ g (1-5 μ g/kg)/h Depressão respiratória IV/IM/SC 0,1-2mg (10-100 μ g/kg) 2-3/2-3 min até 10mg ACP infusão 5-15 μ g/kg/h lock out 3-10 min choque séptico IV 30 μ g/kg infusão 30-200 μ g/kg/h	IV 1-2 IM/SC 2-5	IV/IM/SC 5-15	IV/IM/SC 1-4	20mg	
Naltrexona antagonista μ ++; δ +; κ_1 ++; κ_3 ++	Revia				IM 30-120	24		10h

ACP=analgesia controlada pelo paciente; amp. = ampolas; cap. = cápsulas; comp. = comprimidos; IM=intramuscular; IV=intravenoso; SC=subcutâneo; SL=sublingual; TD = transdérmico; VO=via oral.

Os opióides são mais eficazes no tratamento da dor prolongada, em peso e contínua que da dor aguda ou em cólica. Podem ser empregados por VO, VR, SL, IM, IV, SC, TD, epidural, intratecal, intra-articular e nos troncos nervosos²⁰⁵. A maioria, por via sistêmica, apresenta efeito de curta duração. Fármacos de ação longa (metadona) ou preparados de liberação prolongada (morfina, tramadol, oxicodona, fentanila) permitem analgesia durando até 72h¹⁴¹. A via epidural, subaracnóideia ou intraventricular proporciona analgesia mais prolongada que as sistêmicas¹⁰³. O tratamento deve ser iniciado com doses baixas, administradas a intervalos fixos e adaptadas a cada caso¹⁴⁷. Doses suplementares devem ser realizadas sempre que ocorrer dor, a despeito da medicação analgésica rotineira. A dose noturna deve ser duplicada para evitar-se o despertar devido à dor²⁶. Após a instituição do tratamento com fármacos de curta duração, a analgesia baseada deve ser mantida com preparados de liberação lenta ou de ação prolongada^{141,147}. A via TD permite administração contínua e prolongada com pequenas flutuações da concentração plasmática; não é, entretanto, indicada no tratamento da dor aguda¹⁴¹. A infusão contínua ou intermitente por via IV, é indicada em casos em que a VO não pode ser empregada devido à interrupção do trânsito gastrointestinal, malabsorção, emese, disfagia, utilização da via oral para administração de muitos fármacos ou quando a analgesia sistêmica deixar de ser satisfatória apesar dos doses

elevadas dos medicamentos ou quando houver necessidade de analgesia imediata. Nestas condições, 1/2 ou 2/3 da dose utilizada por VO deve ser dividida por 24 e a injeção intermitente realizada com seringas ou bombas (Quadros 7 e 8). A intervalos predeterminados, a dose deve ser reajustada para melhorar o grau de analgesia e reduzir os efeitos adversos. A via SC é uma opção que pode ser usufruída por doentes que necessitam de tratamento prolongado por via parenteral. A analgesia controlada pelo doente (ACP) por via IV ou peridural é opção reservada para casos em que a capacidade intelectual e de compreensão do doente sejam suficientes para permitir a auto-adaptação da administração com segurança. Para administração prolongada, por via parenteral, recomenda-se o implante de câmaras conectadas ao sistema venoso. Bombas de infusão portáteis permitem que a infusão parenteral seja realizada com mais conforto, segurança e de modo mais apropriado²⁰⁷. Quando o fármaco não é eficaz por via sistêmica ou instala-se tolerância, a via peridural, subaracnóideia ou intraventricular pode ser utilizada, visto proporcionarem analgesia com doses inferiores às sistêmicas, sem a indução de alterações sensitivas ou motoras induzidas pelos anestésicos locais administrados pelas mesmas vias^{85,103,113,147}. O tramadol, a morfina, a meperidina, a buprenorfina, a fentanila, a sufentanila, a alfentanila, a metadona e a nalbufina são opióides mais empregados por via parenteral^{141,159}. Associados aos anestésicos locais,

durante bloqueios do SNP, ocupam receptores de morfina nas terminações nervosas livres e potencializam a ação anestésica¹⁴¹.

Quadro 7 – Equivalência de doses para fármacos opióides segundo a via de administração¹⁵⁹

Agente	VO	IM
Morfina (sulfato)	30 (uso crônico) - 60 (uso agudo) liberação rápida ou lenta	10-15
Anfetanila	-	0,5-1
Buprenorfina	(SL) 0,2	0,3-0,6
Codeína (fosfato)	200	130
Fentanila (citrato)	-	0,1
Metadona	20	8-10
Meperidina (HCl)	200-300	75-100
Nalbufina (HCl)	-	10-20
Oxicodona (HCl)	30	-
Propoxifeno (HCl)	32-130	-
propoxifeno (napsilato)	332	-
sufentanila (HCl)	-	0,02
Tramadol	100	100

Equivalência de dose em relação a 10mg de morfina.

Quadro 8 – Equivalência de doses de fentanila TD e de morfina por via IM e VO

Morfina IM (mg/dia)	Morfina VO (mg/dia)	Fentanila transdérmica (µg/hora)
<23	<135	25
23-37	135-224	50
38-52	225-314	75
53-67	315-404	100
68-82	405-494	125
83-97	495-584	150
98-112	585-674	175
113-127	675-764	200
128-142	765-854	225
143-157	855-944	250
158-172	945-1034	275
173-187	1035-1124	300

A analgesia pode ser melhorada ou prolongada com a adição de α -2-agonistas adrenérgicos (clonidina) e com a associação com outros procedimentos analgésicos ou AAINES¹⁴¹.

Opióides fracos. O fosfato de codeína, o dextropropoxifeno e o tramadol são os fármacos deste grupo disponíveis no Brasil. Os opióides fracos apresentam teto de analgesia; doses mais elevadas resultam em efeitos adversos, especialmente representados por náuseas e vômitos. Devem, portanto, quando necessário, ser prescritos em associação com analgésicos não opióides.

O fosfato de codeína (metilmorfina) é apresentado para uso por VO, VR, IM ou SC. É um alcalóide do ópio que apresenta cerca de 1/10 da potência analgésica da morfina; a eficácia VO/parenteral é de aproximadamente 2/3. 5-15

A biodisponibilidade VO é de 40% (12% - 84%)¹⁶⁰. Sua ação depende da conversão em morfina. Aproximadamente 2% a 10% da codeína administrada é desmetilada para formar morfina. A codeína por si mesma, aparentemente, não apresenta atividade analgésica em animais em que desmetilação é bloqueada ou em seres humanos com pouca capacidade de metabolizá-la por deficiência de CYP2-D6 e CYP3A3/4⁴⁶. Aparentemente 10% dos caucasianos não metabolizam a codeína e, portanto, não são beneficiados com essa droga. Seu principal metabólito, a codeína-6-glucoronida, também apresenta fraca ligação com os receptores μ . Norcodeína, morfina-3-glucoronida e morfina-6-glucoronida são também outros de seus metabólitos. Seus efeitos terapêuticos adversos são reduzidos com inibidores enzimáticos, como quinidina, cimetidina, fenotiazinas, haloperidol, ritonazil e alguns inibidores seletivos de recaptção de serotonina e aumentados com o tabagismo, provavelmente em decorrência de indução enzimática. Apresenta intenso efeito béquico e obstipante e moderado efeito emetizante, que podem limitar seu emprego¹⁴¹.

O propoxifeno é apresentado para uso por VO. É um derivado sintético da metadona que exerce atividade analgésica graças a seu isômero dextrógero (dextropropoxifeno). Apresenta afinidade pelo receptor μ , semelhantemente ao que ocorre com a codeína, e exerce atividade inibitória no receptor NMDA. Sofre grande transformação durante a primeira passagem pelo fígado. A disponibilidade sistêmica aumenta com o aumento das doses. Seu principal metabólico, o norpropoxifeno, é também analgésico, mas cruza a barreira hematoencefálica menos intensamente. Tanto o dextropropoxifeno como o norpropoxifeno apresentam concentrações plasmáticas estáveis 5 a 7 vezes maiores após a primeira dose. O uso prolongado deve ser evitado em idosos. Causa menos náuseas, vômitos, sonolência e xerostomia que baixas doses de morfina, especialmente durante o início do tratamento¹²⁵. Não é béquico, apresenta potência analgésica e adversidades menos intensas que a codeína, porém a duração do seu efeito é mais prolongada. É útil no controle da síndrome de abstinência em narcodependentes; apresenta baixo poder indutor de dependência. Seu metabólito ativo (norpropoxifeno) exerce efeito anestésico local e alentece a condução cardíaca (prolonga o PRI e o QRS). A biodisponibilidade por VO é de 40%. O tabagismo altera a sua eficácia. Interage, aumentando o nível sérico e a toxicidade da carbamazepina. Associado ao acetaminofeno, acentua o efeito hipotrombinêmico dos dicumarínicos¹⁶³. Causa menos obstipação e depressão respiratória que doses equianalgésicas de morfina. A probabilidade de causar dependência é bastante pequena. Apresenta, por via parenteral, 1/10 e, por VO, 1/54 da potência da morfina.

Edição Especial

O tramadol é indicado para uso por VO, VR, IM, IV, SC, peridural, intratecal e intraventricular¹⁵⁹. É convertido no fígado em O-desmetil-tramadol, que é 2 a 4 vezes mais potente que o tramadol. Biotransformações ulteriores resultam em metabólitos inativos excretados pelos rins. O mecanismo de ação do tramadol é complexo. Atua nos receptores opióides, sendo a forma dextrógira cerca de 20 vezes mais específica para os receptores μ . Aumenta a liberação de serotonina (5HT) e inibe a recaptura de noradrenalina (Nadr) e de 5HT e a sensibilização dos receptores NMDA no SNC. É bem tolerado. A biodisponibilidade por VO é de 70%. É espasmogênico na musculatura lisa, mas causa menos náuseas que a codeína; o efeito obstipante é desprezível. Como efeitos adversos citam-se xerostomia, irritabilidade, cefaléia, náuseas, vômitos, diaforese e tonturas; em doses tóxicas, é convulsivante. É parcialmente antagonizado pela naloxona¹⁴¹. Não deve ser associado a inibidores de monoaminooxidase (IMAOs). Sua meia-vida reduz-se de 33% a 50% quando combinado à carbamazepina e eleva-se de 20% a 25% quando associado à cimetidina. A dose deve ser reduzida em hepatopatas, nefropatas e em idosos com mais de 75 anos.

Opióides potentes. Dentre os agonistas puros incluem-se a morfina, a metadona, a oxiconona, a fentanila, a sufentanila e a alfentanila, entre os agonistas parciais, a buprenorfina e, entre os agonistas-antagonistas, a nalbufina⁹⁰. Alguns (metadona) apresentam longa duração de efeito (12 ou 57 horas), mas a maioria (morfina, meperidina), curta duração de efeito (3 a 4 horas)^{53,89,90,154,156,163}. São indicados em doentes em que a dor não melhora com o uso de analgésicos não opióides ou com opióides fracos. A morfina é o agente opióide de escolha. Os demais são usados quando ela não é disponível ou causa efeitos colaterais intoleráveis. As diferenças entre os opióides potentes são fundamentadas na afinidade pelos receptores, lipossolubilidade e nas meias-vidas plasmáticas. A maioria apresenta início de ação em cerca de 20 a 30 minutos após administração por VO. Quando há necessidade de analgesia imediata, a via IV é a preferível; pode-se eventualmente utilizar a via IM quando há dificuldade de acesso venoso.

Agonistas puros

A morfina é um dos principais constituintes ativos do ópio. É absorvida por todas as vias de administração. O sulfato e o cloridrato de morfina são apresentados como suspensões, supositórios, comprimidos ou como ampolas para uso VO, VR, IM, SC, IV, perineural, intracavitária, intra-articular, epidural, intratecal ou intraventricular^{141,159}. Por VO, é absorvida no intestino delgado. A biodisponibilidade por VO é baixa (aproximadamente 25%) devido à intensa

biotransformação decorrente do efeito da primeira passagem pelo fígado. Não apresenta dose teto; o limite de dose é aquele que proporciona alívio da dor ou que resulta em efeitos colaterais incontroláveis ou intoleráveis. Quando administrada regularmente, a potência por VO em relação à SC, IM ou IV torna-se 1 para 2 ou 1 para 3. No fígado, onde ocorre seu metabolismo principal, a morfina sofre conjugação com o ácido glucurônico formando um metabólito ativo, a morfina-6-glucuronida mais potente que a própria morfina. Esta se liga aos receptores de morfina e contribui substancialmente para seu efeito analgésico e para a ocorrência de náuseas, vômitos e depressão respiratória²¹⁴. Gera também um metabólito inativo, a morfina-3-glucuronida, que não se liga a receptores. Ambos esses metabólitos apresentam-se como forma lipofílica e hidrofílica. O contingente lipofílico justifica a facilidade com que penetram no SNC. Estes se acumulam especialmente em doentes com insuficiência renal¹⁶³. A glucuronização raramente é comprometida em doentes com insuficiência hepática. A morfina é bem tolerada em doentes com hepatopatias; nessas eventualidades a meia-vida pode aumentar e a dose da morfina necessária deve ser espaçada para 3 a 4 vezes ao dia¹²⁰. A morfina também é metabolizada em outros órgãos, especialmente no SNC¹²⁰. A eficácia da morfina é maior que a da nalbufina e meperidina no tratamento da dor associada à movimentação e à respiração profunda. A alfentanila potencializa o efeito analgésico da morfina^{57,93,141}. A dose inicial deve ser calculada para proporcionar alívio mais satisfatório que a medicação previamente utilizada. Quando são empregados opióides fracos, 10mg de morfina VO, 4/4h, ou 30mg de morfina de ação prolongada, 12/12h, são as opções apropriadas. Quando o doente faz uso de opióides potentes, doses maiores podem ser necessárias. Em idosos, deve-se iniciar o tratamento com doses menores (5mg, 4/4h) para prevenir sonolência, confusão mental e instabilidade pressórica. Doses adicionais devem ser administradas em casos de recorrência da dor. O aumento da dose deve ser realizado a cada 1 a 2 dias, quando necessário. A dose noturna deve ser dobrada para que o doente não desperte com dor. Em doses elevadas (2 a 3mg/kg), pode induzir intensa analgesia e comprometer reações neurovegetativas aos estímulos intensos. A dose limite é aquela que proporciona alívio da dor sem ocorrência de efeitos adversos intoleráveis. Quando a dose de morfina de ação curta mantém-se estável, a de ação prolongada deve ser instituída e administrada de 12/12h. A morfina de ação prolongada pode não ser apropriada em doentes que apresentam vômitos, diarreia ou ileostomia. Cuidados especiais devem ser adotados no tratamento de doentes com comprometimento ventilatório, asma, aumento da pressão intracraniana, insuficiência hepática ou insuficiência renal. Em doentes com comprometimento da função renal, a morfina apresenta efeito mais intenso e duração de ação mais prolongada

porque há acúmulo de metabólitos ativos, especialmente da morfina-6-glucuronida²²². Alodínea e hiperalgesia podem ocorrer quando a morfina, a morfina-3-glucuronida, a morfina-6-glucuronida ou a normorfina são administradas nos ventrículos encefálicos de animais; a morfina-3-glucuronida é centenas de vezes mais potente que a morfina em relação a esses efeitos. A metadona, a fentanila, a alfentanila e a sulfentanila não acarretam hiperextabilidade mesmo em doses elevadas⁶⁰. Como a naloxona exagera essas anormalidades é provável que sistemas de receptores não opióides devam estar primariamente relacionados à hiperextabilidade¹⁹⁰; como a estriquinina, antagonista de glicina, que media a inibição pós-sináptica nos neurônios do CPME, produz efeito semelhante, é possível que a morfina e os seus metabólitos atuem inibindo a ação da glicina. É possível também que o bissulfito de Na⁺, preservativo utilizado nas ampolas de morfina, possa ser responsável em parte por esses efeitos²²².

A meperina (petidina) é um opióide sintético que apresenta 1/8 da potência da morfina. É indicada em casos em que o efeito muscarínico da morfina é indesejável, especialmente no tratamento da dor aguda. Apresenta propriedades anestésicas locais, depressora do miocárdio, discreto efeito vagolítico e espasmogênico¹⁴¹. Proporciona efeito antimuscarínico, não causa constrição pupilar, não apresenta efeito béquico, é menos obstipante e causa menos espasmo da musculatura lisa (trato biliar, esfíncter de Oddi) e prurido e mais vômitos e hipotensão arterial que a morfina. Aumenta a frequência cardíaca. A VO apresenta cerca de 1/3 da potência da via SC ou IM. O pico de concentração plasmática ocorre 1 ou 2 horas após o uso por VO, mas a absorção é bastante irregular em relação à morfina. A meia-vida da meperidina é de 3 a 4h, mas sua eficácia tem duração mais curta que a morfina; dura 2 a 4h. Muito pouco de meperidina é excretada sem alteração; meperidina é hidrolizada a ácido peptidínico que é parcialmente conjugado ou n-desmetilado a normeperidina que pode ser hidrolisada a ácido norpeptidínico e conjugado. Cerca de 1/3 da petidina é identificada na urina como derivado n-desmetilado. A excreção é maior quando a urina é ácida. A administração prolongada resulta no acúmulo de normeperidina que estimula o SNC gerando tremores, mioclonias, agitação, convulsões e prurido, principalmente quando há insuficiência renal^{90,147}. O fenobarbital e a clorpromazina aumentam a produção de normeperidina¹⁹⁶. Diferindo do que ocorre com morfina ou outros opióides potentes, interage com os IMAOs, causando síndrome serotoninérgica que se traduz por aumento na concentração de 5-HT no encéfalo, condição que pode ser fatal.

A metadona é agonista μ e bloqueador dos canais de NMDA e da recaptção de 5-HT bastante aplicado nos programas de reabilitação ou em doentes que necessitam de tratamento prolongado com opióides. É eficaz na dor

neuropática devido à ação nos receptores NMDA. Não é recomendada para analgesia obstétrica, devido a seu longo período de ação (risco de depressão respiratória neonatal). É utilizada na desintoxicação ou manutenção temporária da analgesia quando se objetiva a supressão de outros agentes opióides. Sua forma levógera é responsável por quase todos seus efeitos analgésicos. Sua forma dextrógera apresenta efeito béquico. Causa menos dependência, menos euforia e sedação que a maioria dos outros opióides. Doentes que apresentam muitos efeitos adversos com morfina (sonolência, delírio, náuseas, vômitos) frequentemente apresentam boa reação à metadona em baixas doses. É um agente básico e lipofílico absorvido por qualquer via de administração. É rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal; sua potência por VO é aproximadamente metade da de via IM. Por via IM é pouco mais potente que a morfina. Após dose única, o início de analgesia é similar por ambas as vias. A via SC deve ser evitada devido à toxicidade cutânea. O uso repetido torna-a 3 vezes mais potente que a morfina e, a duração da analgesia, 1,5 a 2 vezes maior^{90,141}. A analgesia dura de 6 a 12 horas e, às vezes, mais. Liga-se à albumina e a outras proteínas plasmáticas e tissulares (60% a 90%), o que explica seus efeitos cumulativos e a prolongada meia-vida plasmática (12 a 18 horas após administração isolada por VO). O nível plasmático estabiliza-se em 2 a 3 semanas. A biotransformação ocorre no fígado e gera metabólitos inativos. Metade da excreção é urinária e metade fecal e biliar, mas pode ser encontrada no suor e na saliva; cerca da metade é excretada integralmente pelos rins. O comprometimento renal ou hepático não altera o clareamento da metadona⁹⁸. É indicada em doentes com insuficiência renal (6 a 10 mg) que apresentam sonolência ou delírio com a morfina devido à ação da morfina-6-glucuronida. Em programas de substituição, a dose prescrita deve corresponder a 1/10 da dose da morfina por VO quando esta se situa em 300mg ou de 30mg quando for superior a 300mg. A dose proposta deve ser administrada “se necessário”, mas não mais frequentemente que a cada 3 horas; após o 6º dia, deve-se avaliar a dose utilizada nos 2 dias precedentes e administrá-la de 12/12 horas. Se as doses de resgate forem ainda necessárias com muita frequência, as doses de metadona devem ser elevadas de 1/3 a 1/2 e reajustadas, em função das necessidades. A desintoxicação em dependentes de narcóticos é iniciada com a dose de 15 a 40 mg/dia, devendo ser diminuída gradualmente, a cada 1 ou 2 dias, até ser suspensa. A síndrome de abstinência à metadona é qualitativamente similar à da morfina, porém de instalação mais tardia (24 a 48 horas após a última dose), o curso é mais prolongado e os sintomas, menos graves^{90,141,163}.

Oxicodona é um agonista κ e μ com propriedades semelhantes, mas com menos efeitos colaterais que a

Edição Especial

morfina, especialmente as náuseas. O efeito analgésico é devido à própria substância e não à oximorfona, seu metabólito. A concentração plasmática eleva-se em cerca de 50% em doentes com insuficiência renal, o que pode resultar maior sedação. Parenteralmente, apresenta 3/4 de potência da morfina. É 10 vezes mais potente que a codeína. Entretanto, a biodisponibilidade por VO é de 2/3, sendo mais estável que a da morfina. Isso significa que, por VO, a oxicodona é cerca de 1/5 a 2 vezes mais potente que a morfina⁹⁴. É metabolizada por desmetilação e conjugação, catalisadas pelo CYP2D6. A apresentação como liberação rápida e prolongada torna-a apropriada para o tratamento da dor aguda e crônica.

O citrato de fentanila é um potente agonista μ , geralmente utilizado durante procedimentos anestésicos. É 75 a 125 vezes mais potente que a morfina, apresenta rápido início de ação e duração de efeito curta. É empregado para analgesia prolongada em regime ambulatorial ou hospitalar, via bombas de infusão ou cateteres peridurais, ou como adesivos para administração TD^{44,141,147,207}. A elevada lipossolubilidade possibilita analgesia segmentar satisfatória devido ao fato de ligar-se aos lipídios do compartimento epidural. A fentanila TD proporciona analgesia durando até 72 horas; o equilíbrio plasmático é observado 36 a 48 horas após a aplicação do adesivo. O tempo necessário para atingir o efeito analgésico varia de 3 a 23 horas. Após a remoção de adesivo, a meia-vida de eliminação plasmática é de cerca de 24 horas. O adesivo deve ser aplicado no tegumento não inflamado, não irradiado, seco e glabro do membro superior ou do tronco que não tenha sido submetido à tricotomia. Em alguns doentes convém aplicar adesivos para manter o aplicador adequadamente aderido ao tegumento. O próximo adesivo deve ser aplicado em regiões não submetidas a tratamento durante os 3 a 6 dias precedentes. Quando há febre, ocorre aumento da absorção de fentanila. O calor com finalidade terapêutica ou não pode acelerar a absorção. Quando a analgesia não é observada após 48 horas, a dose deve ser elevada; os próximos adesivos devem conter dose adicional de 25 μ g/h. Existem alguns doentes que necessitam ter o adesivo trocado a cada 2 dias. O cálculo da conversão para morfina é de 100 ou 150 para 1⁴³. Doentes que fazem uso de codeína ou dextropropoxifeno em doses iguais ou superiores a 240mg devem iniciar o tratamento com a dose de 25 μ g/h. Doentes que fazem uso de morfina devem ter a dose de 24 horas dividida por 3 e usar o adesivo na dose mais próxima (em μ g/h) ao valor obtido. Quando se faz a conversão da morfina para a fentanila TD, pode ocorrer síndrome de abstinência que deve ser tratada com a administração de doses de resgate de morfina durante alguns dias. A dose de morfina previamente utilizada deve ser mantida, pelo menos durante as primeiras doses, e a dose de resgate, em mg, deve ser de aproximadamente meta-

de da do adesivo em μ g. A via TD é indicada no tratamento da dor crônica, mas não da dor aguda^{141,147}, quando há impossibilidade da via enteral ou ocorrência de efeitos adversos incontrolláveis (obstipação, náuseas, vômitos, adesão insatisfatória com a VO) com os opioides convencionais; não é indicada em doentes que necessitam de titulação rápida da medicação devido à ocorrência de dor não controlada. A adoção da via TD deve ser precedida da administração de morfina por VO ou parenteral a fim de se aferir a eficácia e a tolerância aos opióides e de se determinar a dose apropriada. Causa bradicardia, mas não prurido, e é menos obstipante que a morfina. A administração TD pode prolongar os efeitos indesejáveis durante até 18 horas, sendo a depressão respiratória mais prolongada que a analgesia¹⁴¹.

O cloridrato de alfentanila é menos potente que a fentanila, apresenta início de ação rápido, duração de efeito curta e metade da meia-vida da fentanila. É utilizado por via intratecal ou epidural no tratamento prolongado da dor em doentes com câncer e insuficiência renal que se tornam agitados com outros agentes. Acumula-se no sangue. Sua meia-vida é intermediária entre a da sufentanila e da fentanila; a meia-vida prolonga-se à medida que a concentração plasmática eleva-se. A eritromicina reduz o seu clareamento. Causa menos sedação que a meperidina e a fentanila. Não causa prurido^{5,141}.

O citrato do sufentanila é 700 vezes mais potente que a morfina; 5 a 7 vezes mais potente que a fentanila por via parenteral; 2 a 5 vezes mais potente que a morfina por via epidural ou intratecal. Por via epidural ou intratecal, proporciona analgesia segmentar¹⁴¹. Pode produzir bradicardia via estimulação do núcleo vagal no bulbo. Não causa prurido.

Agonistas parciais

A buprenorfina é um agonista parcial μ , agonista δ e antagonista κ , 30 vezes mais potente que a morfina por via IM¹⁴¹. Pode ser administrada por via SL, VO, IV, IM, SC ou espinal. A dissociação lenta dos receptores μ é responsável pela analgesia prolongada, pela dificuldade da reversão dos seus efeitos pelos antagonistas opióides μ e δ , e pela possibilidade de induzir dependência física. A via SL deve ser a preferencial, pois a biodisponibilidade por VO é baixa. A via SL possibilita maior eficácia do fármaco porque evita o efeito da primeira passagem pelo fígado^{84,147,163}. Deve ser inicialmente prescrita de 4/4h a 6/6h e, a seguir, de 6/6h e, posteriormente, de 12/12h e mesmo de 24/24h com o passar dos dias. Apresenta dose teto (3 a 5mg) equivalente a 180 a 200mg de morfina por VO a cada 24h. É indicada no tratamento da dor causada por câncer e em condições não

oncológicas, incluindo a lombalgia¹⁰⁹. Inibidores de proteases (ritoanavir, indinavir, saquinavir) e metadona podem acarretar acúmulo de buprenorfina que é n-desalquilada pela CYB3A3/4. Em doses baixas, a buprenorfina e a morfina são aditivos em seus efeitos, mas, em doses elevadas, pode ocorrer antagonismo. O uso concomitante de fentanila produz analgesia satisfatória e prolongada com pouca possibilidade de depressão respiratória. A naloxona, em doses convencionais, não induz abstinência quando administrada a doentes sob tratamento prolongado com a buprenorfina. Causa mais sedação e menos euforia, náuseas e vômitos, e menos alentecimento do trânsito intestinal que a morfina. Não aumenta a pressão na árvore biliar e nos ductos pancreáticos¹⁴¹. Pode causar náuseas, vômitos, obstipação, diaforese e depressão respiratória. Os vômitos são mais comuns após a administração por via SL que por via IM. Pode induzir síndrome de abstinência quando administrada a doentes sob uso prolongado de morfina¹⁴¹. Pode alterar discretamente a frequência cardíaca, a pressão arterial, o volume circulatório e o débito cardíaco. A depressão respiratória causada pela buprenorfina não é revertida pela naloxona, mas sim pelo doxapram¹⁴¹. Em caso de síndrome de abstinência à buprenorfina, deve-se administrar agonistas opióides e benzodiazepínicos.

Agonistas-antagonistas

A nalorfina, em baixas concentrações, antagoniza a maioria dos efeitos da morfina e, em concentrações elevadas, apresenta efeito analgésico que mimetiza o da

morfina, porque o antagonismo nos receptores μ é acoplado à ação agonista parcial nos receptores δ e κ . O aumento da dose resulta em redução dos efeitos antinociceptivos. Parece proporcionar menor tolerância aos efeitos antinociceptivos dos outros opióides. Não exerce efeito antagonístico em relação aos agonistas parciais^{90,141}. Náuseas e sedação são as razões mais freqüentes da interrupção do tratamento. A abstinência resultante de seu uso é menos intensa que com a morfina e pode ser retardada de 2 dias a 2 semanas e persistir durante 7 dias. A ação no receptor κ é a causa da disforia, sedação e diurese que a torna inadequada para analgesia. Aumenta a frequência cardíaca e pode causar dependência física e precipitar síndrome de abstinência em dependentes de morfina e de heroína.

A nalbufina é um fármaco sintético comercializado para o uso parenteral. Apresenta potência analgésica semelhante à da morfina e 1/4 da potência antagonista da nalorfina. Não é indicada no tratamento da dor intensa. Reverte a depressão respiratória e o prurido causado pelos agonistas morfínicos, mantendo analgesia satisfatória. É aditiva à morfina em doentes não dependentes; quando há tolerância à morfina, reduz a analgesia^{90,141,147}. É metabolizada no fígado. Deprime pouco a respiração, causa menos dependência física e maior efeito psicomimético que a morfina¹⁰⁵. A depressão respiratória, a obstipação, as náuseas, os vômitos e a dependência decorrentes de seu uso são mediados pelos receptores μ .

No quadro 9 são apresentados os principais efeitos dos agentes opióides empregados com finalidade analgésica.

Quadro 9 – Principais efeitos dos medicamentos opióides¹²⁷

Agentes	Analgesia	Humor	Sedação	Emese	Tosse	Depressão respiratória	FC	PA	Peristalse	Vias biliares	Constricção brônquica	Tono ureteral	Tono vesical	Liberação de histamina
Agonistas														
Morfina	++++	+ = -	+++	+++	---	+++	= -	= -	---	++	+++	++	+++	++++
Codeína	++	= +	+	+	---	+	?	---	-	+	?	?	?	++++
Oxicodona	+++	+ = -	+++	+++	---	+++	= -	= -	---	++	+++	++	+++	++++
Meperidina	+++	++	++	++	---	++++	= +	---	---	+++	?	+	+	0
Fentanila	++++	++	++++	---	---	+++	---	---	++++	?	=	0	0	0
Agonistas – antagonistas ou agonistas parciais														
Buprenorfina	+++	+ -	+++	+++	---	+++	= -	---	++	?	?	?	?	0
Nalbufina	++	---	++++	---	?	++	= -	+ -	-	?	?	?	?	?

Antagonistas

A naloxona é um potente antagonista competitivo opióide puro, com insignificante atividade agonista, que apresenta grande afinidade pelo receptor de m em baixas concentrações (abaixo de 15 nM) e que, em elevadas concentrações, antagoniza os receptores ϵ e κ e reverte o efeito dos opióides analgésicos. Antagonismo parcial pode

ser observado quando as doses são muito pequenas. A relação de potência VO-parenteral é de 1/50, porque é quase completa e rapidamente metabolizada primariamente a glucoronida no fígado e excretada pelos rins antes de atingir a circulação sistêmica. Reverte a analgesia, o espasmo das vias biliares, o prurido, a depressão respiratória, a obstipação (por VO), a sedação, a hipotensão arterial e a vasodilatação causada pelos agonistas opióides e os efeitos

Edição Especial

psicomiméticos e disfóricos dos agonistas-antagonistas (nalbufina)^{90,141,163}. Não reverte a depressão respiratória causada pela buprenorfina. Atua também como adjuvante no tratamento da superdosagem da captopril e da clonidina e no tratamento da dor central decorrente de acidente vascular encefálico. É eficaz no tratamento do acidente vascular encefálico e dos traumatismos espinhais e encefálicos, do choque séptico (causado pela liberação de encefalinas endógenas que exercem potente efeito vasodilatador) e constitui instrumento para o diagnóstico de dependência física. Como a sua meia-vida é curta (30 a 45 min), doses repetidas são necessárias frequentemente. Deve ser administrada na dose de 1 a 5 mcg/kg, IV, ou continuamente, na dose de 5mcg/kg/h, IV, para controlar a depressão respiratória. Quando do uso da morfina por via intraespinhal, a naloxona (400 mcg) reverte a depressão respiratória, o prurido, a retenção urinária, as náuseas e os vômitos, sem reverter a analgesia. A injeção rápida pode causar náuseas e vômitos que são prevenidos quando a dose é administrada em 2 a 3 min. Durante seu uso, a monitorização da pressão arterial é recomendada, pois taquicardia, hipertensão arterial, edema pulmonar e/ou arritmia cardíaca devida à fibrilação ventricular podem ocorrer (aumento da atividade do sistema nervoso neurovegetativo simpático). A reversão dos efeitos colaterais pode induzir recorrência da dor e aparecimento de sintomas de abstinência em doentes com dependência física¹⁶³. Pode precipitar convulsões, especialmente durante o tratamento com meperidina. Não induz depressão respiratória, constrição pupilar ou efeito psicomimético e não exerce atividade farmacológica na ausência de opióides.

A nalrexona apresenta efeito agonista opióide muito discreto. É duas vezes mais potente que a naloxona em indivíduos dependentes de morfina; a duração de sua ação é de aproximadamente 24 horas. Aumenta a letargia e a sonolência em doentes tratados com fenotiazinas. Seu uso em gestantes deve ser cauteloso, pois exerce efeito embriocida em animais. Durante o seu uso, a pressão arterial necessita ser monitorizada. A dose deve ser reduzida em idosos, hipovolêmicos, bem como em doentes com infarto agudo do miocárdio, angina instável, hipertensão intracraniana ou que estejam usando outros sedativos ou narcóticos^{90,141}. Reversão da analgesia e aumento da atividade do sistema nervoso simpático na dependência da dose e da velocidade da injeção (taquicardia, hiper ou hipotensão arterial, edema pulmonar, arritmias cardíacas), náuseas, vômitos, diaforese e síndrome de abstinência (em doentes sob tratamento com opióides)^{90,141,163} são adversidades do seu uso.

Recomendações

A codeína, o tramadol de liberação prolongada, a morfina de liberação controlada, a metadona, a oxicodona

de liberação controlada e a fentanila TD são apropriados para o tratamento prolongado da dor decorrente ou não do câncer. Em casos de seu uso em condições de dor não relacionada ao câncer, o acompanhamento intensivo dos doentes e o cumprimento das normas convencionais de prescrição dos opióides são recomendados¹¹⁶.

Os fármacos opióides são metabolizados no fígado e excretados pelo rim e fígado. Devem ser usados com cautela e a dose inicial deve ser reduzida em idosos, debilitados, hepatopatas, nefropatas, em doentes com afecções tireoidianas, suprar-renais, abdominais agudas, hipertrofia prostática, estenose uretral, hipertensão intracraniana e arritmias cardíacas¹⁶³. Cuidado especial é necessário quando administrados a doentes com crises agudas de asma, doença pulmonar obstrutiva, diminuição da reserva respiratória, hipóxia, hipercapnia, tratamento concomitante com sedativos, narcóticos ou condições que predisponham à depressão respiratória. A hipotensão (redução da resistência vascular periférica) limita o seu uso em doentes hipovolêmicos ou com tendência à hipotensão arterial ou com hipotensão decorrente do uso de fenotiazinas ou anestésicos¹⁴¹. O comprometimento das funções mentais pode interferir no desempenho durante a execução de tarefas que exijam atenção. Cruzam a placenta e são excretados no leite, podendo causar dependência física na criança que está sendo gerada ou amamentada. Doentes com insuficiência renal ou hepática ou que recebem doses elevadas de opióides podem apresentar convulsões e mioclonias⁹⁰.

Potencializam os efeitos depressores no SNC e nos aparelhos cardiocirculatório e respiratório dos sedativos, álcool, anestésicos voláteis, neurolépticos, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos, barbitúricos, benzodiazepínicos, IMAOs, clonidina e similares, em particular nos doentes idosos¹⁴¹. Os níveis plasmáticos e os efeitos farmacológicos dos opióides são aumentados com antidepressivos, fluoxetina e cimetidina (inibidores do citocromo P-450) e diminuídos com a fenitoína e a rifampicina (indutores do citocromo P-450). O clareamento é acelerado por alcalinizantes urinários, havendo risco de síndrome de abstinência¹⁴¹. Podem ocorrer, muitas vezes, reações fatais (hipertemia, hipertensão, convulsões) quando a meperidina é associada aos IMAOs ou isoniazida, ou quando estes tenham sido usados até 2 semanas antes do tratamento^{90,141,163}. A associação de opióides com adrenalina no compartimento intratecal ou peridural pode resultar em aumento dos efeitos colaterais (náuseas). A meperidina não deve ser combinada na via de infusão com aminofilina, diazepam, furosemida, heparina, hidrocortisona, sulfato de magnésio, prednisona, fenitoína e/ou bicarbonato de sódio, devido ao risco de interação farmacêutica. São desaconselhadas associações de

agonistas com agonistas-antagonistas (nalbufina) e agonistas parciais (buprenorfina) devido ao desencadeamento de sintomas de abstinência e de reversão parcial da analgesia. Quando se optar por tal prescrição, estes últimos devem inaugurar o esquema medicamentoso e não serem sequenciais aos analgésicos agonistas^{56,147}.

Efeitos colaterais

Alguns dos efeitos secundários dos opióides podem ou não ser convenientes em algumas circunstâncias. O efeito béquico é útil em casos de tosse rebelde (codeína) e o obstipante (bloqueio de atividade propulsora intestinal pela codeína) é útil em casos de diarreia⁵⁶. Outras reações adversas observadas durante o tratamento ou como manifestações de intoxicação envolvem: anormalidades neurológicas, gastrointestinais, cardiocirculatórias, respiratórias, urinárias ou imunológicas. Sonolência, sedação, desorientação, euforia, disforia, delírios, tonturas, sensação de fraqueza, cefaléia, insônia, agitação, desmaios, síncope, convulsões (meperidina), rigidez muscular (morfina, metadona, propoxifeno), incluindo a da parede torácica (ação na substância negra ou estriado), miose (ativação do núcleo de Edinger Westphal), mialgia, borramento visual, lacrimejamento e anorexia são suas principais complicações neurológicas. Xerostomia, aumento do tônus da musculatura lisa, depressão da motilidade gastrointestinal (redução da peristalse longitudinal das contrações segmentares não propulsivas, aumento do tônus esfinteriano), prolongamento do tempo de esvaziamento gástrico (comprometimento da absorção das medicações administradas por VO e aumento do risco de refluxo esofágico), redução da secreção do ácido clorídrico e da secreção biliar e pancreática, redução da propulsão no intestino delgado, especialmente do duodeno mais que no íleo, aumento da absorção de água e da viscosidade do quimo (devido ao período prolongado de permanência no intestino delgado), obstipação intestinal (redução das contrações propulsoras no cólon por ação no SNC e no trato gastrointestinal), espasmos e aumento da pressão no trato biliar (devido à constrição ou ao espasmo do esfíncter de Oddi), condição mais comum e mais intensa com fentanila, seguindo-se a meperidina e a morfina e que pode persistir durante 2 a 12h, náuseas, vômitos (ativação da área postrema) e cólicas abdominais são suas principais complicações gastroenterológicas. Piloereção, rubor facial e diaforese são comuns. Palpitações, arritmias cardíacas, bradicardia e hipotensão arterial (liberação de histamina, vasodilatação em arteríolas periféricas e em veias) e choque hipovolêmico (estimulação ou depressão de várias estruturas no SNC envolvidas na regulação cardiovascular) são complicações cardiocirculatórias dependentes da dose, que constituem risco para

uso em doentes com *cor-pumonale* ou edema pulmonar. Obstrução nasal, bocejos, laringoespasmo, depressão respiratória, apnéia e broncospasmo com conseqüente aumento da pressão intracraniana são complicações respiratórias com seu uso. A depressão respiratória é incomum em doentes que fazem uso prolongado de morfina; pode, entretanto, manifestar-se em doentes virgens de tratamento ou em voluntários tratados em laboratórios de dor. Mesmo o hábito de se duplicar a dose à noite, para o doente não despertar com dor, não aumenta o risco de depressão respiratória ou de morte durante o sono¹⁶⁸. A dose que deprime a respiração sucede a que compromete o alerta; este sinal é apropriado para evitar-se esta intercorrência. Após a realização de procedimentos destinados ao tratamento da dor, é recomendável redução de 25% ou mais da dose prévia, pois é a dor que contribui para estimular a respiração nos doentes que fazem uso de opióides. O aumento do tônus e da amplitude da contração do ureter, a urgência urinária (aumento do tônus da musculatura detrusora da bexiga), a retenção urinária e a redução da libido e da potência sexual (redução da contração uterina e prolongamento do trabalho de parto) são suas complicações urológicas mais comuns. Alterações da imunidade induzindo maior freqüência de linfadenopatias, de complicações infecciosas (aumento de expressão por imunodeficiência a vírus) e de progressão de doenças oncológicas, reativação do herpes simples após administração epidural ou espinal da morfina e modificação da atividade dos elementos imunocompetentes envolvidos na imunidade celular e humoral, assim como da diferenciação das células-tronco pluripotentes da linhagem mielóide e linfóide, reduzindo ou bloqueando a proliferação dos tímócitos em resposta à interleucina-2 ou a mitógenos através de células T, podem advir de seu uso. Os opióides não reduzem a sobrevida dos doentes; a sobrevida aparentemente prolonga-se devido ao fato de o doente ter a dor controlada, ter melhora do sono, do repouso, do apetite e do volume de ingesta e de aumentar a atividade física²²³. Prurido, geralmente na região dorsal (mediado por receptor m espinal e causado por liberação de histamina, PGs, sP, peptídeos, opióides, 5-HT, interleucinas), urticária, urticária hemorrágica e outras erupções cutâneas (liberação de histamina pelos mastócitos) são freqüentes, especialmente em gestantes quando a via espinal é empregada. Trombocitopenia, síndrome de secreção inadequada do hormônio antidiurético, edema e acidose metabólica e respiratória são outras complicações possíveis de seu uso. Os opióides, em doses analgésicas adequadamente tituladas, não alteram as funções psicomotoras. Tolerância pode ocorrer em qualquer doente que faz uso de medicação opióide durante mais de 2 semanas; depende do fármaco, da dose, da freqüência e da via de administração. A via IV e a espinal predisõem

Edição Especial

mais ao desenvolvimento precoce de tolerância. A tolerância à analgesia desenvolve-se mais lentamente em indivíduos que usam ACP que infusão contínua. São devidas à distribuição da droga modificações na velocidade do metabolismo resultantes da indução enzimática, alterações farmacodinâmicas (alterações na densidade de receptores ou nos números relativos de múltiplos receptores), ação em receptores NMDA, δ , κ e de NO. O uso prolongado de opióides pode implicar a necessidade de aumento discreto e lento da dose em muitos casos. Em alguns doentes, durante prolongados períodos não há necessidade do aumento de dose e, freqüentemente, esta pode ser reduzida ou suspensa. Segundo Brescia et al. (1992)²⁰, em 5% dos doentes há necessidade do aumento de mais de 10% da dose, em 81% a dose mantém-se estável e, em 14%, os opióides podem ser descontinuados. Muitas vezes, o aumento da dose é justificado pela progressão da doença e não pela instalação de tolerância¹⁵⁷. Isto significa que opióides podem ser usados durante períodos prolongados de tempo em doentes com ou sem câncer. Dependência física (suspensão da medicação causa bocejos, lacrimejamento, espirros, agitação, tremor, insônia, febre, taquicardia e hiperatividade neurovegetativa simpática) é comum. A dependência psíquica (comportamento caracterizado por uso compulsivo da medicação, uso da medicação para outros fins que o alívio da dor, apesar das conseqüências adversas, preocupação com a aquisição das drogas) é rara (2% a 18% dos casos em doentes que utilizam opióides para o tratamento da dor; parece ser mais freqüente naqueles que fazem ou deles fizeram uso com finalidade recreacional^{147,209}. Coma, parada cardíaca e morte são raras^{56,141,147}. Os opióides podem gerar irritação, dor e endurecimento tecidual no local das injeções, particularmente quando repetidas. Os efeitos adversos manifestam-se mais freqüentemente em doentes virgens de tratamento^{90,141,147,163}.

A obstipação intestinal é tratada com laxantes, representados por soluções salinas (sulfato de magnésio, leite de magnésia, enema de fosfato de sódio), osmóticos (lactulose, glicerina), estimulantes do peristaltismo (fenolftaleína, bisacodil, antracenos, óleo de rícino, docusato por VR), lubrificantes (óleo mineral) e, quando necessário, com formadores de massa, ou seja, ingestão de fibras (metilcelulose, mucilóide, farelo), aumento da ingestão de líquidos, cisaprida e uso VO de naloxona. Em 50% dos doentes, há necessidade de medicação antiemética²²¹. As náuseas e os vômitos são controlados com hidroxizina, haloperidol, proclorperazina, metoclopramida, escopolamina etc. O aumento da pressão no trato biliar pode ser aliviado com o uso de naloxona, relaxantes da musculatura lisa (nitroglicerina 0,6mg, SL) ou nitrato de amila. Para prevenir esses efeitos, a meperidina, seguida da buprenorfina, nalbufina e o tramadol são boas opções.

O prurido é tratado com anti-histamínicos (difenidramina) e antagonistas opióides (naloxona, nalbufina). A retenção urinária é tratada com a redução da dose, manobras de esvaziamento vesical, sondagem vesical, betanecol e/ou naloxona. A confusão mental pode ser controlada com a redução da dose do agente. Quando ocorrem déficit cognitivo, alucinações ou mioclonias, a oxicodeona deve ser utilizada em substituição à morfina. Em doentes que apresentam hiperexcitabilidade induzida por opióides, a metadona é o agente de escolha. A sonolência é tratada com a redução da dose e administração de metilfenidato ou naloxona. A hipotensão arterial pode ser tratada com a infusão IV de fluidos e, quando necessário, com agonistas α -adrenérgicos. Quando ocorre choque devido a septicemia, hipovolemia ou lesão espinal, a administração de agonistas opióides piora o quadro, enquanto grandes doses de naloxona melhoram-no. A depressão respiratória implica a necessidade da suspensão da medicação; quando a freqüência respiratória é inferior a 8/minuto e o doente é facilmente despertado, vigilância intensiva deve ser instituída e doses ulteriores de opióides suspensas ou reduzidas quando a freqüência respiratória é inferior a 8/minuto e o doente desperta com dificuldade ou está inconsciente e ou cianótico, nalorfina (400mcg/10ml de soro fisiológico) deve ser administrada à velocidade de 0,5ml (20mcg), IV, 2/2 min, até que a condição respiratória do doente torne-se satisfatória. Doses ulteriores podem ser necessárias porque a naloxona exerce ação mais curta e inferior à da morfina e dos outros opióides. A tolerância é um fenômeno natural compensado com a elevação gradual da dose e da freqüência de administração; doses mais elevadas, muitas vezes, significam progressão da doença ou instalação de afecções associadas, mais que manifestação de tolerância propriamente dita^{57,141,163}. Para reduzir essa possibilidade, recomenda-se o uso associado de medicações adjuvantes (AAINEs, antidepressivos) e outras modalidades analgésicas. Em caso de síndrome de abstinência, os antagonistas (naloxona, naltrexona) devem ser evitados, os agonistas opióides e os benzodiazepínicos devem ser administrados e o tratamento da abstinência, propriamente dito, instituído. Para prevenção dessa síndrome, a dose do agente deve ser reduzida lentamente (25% a cada 2 ou 3 dias), até sua suspensão completa e α -2 agonistas adrenérgicos (clonidina) prescritos. A possibilidade de abuso com a buprenorfina é menor que com a codeína ou morfina¹⁴¹. É tratada com a substituição do fármaco pela metadona e com medidas de apoio. Quando os efeitos adversos não são passíveis de controle, outros fármacos devem ser prescritos ou outras modalidades terapêuticas utilizadas^{141,147}.

Em casos de intoxicação, é recomendada a descontinuação ou a redução da medicação, assistência ventilatória

e cardiocirculatória, administração de naloxona (0,4-2mg, IV, a cada 2 ou 3 minutos; dose máxima de 10-20 mg), correção das anormalidades hidroeletrólíticas, proteção das vias áreas contra vômitos, indução de vômitos com xarope de ipeca, ingestão de água, lavagem gástrica e administração de carvão ativado (quando houver ingestão da medicação)^{90,141,163}. Como o efeito da metadona é prolongado (36 a 48 horas), repetidas doses de naloxona, (durante 1 a 3 horas) podem ser necessárias. A depressão respiratória causada pela buprenorfina não cede com naloxona, mas sim com doxapram (0,5-1,5mg/kg, IV, a cada 5 minutos; dose máxima 2mg/kg). As complicações devidas à associação com IMAOs podem ser tratadas com hidrocortisona IV e clorpromazina IV (para controle da hipertensão arterial)^{90,141}.

OUTROS ANALGÉSICOS

Viminol. O viminol, na dose de 50 a 100mg (3 a 4 vezes ao dia), exerce efeito analgésico por mecanismos ainda não esclarecidos. É bem tolerado. Apresenta leve efeito sedativo. Eventualmente, pode acarretar sensação de empachamento epigástrico e náuseas. Potencializa o efeito hipnótico dos barbitúricos¹⁵⁹.

Medicamentos adjuvantes. São representados por fármacos originalmente utilizados para outras finalidades que não o tratamento da dor^{57,147}, mas que atuam melhorando o rendimento do tratamento analgésico, o desempenho afetivo-motivacional, o apetite e o sono dos doentes^{10,12,56,57}. Incluem-se, entre eles, os corticosteróides, os antidepressivos, os neurolépticos, os ansiolíticos, os anticonvulsivantes, os anfetamínicos, os moduladores adrenérgicos, os anestésicos locais, os inibidores da reabsorção óssea, os inibidores do fluxo axonal, os inibidores dos receptores NMDA etc²⁰⁶.

Corticosteróides. Os glicocorticóides são utilizados no tratamento da dor associada a lesões traumáticas, inflamatórias e neoplásicas do sistema nervoso periférico (causalgia, neuralgia herpética, hérnias discais)^{27,106} e do SNC (meningoencefalite, tumores, hemorragias meníngeas)^{21,56,57,147}, da dor associada a doenças inflamatórias e neoplásicas sistêmicas (especialmente metástases ósseas)^{141,147,180,207}, e na profilaxia da neuralgia pós-herpética. São também úteis no tratamento da asma brônquica, reações alérgicas, prevenção da rejeição de órgãos, pneumonia aspirativa etc. Adicionalmente, apresentam efeito orexígeno e euforizante^{21,106,163}. Reduzem a excitabilidade dos neuromas, a permeabilidade vascular, a formação do edema, a deposição de fibrina e do colágeno, a atividade fagocítica, a proliferação capilar e fibroblástica

e a cicatrização. Inibem a fosfolipase A2 que catalisa a síntese de ácido araquidônico necessário para a síntese das PGs e dos leucotrienos. A PG telencefálica pode estar envolvida na integração funcional complexa, como o controle da atividade do sistema nervoso neurovegetativo e do processo sensitivo.

Podem ser empregados por VO (dexametasona, deflazacort, prednisolona), IM (dexametasona, betametasona, metil-prednisolona), via IV, intralesional (hidrocortisona, acetato de metil-prednisolona, betametasona, dexametasona) e epidural (acetato de metilprednisolona, dexametasona)¹⁵⁹.

O succinato sódico de metilprednisolona na dose de 80mg, diluído em 8 a 10ml de solução salina, por via epidural, é utilizado no tratamento das lombalgias e lombociatalgias. Há, entretanto, poucos estudos meta-analíticos sobre a eficácia da aplicação de corticosteróides no compartimento epidural, no tratamento da lombociatalgia. Segundo McQuay & Moore (1999)¹²⁴, de 11 trabalhos apropriados sobre o assunto, foi demonstrado que ocorreu melhora significativa de mais de 75% da dor em apenas 3 estudos. O número necessário para tratar, para se obter melhora, é superior a 7,3. De 6 trabalhos em que se avaliaram os resultados a longo prazo, apenas 1 demonstrou haver diferença estatística significativa com o tratamento²⁰¹. Esses dados sugerem que a infusão epidural de corticosteróides é controversa; parece ser insatisfatória, pelo menos no tratamento da lombalgia e lombociatalgia crônicas.

O metabolismo é hepático^{141,163}. O uso deve ser cauteloso no tratamento do herpes oftálmico devido ao risco de perfuração ocular. A administração prolongada gera síndrome de Cushing (fácies em lua, obesidade, hipertensão arterial, osteoporese, diabetes)¹⁶³. Durante tratamento prolongado, doses suplementares devem ser administradas em situações estressantes. A descontinuidade do tratamento deve ser gradual²¹; a suspensão súbita pode causar síndrome de retirada, caracterizada por insuficiência supra-renal aguda, febre, hipotensão arterial, dispnéia, tonturas, sensação de desmaio e hipoglicemia¹⁶³. Seu clareamento é aumentado com a fenitoína, fenobarbital, efedrina e rifampicina. Alteram a resposta dos agonistas β -adrenérgicos e anticoagulantes orais, interagem com agentes anticolinesterásicos (neostigmina), agravam a sensação de fraqueza em doentes com miastenia grave, acentuam a perda de K^+ quando associados a diuréticos (tiazidas, furosemida) e reduzem a atividade dos toxóides. Devem ser usados com cuidado em doentes com hipertensão arterial, ICC, tendência à doença tromboembólica, hipotireoidismo, cirrose hepática, miastenia grave, úlcera péptica, doença diverticular dos cólons, colite ulcerativa inespecífica, psicoses, convulsões e doenças micóticas e virais¹⁴¹. No início do tratamento, podem exacerbar a dor. O deflazacort apresenta menos efeito

Edição Especial

glicocorticóide e mantém propriedades antiinflamatórias similares aos dos glicocorticóides¹⁵⁹.

São efeitos adversos destes fármacos: arritmias cardíacas, hipertensão arterial, tromboembolismo, ICC, agitação psíquica, hipomania, síndrome psicótica, convulsões, aumento da pressão intracraniana, aracnoidite, petéquias, síndrome semelhante ao lúpus eritematoso, amenorréia, comprometimento do crescimento, hiperglicemia, descompensação do diabete, retenção de água e de Na⁺, hipocalemia, acidose metabólica,

hipocalcemia, indução ou agravamento da doença péptica (gastrite, úlceras e hemorragias digestivas, perfuração gastrointestinal), pancreatite, reação sanguínea leucemóide, lesões dermatológicas (acne, eritemas, víbices), alentecimento da cicatrização das feridas, balanço nitrogenado negativo, fraqueza, miopatia, necrose asséptica da cabeça do fêmur e do úmero, osteoporose e predisposição para a ocorrência de infecções^{141,207}.

Os corticosteróides mais empregados no Brasil estão relacionados no quadro 10.

Quadro 10 - Corticosteróides mais empregados no Brasil¹⁵⁹

Nome farmacológico	Nome comercial	Apresentação	Equivalência de dose	Potência antiinflamatória Glicocorticóide	Potência mineracorticóide	Dose
Ação curta						
Cortisona			25	0,8	2	
Hidrocortisona	Cortisonal Cortizol Flebocortid Hidrocortisona Solu-cortef	amp. 100;500mg frasco 100;500mg frasco 100;300;500mg frasco 100;500;1.000mg amp. 100;500mg	20	1	2	Variada
Ação intermediária						
Succinato sódico de metilprednisolona	Solu-Medrol	frasco 125;500mg	4	5	0	IV regional 80mg IV/IM 10mg-250mg (0,3-30mg/kg) 4-6x/ dia Epidural 40-80mg/ 3 sem Intra-articular 40-80mg/ 1-5 sem
Succinato sódico de metilprednisolona de depósito	Depo-Medrol	frasco 40mg/ml				
Prednisolona	Prednisolona Corticortem Prelone	sol. 1mg/ml comp. 5mg 20mg sol. oral 3mg/ml	5	4	0,8	VO 5-60mg/ dia
Prednisona	Meticorten Predicorten Prednisona Artinizona Precortil	cap. 5;20mg cap. 5;20mg cap. 5;20mg cap. 5;20mg cap. 5;20mg	5	4	1	VO 5-50mg 2-4x/ dia
Triancinolona	Azmacort	inalatório	4	5	0	
Ação prolongada						
Betametasona	Betnelan Celestone	comp. 0,5mg comp. 0,5;2mg gotas 0,5mg/ml frasco 5mg/ml elixir 0,1mg/ml amp. 4mg	0,6-0,75	20-30	0	VO 0,2-8mg (0,17-0,25mg/kg)/dia IM (0,02-0,125mg/kg)/ dia IV/IM/VO ataque 16mg manutenção 4-8mg, 4x/ dia
	Celestone Soluspan Diprosplan	frasco de acetato 3mg fosfato 3mg/ml dipropionato 5mg betametasona 2mg/ml	0,75	20-30	0	
Dexametasona	Decadron	cap. 0,5;0,75;4mg amp. 2mg;10mg	6			VO 7,5-90mg/ dia
	Dexaflan	cap. 2;4mg elixir 0,1mg/ ml				
	Dexametasona	cap. 0,5;0,7; 4mg elixir 0,1mg/ml				
Deflazacort	Calcort	comp. 4mg/ml comp. 6; 30mg gotas 20,5mg/ml				6-90mg (0,22-1,65mg/kg)/dia

2. Antidepressivos (ADs). São úteis no tratamento da dor, especialmente crônica, neuropática e/ou por nocicepção^{51,84,146,167}, e na profilaxia da enxaqueca^{69,141}. São empregados também no tratamento da depressão neurótica e endógena, síndromes ansiosas, pânico^{163,226}, fobias, enurese noturna¹⁴², úlcera péptica e alterações do apetite¹⁴². Exercem ação sedativa, ansiolítica, miorelaxante e antiinflamatória¹²⁹. Normalizam o ritmo do sono (prolongam a fase 4), melhoram o apetite e estabilizam o humor²²⁶. A dor é frequentemente associada à depressão. Depressão e dor crônica apresentam interfaces neuroquímicas superponíveis, incluindo a baixa atividade serotoninérgica no SNC^{110,135}. ADs podem ser classificados como: ADs tricíclicos (ADTs), ADs heterocíclicos, ADs inibidores seletivos de recaptção de serotonina (IRSS) ou de noradrenalina, ou da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSSNs), ou ADs inibidores da monoaminoxidase (IMAOs).

Vários mecanismos estão relacionados à eficácia dos ADs. O efeito analgésico dos ADs é atribuído ao bloqueio da recaptção de serotonina (clomipramina), ou noradrenalina (maprotilina), ou de ambas (imipramina)^{23,104,225} nas vias supressoras de dor que, a partir do tronco encefálico, projetam-se nas unidades neuronais do CPME e nas estruturas modulatórias encefálicas envolvidas tanto na modulação da dor aguda²⁰² como na dor crônica com depressão²²⁷. Entretanto, alguns trabalhos demonstram que os ADTs (IRSSs) como o citalopram, a fluoxetina, a paroxetina e a trazodona não proporcionam analgesia superior ao placebo¹⁰⁸ ou são menos eficientes que os ADs¹²². O efeito analgésico independe da modificação do humor, pois manifesta-se entre o 4º e 5º dia após a prescrição, enquanto o efeito antidepressivo ocorre após a 3ª semana¹²⁹. Proporciona melhora tanto da dor como das alterações depressivas¹³⁰. Apesar de o efeito psicotrópico ser importante no doente com dor, este não deve estar relacionado à eficácia analgésica, porque esta é superior à de outros psicotrópicos, incluindo os benzodiazepínicos. Agudamente, os ADTs e os IMAOs aumentam os níveis sinápticos de dopamina, Nadr e ou 5-HT. A administração crônica, provavelmente, estabiliza as alterações agudas ao regular, central e periféricamente, os receptores de monoaminas e alterar a atividade dos comoduladores espinhais e encefálicos de monoaminas como a sP e/ou peptídeos semelhantes ao fator de liberação de corticotrofina e o ácido- δ -amino-butírico (GABA)²³².

Antidepressivos tricíclicos (ADTs)

Há evidências de que os ADTs apresentam efeitos analgésicos independentes dos relacionados ao controle da depressão e de que a melhora da dor possa ocorrer

independentemente da melhora desta²³⁶. Tudo sugere que os seus efeitos sejam relacionados à modificação da atividade de neurotransmissores, especialmente das catecolaminas e das indolaminas¹¹, e que causem efeitos fisiológicos inespecíficos, como sedação, ansiolise, relaxamento muscular e restauração do padrão do sono. O aumento das monoaminas nas sinapses inibe a nocicepção no tálamo⁴, tronco encefálico¹⁷⁰ e medula espinal¹⁵⁸. Admite-se que o efeito analgésico possa também ser independente da ação nas unidades serotoninérgicas e noradrenérgicas do SNC^{16,141}. Os ADTs bloqueiam os receptores de histamina¹⁷⁵, os canais de Ca^{++} ¹⁵² e de Na^+ , a sintetase das PGs⁹⁹ e a atividade de diversos receptores^{16,51,129,210}, incluindo os de NMDA e de glutamato. Exercem efeito antiinflamatório²⁵, reduzem a sensibilidade dos receptores β -adrenérgicos centrais, potencializam o efeitos dos opióides e da adenosina¹⁸⁶, a ligação aos receptores de morfina¹³ (do que resulta aumento da eficácia dos opióides e indução de tolerância em animais de experimentação)¹⁰⁴, inibem a degradação das encefalinas no SNP (elevam os níveis sinápticos de dopamina e alteram a atividade de outros neurotransmissores moduladores da dor, como a sP, o TRH e o GABA^{10,51,129,141}, induzem liberação de peptídeos endógenos e atuam nos receptores opióides δ ⁷⁷ e na proteína G^{65} , pois sua eficácia analgésica é reduzida com naloxona. Alguns trabalhos, entretanto, demonstram não existir relação entre a eficácia dos ADTs e as modificações da atividade da β -endorfina no líquido cefalorraquidiano (LCR)²²⁸. O bloqueio da recaptção de noradrenalina (Nadr), 5-HT, e dos receptores de histamina (H) H1, adrenérgicos e colinérgicos parece justificar a maior eficácia dos ADTs em relação aos IRSS ou IRSSNs no tratamento da dor.

Paoli et al. (1960)¹⁴⁶ foram os primeiros a observar que os ADTs eram eficazes no tratamento de condições dolorosas crônicas, constatando que havia melhora da dor e da “depressão reativa” habitualmente presentes nestes doentes. Foi observado que doentes com dor e depressão apresentavam melhora de ambos os sintomas com o uso de ADTs ou IMAOs. Quando a depressão precede ou coincide com a instalação da dor crônica, a melhora com ADTs e IMAOs é mais expressiva que quando a depressão instala-se após o início da dor¹⁷.

Muitos doentes com dor apresentam mais depressão, mais anormalidades afetivas familiares em relação aos sem dor; essas condições são relacionadas à modificação dos parâmetros biológicos e nas respostas aos ADTs⁴⁹. A ocorrência de depressão¹⁰⁷, história familiar de afecções depressivas¹¹¹, ausência de uso prévio de analgésicos¹⁰⁰, ausência de indução de depressão ao teste de dexametasona¹⁹¹ e aumento nos níveis de MHPG no

Edição Especial

LCR associado ao aumento da ansiedade²²⁷ predizem o resultado do tratamento. O teste de supressão com dexametasona apresenta resultados controversos¹³⁴. A analgesia é menos satisfatória em doentes que apresentam algumas anormalidades psicocomportamentais, história familiar de afecções dolorosas e aumento dos níveis de E-10-hidróxi-nortriptilina, metabólito inativo de amitriptilina¹³⁴.

A amitriptilina é o ADT mais utilizado no tratamento da dor^{10,229}, especialmente no doente ansioso, deprimido e agitado^{23,203}. A nortriptilina, seu metabólito ativo, apresenta menos efeitos colaterais, especialmente a hipotensão ortostática, que a amitriptilina, a imipramina e a clomipramina, sendo mais bem tolerada em idosos¹¹⁷. Seus efeitos sedativos, anticolinérgicos e anti-histamínicos são moderados. Doentes com baixos níveis de Nadr no SNC reagem melhor que doentes com deficiência de 5-HT¹⁴¹. É o único ADT com janela terapêutica para níveis séricos (50-150ng/ml)¹⁴¹. A imipramina é especialmente indicada para o doente deprimido, e a clomipramina, para o doente obsessivo¹⁴⁷, a imipramina e a nortriptilina em casos de ansiedade, bulimia, narcolepsia, pânico, úlcera péptica e enurese, e a nortriptilina, em casos de náuseas e de prurido^{10,141}.

O tratamento deve ser iniciado com doses baixas (12,5mg-25mg/dia), que devem ser elevadas, em função das necessidades, até 200mg/dia^{90,129,141,163}. Na maioria das vezes, os ADTs (amitriptilina, clomipramina, nortriptilina, imipramina, maprotilina) são eficazes na dose de 50 a 150mg/dia (média de 75mg); doses menores são eficazes em doentes com cefaléia. Pode-se iniciar o tratamento com medicação por via, IV, (clomipramina, maprotilina, na dose de 30 a 50mg/dia, IV, durante 3 a 5 dias)¹³¹. Parece haver relação positiva entre os níveis séricos e o efeito analgésico dos ADTs¹¹⁸. Há evidências de que doses mais elevadas de ADTs proporcionem mais alívio da dor, incluindo a fibromiálgica, que doses baixas¹¹⁷. Há necessidade de acompanhamento intensivo dos doentes que fazem uso de ADTs e da dosagem sérica dos ADTs. Os níveis séricos devem ser mantidos entre 0,5 a 1,2 mmol/l. Devem ser usados na mínima dose possível durante o tratamento. Há grande variação na concentração plasmática de ADTs nos doentes, perante a mesma dose, devido à variação genética da CY-2D6 do citocromo P-450, enzima que oxida e inativa os ADTs. Cerca de 7% a 10% dos caucasianos e 1% dos asiáticos apresentam mutação nas 2 cópias do gene-2 D6 e podem apresentar níveis plasmáticos 10 vezes maiores que os da população, sendo, portanto, maus metabolizadores. A maioria dos doentes apresenta 2 cópias desse gene; muitos apresentam níveis intermediários de metabolismo devido a mutações em um ou em ambos os gens; alguns apresentam duplicações do mesmo gene e são metabolizadores muito rápidos. Fluoxetina, paroxetina e quini-

dina inibem a função da enzima 2-D6 e convertem metabolizadores rápidos em metabolizadores lentos. Após o primeiro mês de tratamento, é possível reduzir a dose; havendo manutenção da melhora durante 3 a 6 meses, a descontinuação progressiva do ADT é recomendada. Quando o esquema terapêutico é estabelecido, a dose deve ser única e noturna para melhorar a adesão ao tratamento e reduzir a expressão dos efeitos colaterais; em doentes com muita vulnerabilidade aos efeitos adversos, ou que apresentem desorientação noturna ou hipotensão arterial, é recomendável que as doses sejam fracionadas. Quando ocorre efeito colateral com ADTs com atividade serotoninérgica expressiva (amitriptilina), medicamentos com atividade noradrenérgica mais intensa (imipramina, nortriptilina, maprotilina) ou IRSSNs devem ser prescritos. Em doentes com sintomas depressivos menores ou sem depressão, desde que não haja contra-indicações, a associação de ADTs com neurolépticos é útil; haloperidol (0,5 a 10mg/dia), (clorpromazina 25 a 100mg/dia) e propericiazina (5 a 100mg/dia) são os mais empregados. A triiodotironina (25 a 50mcg/dia) pode melhorar a eficácia antidepressiva em doentes deprimidos que não melhoram com ADTs^{75,76}. O L-triptofano (2 a 4g/dia) apresenta propriedades analgésicas isoladamente ou em associação com ADTs⁵⁸. É possível que a associação de amitriptilina com fluoxetina seja superior a cada um desses agentes em doentes com fibromiálgia⁷⁴. Quando o resultado não é satisfatório, após 3 semanas, deve-se realizar dosagem sérica para aferir a adesão ao tratamento. Quando o alívio não é observado com doses de 100 a 120mg/dia, o nível plasmático, 24 horas após a última dose, deve ser determinado; quando inferior a 50 a 100mg/ml, o doente deve ser rápido metabolizador ou apresentar baixa complacência. Neste caso, deve-se considerar o aumento da dose. Quando não há melhora, apesar da dose adequada, a medicação deve ser reduzida para 25mg/dia e outras medidas adotadas.

Os ADTs são mais eficazes que o placebo no tratamento da neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, cefaléia do tipo tensão, enxaqueca, dor facial atípica, a dor musculoesquelética, câncer, segundo trabalhos controlados e meta-analíticos. Alguns estudos, entretanto, demonstraram que a eficácia dos ADTs no tratamento da lombalgia é mínima, sendo mais expressiva nos doentes que apresentam lesão das raízes nervosas. Doentes com fibromiálgica parecem melhorar com baixas doses de amitriptilina. Os resultados são menos expressivos em doentes com osteoartrose e artrite reumatóide. A análise de 39 estudos controlados sobre tratamento de doentes com dor crônica com ADTs e placebo indicam que os ADTs

apresentam efeito analgésico mais expressivo que os IRSSs(Monks, Merskey). Entretanto, a maioria dos estudos é de duração curta e com menos de 3 meses de duração¹⁵. A amitriptilina foi superior ao naproxeno e ao placebo no alívio da dor e da fadiga associadas à fibromialgia⁷³. A amitriptilina^{58,164} e a imipramina^{72,121} foram consideradas eficazes no tratamento da dor relacionada à artrite. A amitriptilina^{73,74} e a clomipramina¹⁹⁹ foram consideradas eficazes no tratamento da fibromialgia e a imipramina^{28,91}, no tratamento da fibromialgia e da lombalgia. Em alguns trabalhos, resultados inconclusivos foram observados com amitriptilina¹⁹⁹ e imipramina³. A aceitabilidade pelo doente aos ADTs é bastante satisfatória¹³⁰. Foi observado que durante um período durando 9 a 36 meses, 57% de 104 doentes com dor causada por afecções não oncológicas, tratados com ADTs, apresentaram significativa melhora da dor e mantiveram a medicação e que 31% havia abandonado o tratamento e, que durante 21 a 28 meses, cerca de 1/4 dos doentes manteve-se melhor ou sem dor, mas ainda sob tratamento, enquanto 1/10 havia descontinuado a medicação, mantendo o alívio. O abandono ao tratamento é inferior a 10%; geralmente é observado em 4% dos casos. O efeito analgésico dos ADTs pode ser melhorado com o uso concomitante de opióides, AAINHs, anticonvulsivantes⁷¹, neurolépticos²³ e/ou outras medidas analgésicas. Há evidências de que a associação de ADTs com gabapentina, mexiletina, opióides e clonidina pode reduzir a dor crônica de 20% a 25% em relação ao placebo.

A grande variação no metabolismo dos antidepressivos implica cuidado com dois aspectos: interação medicamentosa e titulação de dose. A elevação gradual da dose previne a ocorrência de complicações, mas pode tornar o início da eficácia tardio, especialmente nos indivíduos rapidamente metabolizadores. Além da apropriada avaliação cardiovascular e de outras condições que possam ser agravadas com o tratamento, deve ser realizado questionamento sobre o uso de outros agentes que possam ser relacionados à ação do citocromo-P4502D6 (paroxetina, fluoxetina, quinidina) ou que possam potencializar a hipotensão ortostática (diuréticos, anti-hipertensivos, nitratos). Hipotensão paradoxal e potencialização do bloqueio neuromuscular manifestam-se quando associados a antibióticos polipeptídicos. Há risco de hipertermia (síndrome anticolinérgica) quando associados a anticolinérgicos (atropina, fenotiazinas, hormônios tireoidianos)¹⁴¹. Os níveis séricos e os efeitos tóxicos aumentam com o uso concomitante de aspirina, cloranfenicol, metilfenidato, quinidina, fluoxetina, cimetidina, ranitidina, haloperidol, clorpromazina e álcool^{10,141,163}. Aumentam os efeitos pressóricos e cardíacos dos simpatomiméticos (isoproterenol, fenilefrina, noradrenalina, adrenalina, anfetamina) e os níveis séricos e a toxicidade da glicosamina e dos anticoagulantes dicu-

marínicos. Reduzem os níveis séricos e os efeitos farmacológicos da levodopa e da fenilbutazona e a eficácia do bretílio. O tabagismo, os corticosteróides e os barbitúricos reduzem sua concentração sérica. Quando associados à tiroxina, exercem efeito mais rápido e há aumento das reações adversas. Podem ocorrer crises serotoninérgicas caracterizadas por mioclonias, hiper-reflexia, tremor, aumento do tônus muscular, febre, diaforese, diarreia, delírio ou coma, que normalmente cedem com a descontinuação da dose quando associadas ao triptofano, dextrometorfano e anoréticos. Crises hipertensivas ou convulsivas fatais podem manifestar-se quando associados aos IMAOs. Deve-se aguardar até 2 semanas após suspensão dos IMAOs para iniciar o tratamento com ADTs^{10,141,163}. A eliminação é hepática e renal¹⁶³. Em doentes geriátricos ou com comprometimento da função hepática e renal, a dose dos ADTs deve ser reduzida a 1/3 ou à metade^{141,163}. Cruzam a placenta e são excretados no leite, o que gera cuidados com gestantes e nutrizes.

Os ADTs devem ser usados com cautela em doentes com diabetes, anorexia nervosa, anormalidades cardiovasculares, tireoidopatias, síndromes convulsivas ou quando a atividade anticolinérgica possa ser danosa (retenção urinária, prostatismo, glaucoma de ângulo fechado)⁷⁹ e em doentes que exerçam atividades que exijam alerta⁷⁹. Em caso de sonolência diurna, recomendam-se redução na dose, administração em horário mais cedo ou a substituição do fármaco. Reduzem o limiar das síndromes convulsivas¹⁰. Não devem ser indicados em doentes com doença tubular renal, infarto do miocárdio, miastenia grave, anormalidades da condição cardíaca e durante os primeiros meses da gravidez.

Os ADTs bloqueiam os receptores colinérgicos muscarínicos (xerostomia, constipação, retenção urinária, exacerbação do glaucoma de ângulo fechado, aumento da frequência cardíaca, delírio), α -1-adrenérgicos (hipotensão ortostática com conseqüente quedas e fraturas) e histaminérgicos (sedação, ganho de peso) e inibem a enzima ATP-ase $\text{Na}^+\text{-K}^+$ (alentejamento da condução intraventricular cardíaca). A maior sensibilidade dos idosos a esse perfil de efeitos colaterais limita, muitas vezes, o uso dos ADTs em doentes geriátricos, principalmente quando há concomitância em doenças. Como se depositam na musculatura cardíaca, causam cardiotoxicidade^{31,141} e estabilizam as membranas e alteram a condução cardíaca. Os efeitos cardiovasculares mais temidos dos ADTs, especialmente quando há anormalidades de condução (QRS > 110 ms) ou isquemia miocárdica, incluem alterações do ritmo e da condução cardíaca e hipotensão ortostática. Exercem atividade semelhante aos antiarrítmicos do tipo 1-A (quinidina); causam arritmias quando em superdosagem ou quando

Edição Especial

associados a outros antiarrítmicos. Observa-se aumento dos intervalos AH (condução proximal) e HV (condução distal), traduzido pelo alongamento do PRI e alargamento do QRS do eletrocardiograma. Não devem ser prescritos em cardiopatas com bloqueio de ramo e durante a recuperação de infarto do miocárdio⁹⁰. Podem causar taquicardia sinusal ou arritmias complexas e em até 18% dos doentes deprimidos isquemia miocárdica. O aumento da frequência cardíaca (geralmente 5-10 bpm) é devido à ação anticolinérgica e não é causa de complicações, a menos que haja previamente ICC ou coronariopatia. A hipotensão ortostática é causada pelo bloqueio α -1-adrenérgico e é exacerbada em idosos, na vigência de diabete, ICC e do uso de medicações anti-hipertensivas e vasodilatadoras. Aguda e cronicamente podem ocorrer anormalidades do sono e dos sonhos, acatisia, ansiedade, horripilações, cefaléia, tonturas, náuseas, vômitos, corisa, mal-estar e mialgia. A sedação é devida ao bloqueio dos receptores H^{10,141,163} e é mais expressiva com amitriptilina e imipramina que com nortriptilina. Para preveni-la, a dose deve ser reduzida ou o horário da administração modificado. O aumento de apetite e o ganho de peso devidos ao bloqueio dos receptores de histamina parecem ser mais expressivos com a amitriptilina. Os efeitos anticolinérgicos (xerostomia, obstipação, retenção urinária) são mais evidentes com amitriptilina e imipramina e menos expressivos com a nortriptilina. Podem causar fibrose intersticial e atrofia do néfron, razão pela qual seu uso prolongado é controverso. Causa cefaléia em 3% dos casos, náuseas e vômitos em 6%, letargia e sensação de fraqueza generalizada em 6% e tremor intenso em 1%. Os ADTs podem retardar ou inibir o orgasmo em ambos os sexos, devido ao aumento da atividade 5-HT no SNC e nos receptores 5HT₂, que inibem a ejaculação. Não causam dependência. Há tolerância mediante os efeitos sedativos e anticolinérgicos, mas não aos analgésicos⁸⁰. Os ADTs podem desencadear episódios de mania em doentes com transtornos bipolares e induzir suicídio em doentes com depressão. Delírio ocorre em 8% a 13% dos doentes e sonolência, em 3% a 28%. Estes fenômenos são mais comuns nos idosos.

A descontinuidade do uso pode desencadear sintomas de retirada, incluindo náuseas, vômitos, cefaléia, mal-estar, anormalidades do sono, acatisia, sintomas de comportamento sugestivo de hipomania, anormalidades do sono e pesadelos. Estes se manifestam em 24 a 48h após a última dose e podem permanecer durante 1 mês, e são prevenidos com a redução gradual da dose em 2 semanas⁸⁰. A taxa de abandono ao uso dos antidepressivos é de 0 a 2% em casos de dor aguda e de 5% em casos de dor crônica.

Dentre as manifestações da intoxicação aguda, citam-se: excitação ou depressão do SNC, sonolência,

fadiga, confusão mental, cefaléia, delírio, alucinações, hipo ou hiper-reflexia, mioclonias, ataxia, disartria, movimentos coréicos, síndrome parkinsoniana, convulsões, coma, polirradiculoneuropatia, hiperpirexia, aumento do apetite, hipotermia, hipotensão postural, hipertensão arterial, anormalidades da função cardíaca, bloqueio da condução atrioventricular, alargamento do QRS, arritmias cardíacas, taquicardia, morte súbita, depressão respiratória, lesões pulmonares, cianose, retenção urinária, nictúria paradoxal, polaciúria, insuficiência renal, ginecomastia, redução ou aumento da libido, secreção inadequada de hormônio antidiurético, retenção hídrica, ressecamento das mucosas, midríase, borramento visual, aumento da pressão intra-ocular, prurido, urticária, fotossensibilidade, anemia, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, púrpura, agranulocitose, alentecimento do trânsito esôfago-gastro-duodenal, obstipação intestinal, icterícia, náuseas, vômitos, diarreia, disfunção hepática, acidose metabólica e/ou respiratória, prurido, urticária e/ou lesões cutâneas bolhosas. Não existe relação entre o nível sérico e o urinário, o grau de intoxicação e a eficácia^{10,31,79,141,163}.

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (IRSSs)

Os IRSSs bloqueiam seletivamente a recaptação da 5-HT, exercem pequena afinidade pelos receptores adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos, e não estabilizam membranas, o que os torna bem tolerados em cardiopatas. São empregados em casos de intolerância ou contra-indicação aos ADTs em doentes com depressão grave, depressão melancólica, anormalidades do apetite, dor oncológica ou não e na profilaxia da enxaqueca^{1,37,39,47}. Apresentam propriedades antinociceptivas (fluoxetina) que não são bloqueadas pela naloxona¹⁷⁸. Alguns deles modificam a concentração espinal de endorfinas em indivíduos com dor crônica⁹². A adesão ao tratamento avaliada com dosagem sérica revelou que apenas 4% dos doentes abandonam o tratamento com IRSSs. A maioria dos trabalhos, entretanto, conclui que os IRSSs são menos eficazes no tratamento da dor que os ADTs.

Os ISRSSs diferem entre si quanto à farmacocinética, meias-vidas e metabólitos ativos.

A fluoxetina é útil no tratamento de doentes letárgicos, ansiosos ou com excitação psicomotora. Doses elevadas são necessárias em doentes com sintomas compulsivos. Deve ser administrada pela manhã para evitar a insônia. Apresenta meia-vida prolongada (2 a 4 dias). Seu metabólito ativo, a norfluoxetina, apresenta meia-vida de 7 a 15 dias. A meia-vida prolongada pode ser inconveniente em geriatria. Seus efeitos adversos mais

freqüentes são náuseas (23,5%) e nervosismo (21,3%). Pode causar acatisia ou outras anormalidades extrapiramidais, anorgamia, insônia, aumentar possibilidade de queda, alentecer o ritmo cardíaco e causar perda de peso e hiponatremia.

A trazodona, além de bloquear a recaptação de 5-HT, antagoniza e subsensibiliza o receptor 5-HT₂ e subsensibiliza os receptores α -2-adrenérgicos pré-sinápticos. Bloqueia a ação anti-hipertensiva da clonidina, não baixa o limiar convulsivo, pode causar hipotensão ortostática, arritmias cardíacas, priapismo, disfunção erétil e impotência. A meia-vida curta (3 a 9 horas) requer várias administrações diárias.

A nefazodona bloqueia os receptores 5-HT₂ e inibe a recaptação de serotonina. Não causa disfunção sexual. As reações adversas mais comuns são: sonolência, tontura, fraqueza, xerostomia e náuseas. A meia vida-curta (2 a 4 horas) requer mais de uma tomada diária.

A bupropiona é uma aminocetona (feniletilamina) que apresenta semelhança estrutural com a anfetamina. Não causa sedação ou disfunção sexual; pode aumentar o orgasmo vaginal. Seus efeitos adversos incluem erupção cutânea; em altas doses, reduz o limiar epileptogênico. Deve ser usada com cautela em nefropatas ou hepatopatas, em função do acúmulo de metabólitos potencialmente tóxicos.

A paroxetina é muito eficaz no tratamento da depressão, da ansiedade e da agitação psicomotora. Os efeitos colaterais mais freqüentes são as náuseas e a cefaléia. Somente 2% dos doentes tratados com paroxetina abandonam o tratamento.

Os doentes tratados com sertralina apresentam pouca sonolência, xerostomia, obstipação, ataxia e mais queixas gastrointestinais e insônia.

O citalopram melhora a ansiedade e a depressão.

A trazodona e a fluoxetina apresentam efeito analgésico semelhante ao de pequenas doses de amitriptilina segundo estudos não controlados e controlados¹⁶⁴. A trazodona não beneficia doentes com lombalgia⁷⁵. O citalopram não é eficaz no tratamento da fibromialgia em doses variando de 20 a 40mg/dia. A fluoxetina na dose de 20mg/dia foi superior ao placebo e similar à amitriptilina na dose de 25mg/dia em doentes com afecções reumatológicas representadas geralmente por lombalgia e osteoartrite¹⁷. Alguns IRSSs parecem melhorar menos a dor decorrente de artrite, fibromialgia e lombalgia outras condições que a fluoxetina⁷⁴. Trabalhos controlados revelaram que o efeito dos IRSSs foi incerto em casos de artrite^{59,164}.

Há risco de interações medicamentosas com o uso de IRSSs, pois são inibidores de enzimas oxidativas hepáticas, reduzindo o metabolismo de outras substâncias

e interagindo com outros agentes psicotrópicos, antiarrítmicos, anticonvulsivantes, cisaprida, terbutamida e anticoagulantes¹³⁸; elevam os níveis séricos, determinando toxicidade para fenitoína, ADTs, diazépínicos e carbamazepina^{1,37}. Dentre os IRSSs, a paroxetina e a fluoxetina são os mais potentes inibidores do citocromo P4502D6 hepático. A fluoxetina é o único agente que inibe a 2D6 durante um período superior a 1 mês. A sertralina e o citalopram apresentam menor efeito inibidor enzimático. Fluoxetina, paroxetina e quinidina podem elevar a concentração dos ADTs e de outras drogas metabolizadas pelo citocromo 2D6, incluindo a dextrometorfana, a mexiletina, os antiarrítmicos, os antipsicóticos, os bloqueadores β -adrenérgicos etc. Os efeitos extrapiramidais das medicações antipsicóticas podem ser aumentados e a concentração da glicose pode ser alterada em diabéticos. Os níveis de lítio podem aumentar ou diminuir. Há risco de hipertemia e de convulsões quando associados a fármacos serotoninérgicos (clomipramina, triptofano) e IMAOs. Associados aos IMAOs podem causar síndrome serotoninérgica, caracterizada por alterações do estado mental, mioclonias, hiper-reflexia, inquietação, diaforese, tremores e horripilações³⁷. Os níveis séricos podem ser aumentados com inibidores H₂ (cimetidina) e reduzidos com indutores enzimáticos (fenitoína, fenobarbital, rifampicina). Podem aumentar a tendência de sangramento quando associados a anticoagulantes orais.

Os IRSSs apresentam perfil mais favorável de efeitos colaterais que os ADTs, porque não apresentam efeitos anticolinérgicos, antiadrenérgicos e anti-histaminérgicos, ou seja, não causam efeitos cardíacos, hemodinâmicos, prostáticos, oculares, gastrointestinais, sedação ou ganho de peso comuns quando se empregam ADTs. Os efeitos adversos mais comuns dos IRSSs incluem náuseas, vômitos, diarreia, dispesia, anorexia, anormalidades do movimento, sintomas extrapiramidais, insônia, cefaléia, ansiedade, nervosismo, acatisia, tremor, anormalidades do eletroencefalograma (EEG) e redução do limiar convulsígeno. Devem ser utilizados com cautela em gestantes e em nutrízes. A anorgasmia pode ocorrer nas mulheres e nos homens, e retardo de ejaculação, nos homens. A síndrome da retirada parece ser menos expressiva com a fluoxetina porque a meia-vida desse agente é prolongada. Síndrome serotoninérgica pode decorrer da associação desses agentes com triptofano, dextrometorfano ou anoréticos. A superdosagem caracteriza-se por agitação, nervosismo, náuseas, vômitos, diarreia, convulsões, hipomania, delírios, alucinações, mania, hipomania, hiporreflexia, mioclonias, anormalidades extrapiramidais, depressão do SNC (sonolência, arreflexia, hipotonia), depressão respiratória,

Edição Especial

hiperpirexia, cianose, hipotensão arterial, arritmias cardíacas, insuficiência hepática, icterícia, diarreia, borramento visual, midríase, hipertensão intra-ocular, prurido, urticária, petéquias, fotossensibilidade, anemia, trombocitopenia, eosinofilia, agranulocitose, disúria, urgência miccional, retenção urinária, aumento ou redução da libido, impotência sexual, ginecomastia, amenorréia e/ou dismenorréia^{1,37,47}. A agitação, hipomania, amnésia, vertigens, taqui ou braquicardia e hipertensão arterial resultam do bloqueio da recaptção de 5-HT^{1,37,47}.

Inibidores seletivos da recaptção de serotonina e de noradrenalina

A venlafaxina é um inibidor seletivo da recaptção de 5-HT e de Nadr que não apresenta efeitos anticolinérgicos, α -adrenérgicos e anti-histaminérgicos. A meia-vida curta (3 a 5 horas) implica a necessidade de várias tomadas diárias. Proporciona resultado favorável no tratamento da lombalgia associada à depressão maior¹⁹⁴. Deve ser evitada em doentes com dependência de álcool ou de outras drogas. Seus efeitos colaterais mais frequentes são: náuseas, sonolência, insônia, tontura, diaforese, redução do peso. Pode causar elevação transitória da pressão arterial (PA) dependente da dose, o que implica a recomendação do aumento cuidadoso e gradual da dosagem e monitorização da PA durante o tratamento.

A mirtazapina bloqueia os auto-receptores α -2-adrenérgicos, estimula a liberação neuronal Nadr, aumenta a transmissão serotoninérgica devido ao bloqueio dos heterorreceptores α -2, ao aumento da atividade dos neurônios serotoninérgicos da rafe e à liberação de 5-HT. A meia-vida prolongada (20 a 40 horas) permite tomada única diária. Não inibe isoenzimas do citocromo P450, do que resulta pouca interação medicamentosa. Seus principais efeitos colaterais são: aumento do apetite, ganho de peso, tontura e xerostomia. O abandono ocorre em 23% dos casos em tratamento, durando 1 a 7 meses.

Inibidores da MAO (IMAOs)

Os IMAOs foram os primeiros antidepressivos descritos. A fenelzina e a tranilcipromina são inibidores irreversíveis e não seletivos de monoaminoxidase (MAO A e B); a atividade da MAO só retorna após nova síntese enzimática. São pouco utilizados no tratamento da dor. Os IMAOs devem ser prescritos a doentes com sintomas depressivos que não melhoram com ADTs. Quando há

insônia atípica (hipersonia), aumento do apetite e do peso, pânico, fobia, despersonalização, o tratamento é mais satisfatório. Não alteram a condução nervosa cardíaca e apresentam menos efeitos anticolinérgicos.

Os IMAOs, incluindo a fenelzina, são eficazes no tratamento da síndrome da fadiga crônica; associados ao triptofano, parecem ser superiores aos IMAOs e à amitriptilina no tratamento da fibromialgia¹³⁹. A associação de L-triptofano (0,5 a 1g/3 x dia) com fenelzina foi superior ao uso da fenelzina ou da amitriptilina no tratamento da fibromialgia¹³⁹.

Crises serotoninérgicas podem ocorrer quando associados a alimentos contendo tiramina (amina simpatomimética) ou bebidas que contenham elementos simpatomiméticos e em doentes que fazem uso de anestésicos ou de narcóticos, especialmente de meperidina. Interação com simpatomiméticos, causando hipertensão arterial grave, arritmias, bradicardia reflexa, cefaléia, hemorragias cerebrais, convulsões e morte. Os ADTs devem ser suspensos durante 2 semanas antes do uso de IMAOs. O tratamento da crise hipertensiva é realizado com α -bloqueadores (fentolamina 5-10mg, IV) ou nitroprussiato de sódio IV¹⁰.

Causam hipotensão ortostática comparável aos ADTs (após 3 a 4 semanas de tratamento) por interferirem na síntese de Nadr nos terminais nervosos e comprometerem a transmissão adrenérgica periférica. Podem causar retenção urinária, hipotensão ortostática (em 6% dos casos), hepatotoxicidade grave (causa icterícia em 4%), insônia, agitação, exacerbação de mania ou esquizofrenia, impotência (em 4%), insônia (em 16%)⁷, cefaléia (em 3%)¹⁰².

Mais recentemente foram produzidos os IMAOs seletivos e reversíveis que, ao término de sua atividade, permitem que a MAO retorne à atividade normal em 24 horas. Entretanto, esses fármacos não apresentam efeitos analgésicos. A moclobemida exerce ação preferencial sobre a MAO-A, responsável pela metabolização das monoaminas ligadas à depressão e ao controle da pressão arterial. Seu principais efeitos colaterais são náuseas, anormalidades do sono e hepatotoxicidade. Causa menos hipotensão ortostática, disfunção sexual e ganho de peso e interage menos com aminas simpatomiméticas de ação indireta ou mista e com alimentos contendo tiramina que os IMAOs clássicos. Pode ser associada a doses baixas de simpatomiméticos; não há necessidade de intervalo para ser substituída por inibidores de recaptção de 5-HT.

No quadro 11 estão apresentados os ADs mais utilizados em nosso meio e, no quadro 12, alguns de seus efeitos e afinidades pelos receptores.

Quadro 11 – ADs mais empregados no Brasil para o tratamento da dor¹⁵⁹

Nome farmacológico	Nome comercial	Apresentação	Dose	Ataque	Dose de manutenção (dia)	Início	Pico (h)	Estabilização	Dose máxima (dia)
Aminas terciárias									
Amitriptilina	Tryptanol Amytril Triptil	cap. 25;75mg comp. 10;25;75 mg cap. 25mg	Dor 10-25mg (0,2- 0,5mg/kg)		10-150mg (0,2-3mg/kg)	< 5 dias	6	2-4 sem	300mg
	Limbitrol	cap. 12,5mg	Depressão 25-100mg (1,5- 2mg/kg)			1-2sem			
Imipramina	Protanol Tilina Tripsol	cap. 12,5mg cap. 25mg; 75mg cap. 25mg	Dor 25-100mg (0,5- 3,0mg/kg)		25-150mg (0,5-3,0mg/kg)	< 5 dias	2	2-4 sem	300mg
	Imipra Tofranil Tofranil- Pamoato	dr. 10;25mg dr. 25mg cap. 75;150mg	Depressão 25-200mg (0,5-4mg)			1-2/ sem			
Clomipramina	Anafranil	drágea 10; 25 mg amp. 25mg comp. 75mg	Dor 25-100mg Depressão 50-100mg		25-150mg 50-250mg	< 5 dias 2-3 sem	2,5		250mg
	Anafranil SR								
Aminas secundárias									
Nortriptilina	Pamelor	gotas 2 mg/ml cap. 10;25;50;75mg elixir 2mg/ml	Dor 10-50mg (0,5- 1mg/kg)		10-50mg (0,2-3mg/kg) 50-150mg (1-3mg /kg)	< 5 dias	4-5	2-4 sem	150mg
			Depressão 50-100mg (1-2mg/kg)			1-2 sem			
Heterocíclicos									
Maprotilina	Ludiomil	comp. 25; 75 mg amp. 25mg	Dor 25-50mg Depressão 50-75mg		25-150mg 50-150mg	< 5 dias 1-2 sem	8-24	3-4 sem	300mg
Tetracíclicos									
Mianserina	Tolvon	comp. 30; 60mg	30-90mg				1-3		200mg
Atípicas (ISRS) inibidores seletivos de recaptação de 5HT									
Amineptina Citalopram Fluoxetina	Survector Cipramil Daforin	comp. 50;100mg comp. 20mg cap. 20 mg gotas 20 mg/ml	200mg 20mg Dor 5-20mg (0,1-0,4mg/kg)		100-200mg 20-40mg 5-60mg (0,1-1mg/kg)	3-5 dias < 5 dias	6-8	10-20d 5-6 sem 4 sem	60mg 80mg
	Deprax Eufor Fluxene Nortec	cap. 20mg cap. 20mg cap. 20mg comp. 20mg	Depressão 5-60mg (0,1- 1mg/kg)		5-20mg (0,1-0,4mg/kg) 50-80mg	1-3 sem			
Sertralina	Prozac	cap. 20mg gotas 20 mg/5ml							
	Verotina Psiqual Depress Zoloft	comp. 20mg cap. 20 mg cap. 20 mg comp. 50;100mg							
Paroxetina	Tolrest Novativ Sercerin	comp. 25;50;100mg comp. 50							
	Aropax Pondera Celebrin	comp. 20mg comp. 20;30mg comp. 20;30mg	20mg		20-50mg	< 5 dias	4-10	3-4 sem	60mg
Mirtazapina	Remeron	comp. 30;45mg	15mg		15-45mg		1-3	2-4 sem	45mg
Tianeptina	Stablon	drágea 12,5mg	50mg		50-100mg		4-10	2-4 sem	200mg
Inibidores seletivos de recaptação de Nadr									
Reboxetina	Prolift	comp. 4mg	4-10mg						10mg
Inibidores seletivos de recaptação de 5HT e de Nadr									
Nefazodona	Serzone	comp. 100;150 mg							
Venlafaxina	Efexor	comp. 37,5;50;75mg	37,5mg		37,5-150mg		1-4		375mg
Outros									
IMAOs									
Tranilcipromina	Parnate	dr. 10mg	10-20mg		10-30mg	5-10 dias	2,5		45mg
Tranilcipromina	Stelapar (trifluoperazina)	dr. 10mg							
Moclobemida	Aurorix	comp. 100;150;300mg	100mg		100-300mg		1		600mg

sem = semanas

Edição Especial

Quadro 12 - Perfil antidepressivos quanto aos seus efeitos e afinidades pelos receptores⁶⁹

Nome farmacológico	Analgesia	Ansiolise	Sedação	Insônia	Efeitos anti-colinérgicos	Hipotensão ortostática	Náusea	Cardiotoxicidade	Inibição da recaptção			Afinidade pelos receptores			
									Nadr	5HT	DA	α_1	α_2	H1	Musc
Amitriptilina	+++	+++	+++	-	+++	+++	++	+++	++	++/+++	+	+++	+/-	++++	++++
Citalopram	+	-	-	+	- / ++	-	+	-	-	+++	-	-	-	-	-
Clomipramina	-	++	++		++	++	++	++	+	++++	-	++	0	+	++
Fluoxetina	-	0	+	+++	-	-	++	-	-	++++	+	-	-	-	-
Imipramina	+++	++	++	-	++/+++	++/+++	++	+++	++	++/+++	+	++	0	+	++
Maprotilina	-	+	+	-	++	++	++	+++	+++	+	-	+	0	++	+
Mianserina	-	++	+++	-	+	-	-	-	++	-	+	++	0	+++	-
Mirtazapina	-	0	++	-	-	-	-	-	↑	↑	↑				
Moclobemida	-	0	-	-	++	++	-	-	↑	↑	↑				
Nortriptilina	+++	+	+	-	+	+	++	++/+++	++/+++	++	+	+	0	+	++
Paroxetina	+	0	-		-	++	-	-	-	+++ /++++	-				
Sertralina	-	0	-	-	-	++	-	+++	-	+++	-				
Tianeptina	-	++	+	-	-	-	-	-	-	*	-	-	-	-	-
Tranilcipromina	-	+	+		+	+++	++	-	↑	↑	↑				
Venlafaxina	?	0	-/+	-	-	-/++	++	-/+++	++/+++	+++	+				

↑ = aumenta níveis séricos; DA = dopamina; Nadr = noradrenalina; α_1 = receptor adrenérgico α_1 ; α_2 = receptor adrenérgico α_2 ; Musc = receptores muscarínicos; 5HT = serotonina; 0 = não disponível.

Neurolépticos. Apresentam atividade ansiolítica, antiemética¹⁴⁷ e sedativa^{45,129,154}, alteram a percepção da dor e controlam os transtornos psicóticos^{114,141}. São indicados no tratamento de doentes com anormalidade psiquiátricas, com dor associada à ansiedade ou com agitação psicomotora ou insônia, que não melhoram com benzodiazepínicos, e no tratamento de doentes durante a fase de suspensão do uso de opióides²²⁰. As fenotiazinas e as butirofenonas são prescritas geralmente em associação aos analgésicos e aos ADs no tratamento da dor crônica, em geral em doentes que não melhoram com ADTs, da dor disestésica e lancinante, decorrente de neuropatias, e da dor resultante do espasmo uretral^{23,136}. Segundo estudos controlados, os neurolépticos são eficazes no tratamento da artrite, da síndrome dolorosa miofascial e de outras condições musculoesqueléticas¹⁹. Há indícios de que a associação de ADTs com fenotiazinas melhore o resultado do tratamento da cefaléia, da dor associada ao câncer, artrite e neuropatias^{96,130,147,204,231}, talvez porque os

neurolépticos inibam a degradação dos ADTs e melhorem os níveis circulantes de ADTs⁸⁶. A associação é indicada em casos de ausência de eficácia de cada um desses agentes isoladamente. Uma das vantagens do uso dos neurolépticos é a rápida instalação da analgesia¹³⁰. Parecem ser eficazes quando associados à medicina física no tratamento da síndrome dolorosa miofascial¹⁶¹. Há abandono ao tratamento em 2% dos doentes tratados com neurolépticos e ADTs.

Os neurolépticos exibem fraca atividade serotoninérgica e exercem ação anti-histamínica, ganglioplérgica, bloqueadora α -1-adrenérgica (vasodilatação, hipotensão, hipotermia), anticolinérgica periférica e central (retenção urinária, aumento da pressão ocular, obstipação), bloqueadora dopaminérgica (nos núcleos da base, síndrome parkinsoniana, discinesias) e sistema comportamental (apatia, indiferença afetiva) e histaminérgica. Alguns neurolépticos inibem a ligação da naloxona e de metencefalina nos receptores opióides¹⁹³. O

bloqueio dos receptores D2 gera síndrome parkinsoniana e justifica a ação antipsicótica^{10,149}. Parece haver relação entre a efetividade analgésica e o bloqueio adrenérgico e muscarínico de alguns neurolépticos¹⁷⁵. Causam sedação, efeitos anestésicos locais e relaxantes musculares^{78,154}. As condições álgicas melhoradas com neurolépticos não estão necessariamente relacionadas ao controle das anormalidades psiquiátricas.

As fenotiazinas, as tioxantenas, as piperidinas e as butirofenonas são muito usadas no tratamento da dor. As fenotiazinas são preferíveis às butirofenonas, devido aos intensos efeitos antidopaminérgicos destas.

Os alifáticos (clorpromazina, levomepromazina, propericiazina) são bons analgésicos e causam mais sedação e hipotensão postural e menos efeitos extrapiramidais que as butirofenonas²³¹.

A flufenazina exerce fraca ação anticolinérgica, antiemética e sedativa. Em dose elevada, apresenta efeito similar à quinidina e ação anestésica local^{10,141}.

O haloperidol apresenta similaridade isomófica com a meperidina e a morfina¹¹² e antagoniza o efeito do ácido glutâmico no sistema extrapiramidal. Apresenta fraca ação anticolinérgica, bloqueadora α -2 adrenérgica e ganglioplégica, e intenso efeito bloqueador dopaminérgico. O efeito antiemético é mediado pelo bloqueio dos receptores dopaminérgicos na zona do gatilho do vômito no bulbo. Produz menos sedação, hipotensão arterial e hipotermia que as fenotiazinas. É mais eficaz no tratamento da ansiedade associada às psicoses que na situacional¹¹⁴. Acentua os efeitos anti-hipertensivos da guanetidina e o bloqueio neuromuscular dos antibióticos polipeptídeos. Associado à adrenalina, causa hipotensão paradoxal. A hipotensão induzida pelo haloperidol é potencializada pela mefentermina, adrenalina e diuréticos tiazídicos^{23,141,163}.

Os neurolépticos atípicos como a clozapina, a risperidona e a benzamidas modificadas (tiaprida, sulpirida) também são adjuvantes na analgesia¹⁴⁵. O efeito antinociceptivo da risperidona é antagonizado pela naloxona e por bloqueadores específicos μ e κ ¹⁸². A tiaprida exerce efeito analgésico com pouco efeito sedativo e extrapiramidal²¹³. Esses medicamentos são indicados especialmente para doentes parkinsonianos. Após o 3º mês de uso, os neurolépticos devem ser descontinuados⁹⁶.

Em doses terapêuticas, os neurolépticos não interferem na respiração, mas podem potencializar o efeito depressor respiratório de outros depressores do SNC (barbitúricos, opióides, anestésicos). Reduzem o metabolismo hepático e aumentam os níveis séricos e a toxicidade dos ADTs e da fenitoína¹⁴¹. Reduzem a biodisponibilidade do lítio e o efeito anti-hipertensivo da

guanetidina. A adrenalina, os diuréticos tiazídicos e o propranolol potencializam o seu efeito¹⁰.

Devem ser usados com cuidado em doentes geriátricos¹⁴⁹, glaucomatosos, prostáticos ou epiléticos e em crianças com doenças agudas. São contra-indicados em parkinsonianos. Seus efeitos anticolinérgicos agravam o glaucoma e a retenção urinária decorrente do prostatismo ou das neuropatias¹⁴⁹.

São complicações associadas a esses medicamentos: sedação, sonolência, síndromes psicóticas, confusão mental, fenômenos extrapiramidais (síndrome parkinsoniana), redução do limiar convulsivo, hipotensão arterial, taqui ou bradicardia, síncope, retenção urinária, urticária, fotossensibilização, agranulocitose, anemia hemolítica, laringo e/ou broncoespasmo, hipersalivação, diarreia, náuseas, vômitos, hiperglicemia, anormalidades visuais e síndrome neuroléptica maligna (rigidez muscular, alteração do estado mental, instabilidade neurovegetativa). Discinesias tardias ocorrem em até 40% dos doentes que usam neurolépticos durante períodos superiores a 12 meses. Alguns (flufenazina) acarretam elevada frequência de efeitos extrapiramidais, incluindo as discinesias tardias¹⁰. Este efeito é proporcional à dose utilizada; mas pode ocorrer com uso de doses pequenas¹²⁸. É mais comum em idosos e em indivíduos que apresentam lesões encefálicas ou que estejam fazendo uso de medicações antiparkinsonianas. A suspensão do medicamento quando do diagnóstico precoce resulta em melhora da sintomatologia em 2 a 3 dias. A clozapina e a risperidona apresentam atividade bloqueadora dopaminérgica e serotoninérgica, mas causam menos efeitos extrapiramidais e discinesias tardias que os demais neurolépticos⁶. As discinesias são mais comuns em crianças, enquanto as síndromes parkinsonianas predominam nos idosos¹⁴¹. Alteram o EEG e prolongam o intervalo QT do ECG (efeito antiarrítmico semelhantes ao da quinidina). Apresentam efeitos aditivos anticolinérgicos com a atropina e são orexígenos¹⁴⁹.

Em casos de intoxicação, recomenda-se a redução ou a descontinuidade da medicação e a assistência ventilatória e cardiocirculatória. A hipotensão arterial é tratada com vasoconstritores (dopamina, noradrenalina; a adrenalina pode causar hipotensão paradoxal). Os efeitos extrapiramidais são tratados com anticolinérgicos (benzetropina 1-2 mg/2-3x/dia, VO; triexifenidil, 5-15 mg/dia, VO), com antagonistas H1 (difenidramina 25mg/dia IV/VO) e com agonistas dopaminérgicos (L-dopa). As síndromes convulsivas são prevenidas com a redução da dose⁷². A síndrome neuroléptica maligna é tratada com dantrolene (1-2,5mg/kg 4x/dia ou 2,5-10mg 3x/dia, IV, por até 2 dias) e bromocriptina (2,5-5 mg/3x/dia)^{10,141,149}.

No quadro 13 estão apresentados os neurolépticos mais utilizados em nosso meio e, no quadro 14, a intensidade relativa de alguns de seus efeitos.

Edição Especial**Quadro 13 – Neurolépticos mais empregados no Brasil para o tratamento da dor**

Nome farmacológico	Nome comercial	Apresentação	Início	Pico	Duração	Dose/Dia
Alifáticos						
Clorpromazina	Clorpromazina Longactil Amplictil	comp. 25; 100mg gotas a 1%; 4% amp. 25;100mg	IV 30min VO 30-60min	VO 2-3h	IM 3-4h VO 4-6h	25-100mg (0,25-1mg/kg), 4-6x
Levomepromazina	Neozine	gotas 1%; 4% comp. 5; 25; 100mg				10 - 100mg, 3-4x
PropERICIAZINA	Levozide Neuleptil	amp. 25mg comp. 10mg gotas a 1%; 4%				10 - 50mg, 3-4x
Piperidinas						
Tioridazina	Melleril	dr. 10; 25; 50; 100mg suspensão 30mg/ml 200mg		2-4 h 6-8 h		ataque 10-200mg manutenção 25-50mg, 3-4x
Tioridazina <i>liberação retardada</i>	Melleril Retard					
Piperazinas						
Flufenazina	Anatensol Anatensol Depot Flufenan Flufenan Depot	dr. 1mg cap. 25; 200mg dr. 1mg comp. 5mg amp. 25mg	1h	Variável	6-8h	0,5-2mg ataque 0,5-10mg (0,01-0,02mg/kg), 3-4x manutenção 1-3mg (0,01- 0,04mg/kg), 3-4x
Tioxantenas						
Tiotixeno	Navane	cap. 2; 10mg				ataque 0,3-30mg manutenção 5-5mg, 2-3x
Butirofenonas						
Droperidol	Droperidol Inoval droperidol com fentanila	amp. 2,5mg/ml amp. 2,5mg/ml				IV 1,5-20mg Epidural/Espinal 2,5mg
Haloperidol	Haloperidol Haldol Haldol- Decanoato	amp. 5mg; gotas a 2% comp. 1; 5mg	VO 1-2h IM 10-30min	30-45min	12-38h	0,5-5mg (0,01-0,2mg/kg), 2-4x
Pimozida	Orap	comp. 1; 4mg		2-4h		1-3mg, 2-3x
Heterocíclicos						
Benzamidas modificadas						
Sulpirida	Sulpan Dogmatil Equilid Tiapridal	cap. 20mg comp. 50; 200mg gotas a 2% comp. 100mg				50 - 100mg, 2-4x 100mg, 2-4x
Tiaprida						
Dibenzoxazepina						
Clozapina	Leponex	cap. 25;100mg	0,3-4h	7h	12h	50-100mg, 2-3x
Benzisoxazole						
Risperidona	Risperdal Risperidon Viverdal Zargus	comp. 1;2;3mg				2-6mg

Quadro 14 – Intensidade relativa de alguns efeitos colaterais dos neurolépticos

Agente/Efeito	Extrapiramidal	Sedação	Anticolinérgicos	Cardíacos	Hipotensão arterial
Fenotiazinas					
Clorpromazina	++	+++	+++	++	+++
PropERICIAZINA	+	+++	+	++	++
Perfenazina	+++	+	++	+	+
Tioridazina	+	+++	+++	+	++
Trifluoperazina	+++	+	+		+
Piperazinas					
Flufenazina	+++	++	++	+	+
Tioxantenas					
Tiotixeno	+++	+	+	+	+
Butirofenonas					
Droperidol	+++	++	++	+	++
Haloperidol	+++	+	+	+	+++
Pimozida	++	+	+	+++	++
Benzisoxazole					
Risperidona	+?	+?	+	+	+
Benzamidas modificadas					
Sulpirida	+	+	+	-	-
Outras					
Clozapina	-	+++	+++	+++	+

Anticonvulsivantes. A carbamazepina, a oxcarbazepina, a difenil-hidantoína (DFH), o clonazepam, o ácido valpróico, o valproato de sódio, o divalproato, a lamotrigina, a vigabatrina, o topiramato e a gabapentina são indicados no tratamento da dor paroxística que acompanha as neuropatias periféricas e centrais, assim como das convulsões e/ou das síndromes psicóticas^{35,147,165,174,205,208}.

A carbamazepina alentece a recuperação da ativação dos canais de Na⁺ dependentes de voltagem e os canais resistentes e sensíveis à TTX nos neurônios dos gânglios sensitivos¹⁷⁶. Inibe a somatostatina e exerce efeito antagonista nas bombas de Ca⁺⁺, possivelmente por atuar como antagonista não competitivo dos receptores NMDA¹⁶³. Deprime a transmissão sináptica nos circuitos polissinápticos do tronco encefálico e a potencialização pós-sináptica da medula espinal⁶². É um dos medicamentos mais eficazes no tratamento da neuralgia do trigêmeo e de outras neuralgias paroxísticas^{14,171,205}. É também empregada no tratamento das convulsões e da depressão. Os resultados iniciais são excelentes em 40% a 100% dos doentes^{9,34,166}. A percentagem de melhora aumenta quando associada à difenil-hidantoína (DFH) e à mefenesina. A carbamazepina pode aumentar os níveis dos ADTs em regimes combinados⁷¹. Os efeitos colaterais são representados por tremores, vertigens, sonolência, confusão mental, hiper ou hipotensão arterial, bradicardia, erupção eritematosa, esfoliativa ou descamativa, leucopenia, neutropenia, anemia aplástica, alterações das provas de função hepática, icterícia obstrutiva, diarreia, epigastralgia, obstipação intestinal e/ou anormalidades da acomodação visual^{141,205}. A erupção cutânea ocorre em 2% a 5% dos casos e é sinal premonitório de depressão da medula óssea¹⁶⁶. A oxcarbamazepina é mais bem tolerada.

A DFH estabiliza as membranas axonais, deprime a transmissão sináptica no núcleo do trato espinal do nervo trigêmeo, reduz a potenciação pós-tetânica na medula espinal e no gânglio estrelado de animais, bloqueia a condutância ao Na⁺ (inibição de canais de Na⁺ dependentes de voltagem) e os canais resistentes e sensíveis à TTX nos neurônios¹⁷⁶, interfere na propagação do potencial de ação no SNP e no SNC¹⁸⁴ e inibe a liberação de somatostatina. A atividade neural é estabilizada pelo bloqueio do influxo e pelo aumento do efluxo dos íons Na⁺^{163,184}. Nas fibras cardíacas, reduz o automatismo, a duração do potencial de ação, a velocidade de condução e o período refratário efetivo¹⁶³. É eficaz no tratamento das dores neuropáticas lancinantes (neuralgia do trigêmeo, neuralgia pós-herpética), arritmias ventriculares resistentes à lidocaína (prolongamento do

intervalo QT do ECG), síndromes comiciais¹⁴¹ etc. O efeito analgésico pode ser aumentado quando combinado com outros anticonvulsivantes e ADs¹⁶⁵. Em doses, muitas vezes pouco toleradas, proporciona controle inicial da neuralgia do trigêmeo em 31% a 70% dos doentes^{14,18,205}. Cruza a placenta e pode determinar anormalidades congênitas¹⁴¹, devendo ser evitada em gestantes e em nutrízes. Interage, elevando as concentrações, com o diazepam, cloranfenicol, dissulfiram, tolbutamida, salicilatos, halotano, cimetidina, álcool, sulfonamidas e clordiazepóxido. Os níveis séricos da DFH podem estar reduzidos com o uso crônico de álcool, reserpina e/ou carbamazepina. A absorção por VO é reduzida em presença de antiácidos que contenham Ca⁺⁺. Reduz o efeito dos corticosteróides, anticoagulantes orais, quinidina, digitoxina e furosemida^{10,141}. Pode comprometer o alerta. Os efeitos tóxicos manifestam-se geralmente em concentrações superiores a 20µg/ml e caracterizam-se pela ocorrência de nistagmo, ataxia, agitação, irritabilidade, disartria, diplopia, coma, náuseas, vômitos, hiperglicemia, parada respiratória, dermatite esfoliativa, síndrome de Steven-Johnson, hiperplasia gengival e epidérmica e hirsutismo^{141,163}. Vertigens ocorrem em 61% dos doentes. Os efeitos adversos são intoleráveis em 14% dos casos. Em casos de intoxicação, recomendam-se, redução ou descontinuação da medicação, suporte cardio-ventilatório, indução da emese, lavagem gástrica, uso de carvão ativado e hemodiálise. O exsanguíneo transfusão é necessária em alguns casos, especialmente em crianças^{141,163}. A administração deve ser suspensa em casos de erupção cutânea. A hiperplasia gengival é prevenida com higiene oral rigorosa (escovação dentária). Recomenda-se monitorização do nível sérico para aferição adequada da relação dose/efeito terapêutico²⁰⁵.

O clonazepam eleva a atividade GABAérgica e proporciona alívio da dor em cerca de 25% dos doentes com neuralgia do trigêmeo resistente à carbamazepina^{35,189,198}. Reduz a atividade da levodopa; os barbitúricos e as hidantoínas aceleram a metabolização do clonazepam. Dentre os efeitos indesejáveis, citam-se: fadiga, depressão respiratória, incontinência urinária, hipotonia muscular e anormalidades visuais e da coordenação motora. Pode aumentar a secreção brônquica. Raramente causa reações paradoxais de excitação, irritabilidade e agressividade. Sonolência manifesta-se em 88% dos casos, instabilidade da marcha em 80% e confusão mental em 8%. Pode comprometer o alerta e causar dependência, especialmente em indivíduos com predisposição prévia. Síndrome de abstinência pode ocorrer com a suspensão abrupta da medicação; caracteriza-se por

Edição Especial

diaforese, espasmos musculares e abdominais, alterações perceptivas, delírios, convulsões etc^{198,205}. Os efeitos colaterais dependem da dose e da idade, sendo mais comuns em idosos. São incapacitantes em 36% dos casos^{35,205}.

O ácido valpróico e o valproato de sódio são eficazes no tratamento das neuralgias paroxísticas, síndromes convulsivas (pequeno mal, ausências complexas), síndromes psicóticas, febre recorrente em crianças e na profilaxia da enxaqueca^{141,163,205}. Aumentam a concentração do GABA porque reduzem seu catabolismo ao inibirem a GABA-transferase e aumentarem a sua síntese, via ativação da desidrogenase do ácido glutâmico; inibem a condutância ao K⁺, os canais de Na⁺ dependentes de voltagem e os canais de Ca⁺⁺. Atravessam a placenta, são excretados no leite, devendo ser evitados em gestantes e nutrizes. A eliminação é hepática e renal¹⁶³. Potencializam o efeito depressor sobre o SNC do álcool, sedativos, ADs e outros anticonvulsivantes¹⁴¹. Aumentam o efeito dos anticoagulantes cumarínicos, os efeitos antiplaquetários dos salicilatos, os níveis séricos e a toxicidade do fenobarbital, da primidona e da fenitoína. O efeito tóxico e o nível sérico do ácido valpróico/valproato são aumentados com o uso concomitante de salicilatos. O clonazepam associado ao ácido valpróico aumenta o risco de crises de ausência. O ácido valpróico/valproato pode comprometer o alerta; devem ser usados com cautela em doentes que exerçam atividades que exijam crítica^{141,163}. Como manifestações adversas, citam-se: hipotensão arterial, colapso cardiovascular, depressão atrial e ventricular, fibrilação ventricular, alterações visuais, asterixe, ataxia, confusão mental, tonturas, tremores, cefaléia, enurese, fraqueza muscular, fadiga, neuropatia periférica, náuseas, vômitos, indigestão, diarreia, obstipação, hipersalivação, cólicas abdominais, hepatopatia, lúpus eritematoso, erupções cutâneas, prurido, alopecia, síndrome de Steven-Johnson, trombocitopenia, petéquias, prolongamento do tempo de sangramento, leucopenia, coma e morte¹⁴¹. Em caso de intoxicação, recomenda-se a descontinuação ou redução da medicação, suporte ventilatório e cardiocirculatório, indução da emese, lavagem gástrica e carvão ativado. A hemodiálise e a hemotransfusão podem ser necessárias. A naloxona pode reverter os efeitos depressores do ácido valpróico/valproato, muitas vezes, à custa da reversão do efeito anticonvulsivante¹⁴¹. O divalproato causa menos adversidades.

A vigabatrina, inibidor irreversível da GABA-transaminase nas células gliais e nos neurônios pré-sinápticos, aumenta a concentração do GABA no SNC; o GABA facilita a penetração intracelular do Cl⁻ e hiperpolariza a membrana neuronal. É excretada pelo rim; a metabolização hepática é mínima. Reduz os níveis séricos

da fenitoína¹⁵⁹. O uso deve ser cauteloso em doentes com antecedentes de psicopatias, e a dose deve ser reduzida em idosos. Agressividade, psicose, sonolência, fadiga, náuseas, nervosismo, irritabilidade, depressão, cefaléia, confusão mental, comprometimento da memória, diplopia e aumento do peso são os efeitos adversos descritos com seu uso.

O topiramato bloqueia os canais Na⁺ dependentes de voltagem, assim como os receptores cainato e AMPA glutamatérgicos, aumenta a atividade dos receptores GABA_A e da anidrase carbônica e interage com receptores não benzodiazepínicos. A eliminação é renal e a ligação protéica é pequena. É eficaz no tratamento da dor neuropática, da obesidade mórbida, dos transtornos bipolares e das epilepsias. Dentre seus efeitos colaterais, citam-se: fadiga, tontura, ataxia, alterações da linguagem, náuseas e redução do peso.

A lamotrigina suprime a liberação de amino-ácidos excitatórios (glutamato, aspartato, acetilcolina), exerce atividade GABAérgica e bloqueia os canais de Na⁺ dependentes de voltagem e os canais de Ca⁺⁺. É eficaz no tratamento da dor neuropática e de outras condições²³⁰.

A gabapentina é um aminoácido estruturalmente relacionado ao GABA que não interage com receptores gabaérgicos. Não é convertida a GABA ou a agonistas do GABA e não inibe a captação ou a degradação de GABA. Reduz a liberação de neurotransmissores, incluindo o ácido glutâmico, graças ao desvio do seu metabolismo para a síntese de GABA, do que resulta bloqueio da sensibilização de receptores NMDA. Apresenta elevada afinidade pela subunidade alfa-2δ dos canais de Ca⁺⁺. Exerce efeito antipsicotrópico, apresenta potente efeito analgésico em casos de neuralgias e é profilática da enxaqueca. Exerce atividade analgésica primária¹⁸⁵, parecendo ser eficaz no tratamento de fibromialgia. Não se liga às proteínas plasmáticas, não interage com outros medicamentos, não é metabolizada e não induz nem inibe as enzimas hepáticas que metabolizam as drogas. A cinética é linear em doses terapêuticas. A biodisponibilidade é de 60%. Em doses mais elevadas, a fração da dose absorvida é diminuída. Esse aspecto da farmacocinética da gabapentina pode reduzir o potencial de complicações por superdosagem. A eliminação é por excreção renal sem metabolização. Os efeitos adversos mais freqüentes são: sonolência, tontura, ataxia, fadiga, nistagmo, cefaléia, tremores, náuseas, vômitos e diplopia.

No quadro 15.a estão descritos os anticonvulsivantes antineurálgicos mais utilizados em nosso meio¹⁵⁹ e no quadro 15.b, suas principais características farmacocinéticas.

Quadro 15.a – Anticonvulsivantes mais empregados no Brasil no tratamento da dor¹⁵⁹

Nome farmacológico	Nome comercial	Apresentação	Início (dias)	Pico (hora)	Meia-vida	Duração	Dose habitual/ Dia	Dose máxima/ Dia
Carbamazepina	Tegretard Tegretol Carbamazepina	comp. 200;400 mg elixir 100mg/5ml	3-4	2 - 8		25-65	< 6 anos – ataque 25-50mg/kg / 2x aumento 20mg/kg 6-12 anos – ataque 5mg/kg /2x aumento 10mg/kg > 12 anos – ataque 200mg / 2x aumento 200mg manutenção 200mg-400mg (1mg/kg), 3-4x (600-1200m'/dias)	3g
Carbamazepina de liberação prolongada	Tegretol CR	comp. 200;400mg	14-21					
Oxcarbazepina	Trileptal Auran	cap. 300;600mg suspensão a 6% cap. 300;600mg		4			300mg (10mg/kg) 1-3x	3g
Difenil-hidantoína	Hidantal Epelin Fenital Fenitoína	cap. 100 mg amp. 250 mg cap. 100 mg amp. 50 mg/5ml	3-5	VO 4- 12		VO 10- 15 IV 1-2	ataque 100-150mg (2-3mg/kg) 3-4x aumento 25-50mg (0,5mg/kg) 300-400mg/dia	1g (5mg/kg)
Clonazepam	Rivotril	cap. 0,5;2 mg gotas 2,5mg/ml amp. 2 mg	VO (0,3- 0,5)	VO 1-2		6-10	ataque 0,5mg (0,01-0,03mg/kg) aumento 0,5-1mg manutenção 1,5-10mg (0,5-2mg), 2- 3x 1,5-20mg/dia	20mg
Ácido valpróico	Depakotol		3-5	1-4		5-20	250-750mg (1,5-5mg/kg), 1-3x aumento (5-10mg/kg) manutenção 80-70mg (1,5-5mg/kg)	60mg/kg
Valproato de sódio	Depakene Epilenil Valpakine	comp. 300;500 mg xarope 288mg/kg comp. 300;500 mg caps. 250mg gts 250mg/5ml cap. 200;500mg suspensão 200mg/ml	3-5	1-4		5-20	250-750mg (1,5-5mg/kg), 1-3x 750-2000mg/dia	60mg/kg
Divalproato	Depakote	comp. 250;500mg						
Lamotrigina	Lamictal Neurium	comp. 25,50 e 100mg comp. 50 e 100mg	1-2	2-3		5-7	100-200mg, 2x 500-700mg/dia	400mg
Gabapentina	Progesse Neurontin	comp. 300;400mg cap. 300; 400mg					300-400mg, 3-4x início 300mg (5mg/kg), 1x manutenção 300-600mg (5mg/kg), 3x 900-6400mg/dia	6400mg
Topiramato	Topamax	comp. 25; 50; 100mg				12	ataque 25mg, 2x manutenção 100-200mg, 2x 200-800mg/dia	1600mg
Vigabatrina	Sabril	cap. 500mg					1,5-2,5g (45mg/kg), 1-2x 2.000-3.000mg/dia	4g

Quadro 15.b

Local de eliminação e considerações farmacocinéticas especiais			
Droga	Eliminação	Efeito em outras drogas	Efeito de outras drogas
Carbamazepina	> 95% hepática	Indutor	Induzida ou inibida; metabólito ativo
Fenitoína	> 90% hepática	Indutor	Absorção pode ser alterada ou pode ser deslocada da ligação protéica; inibida ou induzida
Fenobarbital	75% hepática, 25% renal	Indutor	Inibido ou induzido
Gabapentina	100% renal	Nenhum	Nenhum
Lamotrigina	90% hepática	Nenhum	Inibida ou induzida
Oxcarbazepina (derivado monodróxido) 45% hepático	45% renal	Leve indutor; contraceptivos orais, inibidor específico do CYP 2C19, do GUT	Prodroga; metabolizada a derivado monodróxido; induzida
Topiramato	30%-50% hepática, 50%-70% renal	Específico inibidor (CYP 2C19), induz contraceptivos orais	Induzida
Valproato	> 95% hepática	Inibidor pode deslocar ligação protéica	Pode ser deslocada da ligação protéica; inibida ou induzida
Vigabatrina	100% renal	Reduz fenitoína	Nenhum

Carbonato de lítio. É indicado na prevenção da enxaqueca e da cefaléia em salvas¹⁰ e no tratamento dos transtornos bipolares. Apresenta efeito estabilizador de membranas relacionado à redução da atividade catecola-

minérgica mediada, possivelmente pelos sistemas enzimáticos que aumentam transporte do Na⁺ através das membranas neuronais⁴². Melhora a disponibilidade da 5-HT no encéfalo, modifica as ligações centrais adrenérgicas,

Edição Especial

dopaminérgicas, gabaérgicas e de opióides, e inibe a produção central e periférica de adenilciclase e de seus receptores mediada pelo AMPc, incluindo a induzida pela PGE²⁴. É eficaz, associado à amitriptilina, no tratamento da síndrome do ombro doloroso²¹⁹ e no tratamento das cefaléias em salvas em doses semelhantes às necessárias para o tratamento de transtornos bipolares¹⁵⁰. Isoladamente ou combinado com ADTs ou neurolépticos é útil no tratamento da dor associada a transtornos afetivos bipolares e à depressão recorrente unipolar.

O início da ação ocorre em 1 a 3 semanas. A dose varia de 300 a 600mg, 3 a 4 vezes ao dia, e deve ser menor nos idosos. Recomenda-se realizar periodicamente sua dosagem sérica para aferir a relação entre a resposta clínica e a farmacocinética da medicação avaliada, função renal, o hemograma, o eletrocardiograma e os testes de função tireoidiana nestes doentes. É excretado no leite materno. Interage com antitireoidianos, iodeto de cálcio e de potássio; pode potencializar os efeitos hipotieroidianos desses agentes. Os AAINHs podem aumentar seus efeitos tóxicos e os diuréticos podem resultar em grave toxicidade. A ingestão de quantidades aumentadas de cloreto de sódio e de líquidos é recomendada. Associado ao haloperidol, pode causar neurotoxicidade (síndromes extrapiramidais) irreversível^{10,42}.

Pode causar anormalidades funcionais, tireoidianas, cardíacas, neuromusculares, neurotróficas, dermatológicas e congênitas¹⁰. Dentre as reações adversas, citam-se: poliúria, polidipsia, diarreia, náuseas, tremor, sonolência, confusão mental, taquicardia, irregularidade do pulso, hipotensão arterial, dispnéia e hipotireoidismo. O hipotireoidismo induzido pelo lítio normalmente melhora com o uso de hormônios tireoidianos e o tremor pode ser controlado com propranolol¹⁵⁰. Nos doentes tratados devem ser avaliados o hemograma, a creatinina, os eletrólitos, as funções tireoidianas, o exame de urina e a dosagem do volume urinário de 24 horas. A administração deve ser mais freqüente em doentes que fazem uso de diuréticos, carbamazepina e AAINEs.

A taxa de abandono com o carboreto de lítio é inferior a 3%.

Miorrelaxantes. A lesão do trato corticoespinal, vestibuloespinal e reticuloespinal pode resultar em excitação exagerada ou redução da inibição segmentar, induzindo hiperatividade α ou γ . Os neurotransmissores excitatórios (glutamato, aspartato, sP) regulam o tônus muscular, pois atuam na liberação de neurotransmissores excitatórios liberados pelos aferentes primários na medula espinal e inibitórios liberados pelos interneurônios (GABA, glicina) ou monoaminérgicos facilitadores das atividades

reflexas (Nadr, 5HT, dopamina). Alguns miorrelaxantes atuam inibindo a liberação de Ca⁺⁺ (dantrolene) nos músculos e outros, nos circuitos multissinápticos segmentares e supra-segmentares ao atuarem em receptores do complexo GABA (diazepam) ou nos receptores GABA₂ (baclofeno).

O baclofeno é um miorrelaxante com efeito antineurálgico utilizado no tratamento da espasticidade, doença de Parkinson, neuralgia do trigêmeo, cefaléia, neuralgia pós-herpética e outras dores neuropáticas^{29,36,64,141}. Parece ser eficaz no tratamento da lombalgia aguda. Atua via receptores GABA₂, hiperpolarizando as terminações dos aferentes primários e nos núcleos sensitivos inibindo a liberação de aminoácidos excitatórios (glutamato)^{29,163}. Inibe reflexos mono e polissinápticos na medula espinal, atuando à semelhança de neurotransmissores inibitórios. A forma levógira é mais eficaz que a dextrógira¹⁴¹. Pode ser utilizado por VO ou via intratecal. A excreção é renal. O início da ação antiespástica ocorre horas ou dias após sua administração, sendo o efeito de pico muito variado. Em bolo, por via intratecal, o efeito antiespástico dura 4 horas e melhora a espasticidade, apresentando efeito analgésico especialmente em doentes com dor neuropática resultante de lesões espinais, principalmente agudas. A associação com carbamazepina, ADs e DFH melhora o resultado do tratamento^{37,38}. Potencializa o efeito depressor do álcool, barbituratos, narcóticos e anestésicos voláteis^{29,141}. A suspensão abrupta pode gerar alucinações, convulsões e aumento súbito da espasticidade. Pode comprometer a atenção. Sonolência, sensação de fraqueza, prostração, náuseas, vômitos, ataxia e aumento da desidrogenase láctica são comuns com seu uso^{29,37,38,163,205}. Em casos de intoxicação podem ocorrer taquicardia, palpitações, hipotensão arterial, angina, vertigem, tontura, excitação, cefaléia, alucinações, euforia, disartria, convulsões, síncope, borramento visual, estrabismo, mialgias, dispnéia, depressão respiratória, salivação, obstipação intestinal, diarreia, disageusia, dor abdominal, erupção cutânea, prurido etc.^{64,141,163,205}. Nos casos de ingestão do medicamento, a indução de vômito com ipeca, a lavagem gástrica e a administração de carvão ativado são recomendadas^{29,141}.

A tizanidina é um agonista α -₂-adrenérgico espinal que reduz a liberação de aminoácidos excitatórios. É eficaz no tratamento da dor lombar aguda e da espasticidade resultante de lesões do SNC.

A flupirtina é miorrelaxante e analgésico com potência intermediária entre o paracetamol e a morfina. Seu mecanismo de ação não está estabelecido; parece atuar na medula espinal e no encéfalo, além de inibir a síntese de PGs nos tecidos. A analgesia é parcialmente devida à modificação da atividade noradrenérgica. O efeito máximo é atingido 30 min após a administração por VO e mantém-se durante 3 a 5 horas. A meia-vida é de 10 horas. É metaboli-

zada no fígado e excretada na urina e na bile. Deve ser evitada em doentes que exerçam tarefas que exijam crítica, em gestantes e em lactentes. Pode alterar a bilirrubinemia e a concentração do urobilinogênio e das proteínas na urina. Potencializa o efeito do álcool e dos psicofármacos e modifica a atividade dos anticoagulantes. Não deve ser associada ao acetaminofeno¹⁴¹. Sonolência, cefaléia, vertigens, alterações visuais, epigastralgia, diarreia, xerostomia, náuseas, vômitos, obstipação, diaforese e reações cutâneas podem ocorrer com seu uso.

A ciclobenzaprina promove ação miorrelaxante por atuar em circuitos polissinápticos no tronco encefálico e na medula espinal. É eficaz no tratamento da dor lombar aguda e da fibromialgia. Melhora os espasmos musculares, a dor e as anormalidades eletromiográficas em doentes com cervicálgia de modo mais expressivo que o diazepam e o placebo. Apresenta efeito sedativo e indutor do sono por mecanismos semelhantes aos da amitriptilina^{159,216}. O citocromo P4502D6 exerce pequeno papel no seu metabolismo. É contra-indicada em doentes com hipertireoidismo, ICC, isquemia miocárdica, arritmias cardíacas, bloqueio de ramo cardíaco e outras anormalidades de condução cardíaca e em doentes que fazem uso de IMAOs. Apresenta efeitos colaterais semelhantes aos ADTs. Pode induzir suicídio em doses elevadas.

O carisoprodol atua em circuitos multineuronais do tronco encefálico e na medula espinal. Apresenta efeito sedativo e miorrelaxante²¹⁶. É eficaz no tratamento da dor lombar aguda e ineficaz no tratamento da dor por disfunção

temporomandibular. É metabolizado a meprobamato. É contra-indicado em doentes com porfíria intermitente aguda ou com hipersensibilidade ao meprobamato. Fraqueza, impotência funcional, tonturas, vertigem, soluços, insônia, depressão, taquicardia, síncope, eritema, asma, náuseas e vômitos são adversidades observadas com seu uso¹⁵⁹. Pode induzir dependência ao meprobamato; a suspensão pode causar síndrome de retirada, caracterizada por dor abdominal, insônia, tremores, cefaléia e náuseas.

A orfenadrina é um relaxante muscular que exerce atividade anti-histamínica, relaxante muscular, noradrenérgica e serotoninérgica central e atividade anticolinérgica muscarínica central e periférica²¹⁶. Deve ser empregada com cuidado em prostáticos e em glaucomatosos¹⁵⁹. Obstipação, xerostomia, retenção urinária, astenia, fadiga, sonolência, alucinações, confusão mental, hipotensão arterial, taquicardia sinusal, borramento visual e hipertensão intra-ocular em doentes com glaucoma de ângulo fechado podem ocorrer com seu uso.

Estudos controlados revelam que miorrelaxantes representados pela ciclobenzaprina, tizanidina, carisoprodol, baclofeno e diazepam são mais eficazes do que o placebo no tratamento da dor lombar aguda e na disfunção temporomandibular. Alguns trabalhos demonstraram ser ineficazes no tratamento da dor por disfunção temporomandibular.

No quadro 16 são apresentados os miorrelaxantes mais empregados nos doentes com dor no Brasil.

Quadro 16 – Relação dos miorrelaxantes mais empregados para o tratamento dos doentes com dor no Brasil¹⁵⁹

Nome farmacológico	Nome comercial	Apresentação	Dose	Início	Duração (h)	Dose máxima de (mg)	Meia-vida de recidiva de eliminação (h)
Baclofeno	Liorezal	comp. 10mg amp. (via intratecal) 250mg	VO dose inicial 5-10mg, 3x manutenção 5-30mg, 3x intratecal bolo 25-75µg infusão 3-8 µg/h	horas/dia/ s/semanas	4-8	120	2,5-4
Flupirtina	Katadolon	comp. 100mg	100mg, 2-4x/dia			600	
Ciclobenzaprina	Miosan	comp. 5;10mg	5-10mg, 3-4x/dia	1h	4-6	60	2-3
Carisoprodol	Dorilax	comp. 250mg	20-100mg, 2-4x/dia	1h	4-6		14
	Mionevrix Somaflex Tandrilax	comp. 250mg comp. 100mg comp. 125mg	350mg, 4x	< 30 min	4-6		8
Orfenadrina	Algiflex	comp. 35mg fr. 10mg	VO 20-100mg, 2-4x/dia				
<i>Orfenadrina associações</i>	Dalgex	comp. 35mg					
	Dorfen	comp. 35mg fr. 10ml amp. 35mg					
	Doricin	comp. 35mg fr. 10ml					
	Flexdor	comp. 35mg fr. 35mg					
	Recilugo	comp. 0,02g					
	Rielex	comp. 35mg					
Tizanidina	Sirdalud	comp. 2mg	2-8mg, 3-4x/dia	1-2h	6		2,5
Clorzoxazona	Dorpinol						
Metocarbonol	Dorserol						
	Mio-Citalgin	comp. 150mg					
	Mioflex	comp. 150mg					
	Paceflex	comp. 150mg					

Edição Especial

Ansiolíticos. Apresentam efeito sedativo, ansiolítico, anticonvulsivante e miorelaxante. São eficazes no tratamento da ansiedade, fobia, insônia inicial, espasmos musculares, mioclonias, espasticidade e convulsões^{163,206,207,210,211}. Ligam-se aos receptores diazépínicos localizados na região do complexo receptor do GABA-A, facilitando a penetração intracelular do Cl⁻, gerando hiperpolarização e reduzindo a excitabilidade neuronal^{162,163}. A ativação dos receptores benzodiazépínicos altera os efeitos da Nadr, 5-HT, dopamina e GABA⁸². A ação é cortical e, em parte, sediada no sistema límbico e na medula espinal. Inicialmente, prolongam a fase 2 e reduzem a duração das fases 3 e 4 do sono¹⁶². A aplicação intratecal gera analgesia devido ao aumento da atividade opióide nos receptores NMDA e, menos intensamente, da atividade dos receptores benzodiazépínicos¹⁵⁵. A administração intracraniana não promove analgesia, abole a hipotalgesia e antagoniza o efeito antinociceptivo da morfina talvez devido à ativação dos receptores GABA-A e NMDA. É possível que o uso prolongado de benzodiazépínicos altere a atividade serotoninérgica e a função dos receptores benzodiazépínicos.

O diazepam apresenta meia-vida longa (> 20h), o alprazolam, o lorazepam e o clordiazepóxido, meias-vidas intermediárias (6-20horas), e o midazolam, o triazolam e o flurazepam, meias-vidas curtas (< 6 horas)^{161,163}. Como indutores do sono, o lorazepam, o flunitrazepam, o furazepam, o triazolam e o midazolam são os mais empregados, como ansiolíticos, o alprazolam, o cloxazolam, o bromazepam e a buspirona, e como miorelaxante, o diazepam^{10,162}.

Podem ser usados durante período de tempo curto (4 semanas ou menos), para controlar a ansiedade, tensão, espasmos musculares e insônia que, freqüentemente, associam-se à dor aguda ou que se manifestam durante a exacerbação da dor aguda ou crônica⁸⁷. Parecem ser eficazes no tratamento da lombociatalgia aguda quando há espasmo muscular^{87,101}.

O alprazolam apresenta propriedades antidepressivas e particular eficácia no tratamento das anormalidades do pânico^{52,141,162}.

O diazepam é inútil no tratamento da espasticidade, mas não é eficaz no tratamento da dor resultante de espasmos da musculatura cervical.

O midazolam apresenta efeito mais rápido, duração de efeito mais curto, menos reações locais e maior efeito amnésico que o diazepam. A potência sedativa é 3 a 4 vezes maior que a do diazepam. Pode ser usado por via intratecal no tratamento da dor lombar e da espasticidade^{141,162,163}.

A buspirona alivia a ansiedade sem causar muita sedação, sonolência ou amnésia. É especialmente indicada em casos de déficit de concentração^{162,163}. Atua, provavelmente, como agonista parcial 5HT_{1A} no sistema límbico, hipocampo, mesencéfalo e hipotálamo¹⁶².

O flumazenil é antagonista do receptor de benzodiazepina que bloqueia o efeito inibitório do diazepam sobre a morfina⁶⁸.

Os diazépínicos produzem sedação relacionada à dose. São metabolizados e eliminados pelos rins e pelo fígado^{141,162}. Não apresentam efeito analgésico primário. O limiar da dor pode ser elevado devido ao controle da ansiedade e da agitação. Devem ser usados com cautela em doentes com glaucoma de ângulo fechado^{141,162,163}, em idosos ou quando os doentes fazem uso de outras medicações depressoras do SNC. Não devem ser prescritos para crianças com menos de 12 anos de idade. Doentes com insuficiência respiratória crônica são muito sensíveis à ação dos diazépínicos¹⁴¹. Nessas eventualidades, excessiva sedação e hipoventilação podem ocorrer. Os efeitos depressores sobre o SNC e circulatórios são potenciados pelo álcool, opióides, sedativos, barbituratos, fenotiazinas, IMAOs e agentes anestésicos voláteis^{141,162,163}. São contra-indicados em casos de hipersensibilidade aos diazépínicos.

Produzem mínimos efeitos depressores sobre a ventilação e sobre a circulação na ausência de outros depressores do SNC. Podem comprometer as atividades que exijam alerta. Tolerância aguda pode manifestar-se especialmente com agentes de meias-vidas curtas (triazolam)^{162,163}. Podem causar reação de retirada caracterizada por hiperatividade neurovegetativa, resultando em tremor, sudorese, insônia, taquicardia, hipertensão arterial sistólica e, raramente, convulsões. Deprimem o SNC, acentuam a hostilidade, pervertem o ritmo do sono, inibem a liberação de 5-HT, podem causar dependência psíquica somática, comprometimento da cognição, aumentam a percepção da dor e causam depressão, o que limita seu uso em doentes com dor crônica⁸¹. Apenas o clonazepam apresenta efeito antineurálgico^{35,141}.

Dentre suas principais reações adversas de seu uso, citam-se: síndrome vago-vagal, hiper ou hipotensão arterial, bradi ou taquicardia, complexos prematuros ventriculares, sedação, tontura, fraqueza, depressão, agitação, amnésia, euforia, histeria, psicose, delírios, movimentos tônico-clônicos, agitação psíquica, modificações do apetite, borramento visual, erupção cutânea, urticária, prurido, broncospasmo, laringospasmo, apnéia, hipoventilação, salivação, sensação de sabor ácido na boca, sensação de frio ou de calor no local da injeção etc. As manifestações tóxicas caracterizam-se por depressão respiratória, apnéia, hipotensão arterial, confusão mental, convulsões e coma^{141,162,163}. Os efeitos adversos são mais intensos em idosos e em doentes com lesões encefálicas. Podem causar depressão aguda em 18% dos doentes¹¹⁹. Há abandono ao tratamento em 5% dos casos.

Havendo intoxicação, a medicação deve ser descontinuada ou a dose reduzida, o suporte circulatório e ventilatório instituído, a reversão do efeito farmacológico induzida com a infusão IV de flumazenil (0,2-2mg IV), a

emese induzida com xarope de ipeca e a lavagem gástrica e a administração de carvão ativado realizadas quando a medicação tiver sido ingerida. A hemodiálise não é útil. Havendo síndrome de abstinência, a hiperatividade pode ser controlada com barbituratos. A injeção intra-arterial resulta em vasoespasmos e em gangrena. O tratamento

dessa complicação deve ser realizado com injeção intra-arterial de fentolamina (5-10mg diluída em 10ml de soro fisiológico) e com bloqueio do sistema nervoso neurovegetativo simpático^{141,162,163}.

No quadro 17 são relacionados os ansiolíticos mais empregados no nosso meio.

Quadro 17 – Ansiolíticos mais utilizados no Brasil¹⁵⁹

Nome farmacológico	Nome comercial	Apresentação	Início (min)		Pico (min)		Duração		Dose	Dose Máxima / Dia	Metabólitos ativos
			IV	VO/IM	IV	VO	IV (min)	VO/IM (h)			
Benzodiazepinas											
Clonazepam	Rivotril	com. 0,5;2mg amp. 2,5mg		20-60		1-2h		6-10h	inicial 0,5mg (0,01-20mg 0,03mg/kg), 3x manutenção (0,5-6mg), 3x		
Clorazepato	Tranxilene	cap. 5;10;15mg		30-60							Não
Clordiazepóxido	Psicosedin	comp. 5;10mg		5		15min n		20-80	10-20mg, 2-3x (0,1-0,2mg/kg)	100mg	
Diazepam	Ansilive Calmociteno Compaz Diazepam Diazepam Dienpax Kiatrium Letansil Noan Pazolini Somaplus Valium	cap. 5;10mg amp. 10mg cap. 5;10mg amp. 10mg;2ml cap. 5;10mg amp. 10mg 2ml;10mg cap. 5;10mg amp. 10mg 2ml;10mg cap. 5-10mg dr. 5mg cap. 5;10mg amp. 10mg	< 2	15-60	3-4	1h	15	2-6	VO sedação 5-10mg/ 1x antiespástico 5-10mg (0,15-0,3mg/kg), 6x IV 0,1-0,2mg/kg	60mg	Sim
Estazolam	Noctal	comp. 2mg		15-30							Não
Clofazepam	Elum Olcadil	cap. 1;2; 4mg cap. 2;4mg							1-2mg/ 2-4x	12mg	
Lorazepam	Anosedil Lorax Lorium Max-Pax Mesmerin	cap. 1;2mg cap. 1;2mg cap. 1;2mg comp. 1mg cap. 1;2mg		20-30		2h		6-10	0,5-3mg (0,02-0,08mg/kg), 2-3x	10mg	
Bromazepam	Bromazepam Bromazepam Brozepax Calmex Deptran Lexotan Nervium Novazepam Somalium	cap. 3;6mg cap. 3;6mg cap. 3;6mg comp. cap. 3,0mg cap. 3;6mg cap. 3;6mg cap. 3;6mg cap. 3;6mg comp. 3;6mg				1-4h		12	1,5-3mg, 1-3x	12mg	
Clobazam	Frisium Urbanil	cap. 10;20mg cap. 10;20mg							10-30mg	30mg	
Alprazolam	Frontal	comp. 0,25;0,5;1mg		20-30		1-2h		6-10	0,25-1mg, 3x	4mg	
Midazolam	Dormonid Dormium Domire	comp. 15mg amp. 15;50mg comp. 15mg amp. 15;50mg comp. 15mg amp. 15;50mg	0,5	5-15	3-5	15-30min n	15-80	2-6	VO 20-40mg (0,5-2mg/kg) IM 2,5-10mg (0,05-0,2mg/kg) IV 0,5-5mg (0,025-1mg/kg)	1mg/kg/h	Sim
Nitrazepam	Nitrapan Nitrazepol Sonebon	cap. 5mg cap. 5mg cap. 5mg		30-60							Não
Flunitrazepam	Fluserin Rohypnol	cap. 2mg comp. 1mg		15-30				6-8	1-2mg	6mg	Sim
Triazolam	Halcion	cap. 0,25;0,5;1mg cap. 30mg							0,25-0,5mg		
Flurazepam	Dalmadom	cap. 30mg		30-60		15-20		7-8	15-30mg		Sim
Agentes atípicos											
Bupiriona	Ansienon	cap. 5;10mg						4	20-30mg	60mg	
	Ansitec Buspanil Buspar	cap. 5;10mg cap. 5;10mg cap. 5-10mg									
Ciclopirlolona											
Zopiclona	Imovane	comp. 7,5mg		20-30		60		5	3,5-7,5mg		Sim
Imidazopiridina											
Zolpidem	Stilnox	comp.		20-30		40			10-20mg	20mg	Não
Antagonistas											
Flumazenil	Lanexat	amp. 5mg/5ml							IV 0,2-2mg		

Edição Especial

8. Psicoestimulantes. A dextroanfetamina e a metanfetamina (anfepramona) potencializam o efeito analgésico dos opióides, combatem seus efeitos sedativos e exercem ação antidepressiva^{39,57,93}. Tolerância e dependência manifestam-se rapidamente com esses fármacos⁹³. O metilfenidato é utilizado para reverter a sonolência

resultante da ação dos opióides^{93,147}. O mazindol parece apresentar efeito analgésico⁹³. Taquicardia, insônia, agitação e acidentes cardiocirculatórios são descritos com tais fármacos.

No quadro 18 estão apresentados os psicoestimulantes mais empregados no Brasil.

Quadro 18 – Psicoestimulantes disponíveis no Brasil⁵⁹

Nome farmacológico	Nome comercial	Apresentação	Dose/dia	Pico
Anfepramona	Dietilpropiona	comp. 75mg	75mg	
	Dualid	comp. 25;50;75mg		
	Hipofagin S	comp. 25;75mg		
	Inibex S	comp. 25;75mg		
Mazindol	Absten S	cap. 1mg	1-2mg, 1-3x	
	Dasten	cap. 2mg		
	Fagolipo	cap. 2,0 mg		
	Magrinex	comp.		
	Moderine	cap. 1,50 mg		
Metilfenidato	Ritalina	comp. 10mg	10mg, 1 -3x	2h

Anti-histamínicos. Os anti-histamínicos apresentam efeito sedativo, antiemético, anticolinérgico, antialérgico, antiespasmódico, orexígeno e anestésico local^{67,141,163}. Podem proporcionar melhora de algumas síndromes dolorosas, especialmente em doses elevadas¹⁴¹. A ação tranqüilizante e sedativa decorre da depressão da atividade subcortical do SNC. O efeito antiemético, resultante da ação anticolinérgica central e depressora do SNC, é útil em várias condições, especialmente durante as crises de cefaléia¹⁸⁷ e na prevenção da enxaqueca (pizotifeno, ciproptalina)¹⁸⁷. Potencializam o efeito sedativo e analgésico dos opióides e controlam a emese induzida por esses fármacos.

A hidroxizina apresenta atividade analgésica intrínseca, sendo muito útil no tratamento da ansiedade associada às síndromes dolorosas crônicas. Cruza a placenta. É possível que se acumule no leite materno^{67,141}.

A prometazina é um derivado fenotiazínico bloqueador de receptor H1 com ação sedativa moderada, anticolinérgica e anticinetótica. Em doses elevadas, apresenta efeito antipsicótico^{67,141,163}.

Os anti-histamínicos podem comprometer a crítica. Devem ser evitados em gestantes e em nutrízes. Interação com o álcool, sedativos, barbitúricos, narcóticos, anesté-

sicos voláteis e anticolinérgicos (atropina). Ocorre efeito hipotensor paradoxal quando associados à adrenalina^{141,159}. Hiper ou hipotensão arterial, taqui ou braquicardia, sensação de opressão torácica, sedação, tonturas, alentecimento do discurso, cefaléia, ataxia, desinibição, tremores, convulsões, náuseas, diarreia e petéquias podem ser observados com o uso desses fármacos^{10,114,141,149}. O aumento do apetite pode ser útil em certas circunstâncias e constituir e adversidade em outras. Em dose tóxicas, causam sedação excessiva e hipotensão arterial. O uso por via IM pode resultar em dor, necrose tecidual e em abscesso. A injeção intra-arterial pode causar trombose e gangrena.

Os efeitos colaterais devem ser tratados com a descontinuidade ou redução da dose e com assistência cardiocirculatória. Em casos de intoxicação, a indução da emese com ipeca, a ingestão de água, a lavagem gástrica e a administração de carvão ativado são indicadas. A administração de fenilefrina, noradrenalina ou metaraminol é recomendada em casos de hipotensão arterial. A adrenalina deve ser evitada^{67,141}.

No quadro 19 estão relacionados os medicamentos anti-histamínicos mais utilizados no nosso meio.

Quadro 19 – Relação dos anti-histamínicos utilizados como adjuvantes no tratamento ou profilaxia da dor no Brasil¹⁵⁹

Nome farmacológico	Nome comercial	Apresentação	Dose	Início	Pico	Duração
Prometazina	Cloridrato de Prometazina	comp. 25mg	VO/IV/IM 12,5-50mg	IM/VO 15-30min IV 2-5 min	IV/IM/VO < 2h	IV/IM/VO 2-8h
	Fenergan	amp. 25mg				
	Pamergan	amp. 50mg				
	Periatin	comp. 4mg				
Ciproptadina	Preptin	susp. 2mg/5ml	4mg (0,125mg/kg), 3-6x	30-60 min		8-12h
	Sandomigran	dr. 0,5mg				
Pizotifeno	Alin-RP	xarope	0,5-1,5mg, 3x	15-30min	1h	4-6h
Hidroxizina		0,5mg/ml	50-100mg (1-2mg/kg), 3-4x		2-3h	
Hidroxizina associações	Marax	comp. 10mg				

Anestésicos locais (ALs). Os ALs, por via sistêmica, são utilizados no tratamento da enxaqueca, da dor neuropática, do prurido e das arritmias ventriculares^{141,163,169,174}. Os bloqueios anestésicos de raízes ou troncos nervosos somáticos e neurovegetativos e as anestésias IV regionais são úteis no tratamento das neuralgias focais ou segmentares²³⁵. Há evidências de que os canais de Na⁺ presentes em fibras nociceptivas amielínicas são hiperexcitáveis em neuromas dolorosos⁵⁰ e em condições inflamatórias. Os ALs estabilizam as membranas neuronais e bloqueiam os canais de Na⁺ resistentes à TTX, inibindo o fluxo de Na⁺ necessário para a deflagração dos potenciais de ação^{141,163,169}. Quando administrados por via IV, geram analgesia central devido à ação anestésica local, à inibição da liberação central de neurotransmissores (sP, ATP) dos aferentes primários nociceptivos, ao bloqueio central das unidades do sistema nervoso neurovegetativo simpático e à inibição de reflexos vasoconstritores induzidos pela dor^{141,169}.

São antiarrítmicos do grupo 1-b. A lidocaína suprime o automatismo cardíaco, aumenta o período refratário efetivo, encurta a duração do potencial de ação e diminui a velocidade máxima da despolarização. Em doses terapêuticas, os ALs não alteram a pressão arterial, a contratilidade miocárdica e a frequência cardíaca. A administração repetida pode resultar em acúmulo. Vias de administração especiais podem ser utilizadas quando da impossibilidade da via IV; a via endotraqueal permite a administração de ALs diluídos a 50%. Elevados níveis plasmáticos podem produzir vasoconstricção e reduzir o fluxo sanguíneo em várias regiões do organismo.

A prilocaína exerce potência semelhante à lidocaína, porém é menos tóxica. É metabolizada no fígado, gerando ortotoluidina, que oxida a hemoglobina transformando-a em meta-hemoglobina. Quando a dose de prilocaína excede 600mg, a concentração de meta-hemoglobina pode atingir níveis que geram cianose e comprometem a capacidade de transporte de oxigênio^{141,169}.

O EMLA (emulsão de óleo, água, prilocaína a 2,5% e lidocaína a 2,5%) é utilizado no tratamento da dor associada a mononeuropatias e polineuropatias periféricas (neuralgia pós-herpética, neuralgia diabética) e para anestesia tegumentar durante a execução de pequenos procedimentos cirúrgicos no tecido celular subcutâneo. A penetração tecidual e a ação sistêmica resultante de ambos os anestésicos são aceleradas com o aumento da temperatura corpórea na área de aplicação. O início, a profundidade e a duração da anestesia dependem da duração da aplicação. Esta tende a aumentar durante as primeiras 3 horas após o início do tratamento. Não deve ser aplicado em mucosas, tegumento inflamado ou lesado ou em superfícies com áreas superiores a 2000cm^{32,141,173}.

A mexitelinina é utilizada VO e exerce atividade anestésica, antiarrítmica e analgésica em dores lancinantes

de origem neuropática (neuralgia do trigêmeo, outras neuralgias da face, neuralgia pós-herpética, neuralgia diabética)⁹⁵. Apresenta propriedades farmacológicas semelhantes às da quinidina e da procainamida. Atravessa a barreira placentária e é eliminada no leite materno^{141,159}.

A lidocaína, por via IV, é utilizada para analgesia em doentes com dor neuropática (até 500 mg [5mg/kg/h]), 250 ml de soro fisiológico (8,35 mg/min, 60 minutos)^{55,133}.

A duração e a qualidade da anestesia regional podem ser magnificadas com a adição de adrenalina, α -2 agonistas adrenérgicos (clonidina) e opióides à solução^{141,163,235}. A alcalização aumenta a velocidade de instalação e a duração da anestesia local ou regional (1ml de bicarbonato de sódio a 8,4% em 10ml de solução anestésica). Os níveis séricos da mexitelinina são reduzidos com o uso concomitante de fenitoína, fenobarbital e rifampicina e aumentados com a teofilina. A absorção gastrointestinal é diminuída com narcóticos, atropina, hidróxido de magnésio e alumínio^{141,163}. Efeitos aditivos sobre o coração podem ocorrer quando associados ao propranolol ou quinidina. A meta-hemoglobinemia é complicação grave que se manifesta quando a prilocaína é associada a fármacos meta-hemoglobinizantes (sulfonamidas, acetaminofeno, corantes de anilina, mesocaína, dapsona, nitratos, nitritos, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitroprussiato, fenacetina, fenobarbital, fenitoína, quinino). Os ALs potencializam o bloqueio neuromuscular dos curares e interagem com β -bloqueadores e cimetidina, que reduzem o seu clareamento. Os benzodiazepínicos, os barbituratos e os anestésicos voláteis elevam o limiar convulsivante dos ALs^{141,163,169}.

O metabolismo de eliminação é hepático (lidocaína). Devem ser usados com cautela em idosos, hipotensos e em doentes com ICC ou com comprometimento da função hepática e em gestantes. São contraindicados em doentes com choque cardiogênico ou com bloqueio cardíaco de segundo e terceiro grau. Devem ser evitados em doentes com história de alergia aos ALs ou em crianças com menos de 1 mês de idade. A desinsuflação do manguito deve ser realizada gradualmente após a realização dos bloqueios IV regionais^{141,163,169}.

Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, hipotensão arterial, braquicardia, bloqueio da condução cardíaca, arritmias cardíacas, palidez cutânea, colapso circulatório, depressão respiratória, broncospasmo, confusão mental, tonturas, tremores, alentecimento do discurso, dormência perioral, parestesias, ansiedade, sonolência, inquietação, euforia, convulsões, borramento visual, diplopia, hipoacusia, zumbidos, nistagmo, eritema,

Edição Especial

edema, urticária, prurido, edema angioneurótico, reações anafiláticas, meta-hemoglobinemia, leucopenia e agranulocitose são manifestações tóxicas desses fármacos. Aracnoidite, comprometimento da função vesical, déficits motores e sensitivos, permanentes ou temporários, podem ocorrer quando a via intratecal é utilizada, especialmente com solução hiperbárica de lidocaína a 5%^{141,169}.

As complicações devem ser tratadas com a suspensão ou redução da medicação, suporte ventilatório

e cardiocirculatório e acidificação urinária; benzodiazepínicos (diazepam 0,025mg-0,2mg/kg, IV; midazolam 0,25mg-1mg/kg, IV) ou barbitúricos (tiopental sódico 0,5-2mg/kg, IV) devem ser prescritos para o controle das convulsões e oxigenioterapia é recomendada; a meta-hemoglobinemia é tratada com azul de metileno (1-2ml/kg, IV/ 5 minutos); quando os ALs houverem sido ingeridos, a emese induzida é indicada^{141,163,169,235}.

No quadro 20 estão relacionados os ALs mais empregados no nosso meio.

Quadro 20 – Anestésicos locais mais utilizados no Brasil¹⁵⁹

Nome farmacológico	Nome comercial	Potência relacionada à lidocaína	Nervo periférico e percutâneo	Gânglio estrelado	Plexo celiaco	IV regional	Espinal	Epidural	Sistêmico IV	Pleural	Dose máxima individual
Curta duração											
Cloroprocaína	Cloridrato de Procaína 1% ; 2% Colutóide Fornegin Timpanol Otolóide	1	< 40ml				50-100mg (0,5-5%)	bolo 200-750mg (1,5-2mg/kg) 10-25ml/ 2% infusão 20-30ml/h (20mg/kg)	10-20mg/kg		1000mg s/adr (12mg/kg) c/adr (15mg/kg)
Duração			0,5-1h				0,5-1h	0,5-1h	30min		
Média duração											
Lidocaína	Cloridrato de Lidocaína a 2% Lidocaína c/s sem adr. Lidocaína para raqui anestesia 5% Tidoaína gel a 2% Lidocord a 2% Pomada de Lidocaína a 5% Xylocaína a 0,5;1,2% Xylocaína Viscosa a 2% Xylestesin Lidojet	1	1-60ml/ 0,5-5mg/kg (0,5;2%)	10-20ml/1%	20-25ml/ 1%	MMSS 200-300mg (40-60ml / 2%) MMII 250-300mg (100-120ml/ 0,25%)	50-100mg (0,5-5%)	bolo 20-30ml/1% 200-400mg (7-9mg/kg) infusão 6-12ml/h (0,2-0,25ml/kg)/1-2%/h	50-300mg (1,5mg/kg)/ 1%		800mg (7mg/kg)
Duração			1-3h. c/adr 2-6h			1-2h	0,5-1h	1-3h			
Ropivacaína	Naropin a 0,2;0,75; 1%1		1-100ml a 0,2%					bolo10-20ml 0,2% infusão 4-14ml/h 0,5-1,5h			epidural 40mg nervo perférico 200mg
Duração			2-6h								
Prilocaina com fenilpressina	Citanest Oct 3%	1	0,5-6mg/kg (0,5-2%)			MMSS 200-250mg (40-50ml/0,5%) MMII 250-300mg (100-120ml/0,25%)		200-300mg (6-9mg/kg)/1-2%			600mg (8,5mg/kg)
Duração			1,5-3h			1-2h		1-3h			
Longa duração											
Tetracaína	Cloridrato de Tetracaína 1%	0,25	0,5-1mg/kg				5-20mg (0,4mg/kg)				3mg/kg
Duração			3-4h				0,5-3h				
Bupivacaína	Bupivacaína a 0,5% Marcaína a 0,25;0,5;0,75% Marcaína Isobárica a 0,5% Marcaína Pesada a 0,5%	0,25	< 150mg/ (0,25-0,5%)	25-50mg 10-20ml/0,25%	25-50mg (0,4-1ml/kg) (0,25%)	75-250mg (0,5-0,75ml/kg)	10-20ml (0,25-0,5mg/kg)	50-150mg (1,5-2,5mg/kg) 20-25ml/0,25%-0,5%	50-150mg	bolo 100mg (0,4ml/kg) 0,25-0,5%)	225mg (2-3,5mg/kg)
Bupivacaína associações	Bupivacaína a 0,5%+ Adrenalina Marcaína a 0,25;0,5;0,75+ Adrenalina										
Duração			1,5-6h c/adr. 8-24h				2-4h	1,5-5h		3-10h	
Lidocaína associações											
Mistura eutética de lidocaína a 2,5% e prilocaína a 2,5%	EMLA (tópico)										60g/2000 cm ²

adr= adrenalina, c= com, s= sem, máx= máxima

11. Antagonistas dos receptores NMDA

O glutamato é um neurotransmissor excitatório amplamente distribuído no sistema nervoso. É provavelmente liberado por todas as fibras aferentes primárias que fazem sinapse no CPME¹⁷⁷. Atua em duas famílias de receptores ionotrópicos (NMDA e não-NMDA) e em um grupo de receptores metabotrópicos ligados à proteína G.

A cetamina é um anestésico dissociativo que atua como antagonista não competitivo do receptor NMDA ao bloquear a fenciclidina²⁶, local de ação dos aminoácidos excitatórios e dos neuropeptídeos^{47,48}. Administrada, por via IV, na dose de 0,6 a 5mg/kg, reduz a sensibilidade, produz analgesia, amnésia e paralisa os movimentos sem comprometimento total da consciência¹⁶³. Por via IV (0,15-1mg/kg), por via IM ou SC (2,5-5mg/kg), por VO (50-60mg/5-6mg/kg) ou epidural caudal (0,5mg/kg) alivia a dor no membro fantasma, a neuralgia pós-herpética e atua como analgésico preventivo⁴⁸. Por VO, sofre intensa metabolização hepática e apenas 20% da droga atinge níveis terapêuticos; o restante é transformado em um metabólito ativo, a nor-cetamina. O início de ação por via IM é de 3 a 4 min, IV é inferior a 30 segundos. O pico, por VO, ocorre em 30 min, por via IM em 5 a 20 min e, por via IV, em 1 min. A duração de efeito por via IM é de 15 a 20 min, por IV, de 5 a 15 min e, epidural, de 4 horas. Proporciona aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, mas a respiração não é afetada, mesmo em doses anestésicas. A longo prazo, complicações podem ocorrer, incluindo hepatopatia, úlcera gástrica e déficit de memória. Durante a recuperação da anestesia, movimentos involuntários e experiências sensoriais especiais, representadas por alucinações, delírios e comportamentos irritativos podem manifestar-se. Os efeitos adversos parecem ser menos expressivos em crianças¹⁶³. O diazepam por via IV é indicado em casos de excitação exagerada.

O dextrometorfano é antagonista do canal iônico associado ao receptor NMDA, agonista dos receptores sigma-1, antagonista da recaptção de 5-HT e dos canais de Na⁺. É primariamente metabolizado pelo citocromo P4502D6, o que torna muito variável sua concentração entre os indivíduos. A dose é de 10-240mg/dia, dividida em 3 a 4 vezes. À dose de 400mg/dia parece ser eficaz no tratamento da neuralgia diabética. O início de ação ocorre em 15 a 20 min. Como aumenta a concentração da 5-HT no SNC, pode causar síndrome serotoninérgica quando associado a outros agentes serotoninérgicos como paroxetina, fluoxetina e IMAOs. Pode desencadear mania em doentes com anormalidades de transtornos bipolares.

A amantadina, por via IV, parece ser eficaz no tratamento da neuralgia pós-operatória. A menantadina parece também ser eficaz no tratamento da dor associada a neuropatias.

Agonistas e antagonistas adrenérgicos

Potencializam a ação de outros anticolinérgicos e antagonizam a ação de alguns anti-hipertensivos (alfa-metildopa, guanetidina). Os antagonistas α -1-adrenérgicos (prazosina)¹, os agonistas α -2-adrenérgicos (clonidina)¹⁴⁴ e os β -bloqueadores (propranolol, metoprolol)¹⁸⁸ são profiláticos da enxaqueca e aliviam a dor em casos de síndrome complexa de dor regional^{70,141,163}.

O propranolol é útil na profilaxia das enxaquecas e no tratamento da neuralgia do trigêmeo e da síndrome complexa de dor regional. Bloqueia os receptores β -1-adrenérgicos, reduzindo a frequência e o débito cardíaco, bloqueia os receptores β -2, aumentando a resistência vascular periférica e coronariana e inibindo o espasmo dos vasos piais do encéfalo¹⁴¹. Potencializa a depressão miocárdica dos anestésicos inalatórios e injetáveis, o efeito vasoconstritor da adrenalina e os efeitos da digoxina e dos relaxantes musculares não despolarizantes e despolarizantes. Aumenta os níveis séricos da clorpromazina, cimetidina, halotano, digoxina e morfina e reduz os níveis de indutores enzimáticos (fenitoína, fenobarbital, rifampicina)¹⁹⁸. Apresenta efeito aditivo com catecolaminas (reserpina) e bloqueadores de canais de Ca⁺⁺ e evidencia os efeitos inotrópicos negativos da cetamina. Antagoniza o efeito cardioestimulante e broncodilatador dos simpatomiméticos. Induz hipoglicemia e prolonga o efeito hipoglicêmico da insulina e a elevação do K⁺ plasmático em resposta à succinilcolina. É contra-indicado em doentes com choque cardiogênico, braquicardia sinusal, bloqueio atrioventricular, ICC não devida à taquiarritmia e asma brônquica. Deve ser usado com cautela em doentes diabéticos ou com história de broncospasmo ou sob tratamento com digoxina ou bloqueadores de canal de Ca⁺⁺. Existe risco de isquemia ou de infarto do miocárdio em doentes com doença coronariana e de hipertensão rebote, quando suspenso abruptamente. Em doentes que fazem uso de propranolol, a adrenalina pode causar súbito aumento da pressão arterial e da frequência do pulso^{141,163}. Seus efeitos adversos são representados por bradicardia, hipotensão arterial, bloqueio atrioventricular, ICC, angina, choque cardiogênico, arritmias cardíacas, assistolia, trombose mesentérica, hipoglicemia, hipercalemia, depressão do SNC, fadiga, desorientação, tonturas, perda da memória, convulsões, náuseas, vômitos, pancreatite, agranulocitose, púrpura trombocitopênica e não trombocitopênica, broncospasmo, dispnéia, tosse e artralgia^{141,163}. Não existe antídoto específico; em caso de intoxicação, a medicação deve ser descontinuada e o suporte cardioventilatório, o tratamento sintomático, a indução da emese com ipeca, a lavagem gástrica e o uso do carvão ativado devem ser instituídos. A bradicardia é tratada com atropina (1-2mg, IV), isoproterenol (0,02-0,15mg/kg/min, IV) e/ou com a implantação de marcapasso cardíaco. O glucágono

Edição Especial

(5-10mg/IV seguidos da dose de 1-5mg/h em infusão contínua) controla a bradicardia e a hipotensão arterial. O bicarbonato de sódio (0,5-1 mEq/kg IV, repetido, quando necessário) auxilia o controle das anormalidades da condução cardíaca^{70,141,163159}.

O metoprolol, bloqueador β -1-adrenérgico cardíaco seletivo, também inibe os receptores β -2 em altas doses. O efeito profilático na enxaqueca, em parte, é devido à inibição da vasodilatação.

A guanetidina, por infusão IV regional (técnica de Bier), é útil no tratamento da síndrome complexa de dor regional porque bloqueia os neurônios adrenérgicos, depleta as reservas e inibe a liberação de noradrenalina nas terminações nervosas^{70,83,106,141}. A recuperação desses efeitos é lenta e o efeito é prolongado. Não cruza a barreira hematoencefálica e não atua no SNC^{70,141}. São complicações do seu uso: hipotensão arterial, síncope, bradicardia, tonturas, borramento visual, diarreia, dispnéia, sensação de fraqueza, náuseas, vômitos, retenção urinária, hipoglicemia, edema e congestão nasal. O efeito bradicardizante acentua-

se quando associada à digoxina, anestésicos inalatórios e drogas depletoras de catecolaminas (reserpina). O efeito hipotensor é potencializado pelos diuréticos, álcool e outros hipotensores. É contra-indicada em doentes com feocromocitoma ou ICC^{70,141}.

A clonidina potencializa os efeitos dos opióides e dos anestésicos locais. Por via intratecal exerce atividade analgésica. Atua pré-sinápticamente em receptores acoplados aos canais de K^+ , resultando em aumento da condutância extracelular do K^+ e induzindo estabilidade neuronal. Foram identificados os subtipos a e b de receptores α -2-adrenérgicos nos neurônios do CPME; o receptor α -2-a é o responsável pelas propriedades analgésicas da clonidina²⁰⁰.

A tizanidina é um agonista α -2 adrenérgico que, por via intratecal, reverte a alodínea e a hiperpatia resultante de neuropatias. Exerce moderado efeito miorrelaxante.

No quadro 21 estão apresentados os agonistas e os bloqueadores adrenérgicos mais utilizados para o tratamento da dor em nosso meio¹⁵⁹.

Quadro 21 – Agonistas e bloqueadores adrenérgicos utilizados no Brasil para o tratamento ou profilaxia da dor²⁹

Nome farmacológico	Nome comercial	Apresentação	Dose	Início min	Pico	Duração
α-2-agonistas						
clonidina	Atensina Clonidin	cap. 0,1;0,15;0,2mg amp.	VO desintoxicação da morfina 0,1-0,3mg, 3-4x/ dia profilaxia da enxaqueca 0,1mg, 2-4x Analgésia epidural (bolo) 150-500 μ g (contínua) 10-40 μ g (0,2-0,8 μ g/kg) h Espinal (bolo) 15-150 μ g	30-60	2-4h	VO 8h Espinal 3-4h
Depletors de noradrenalina						
guanetidina		amp. 10mg comp. 10mg	VO 25-50mg (0,2mg/kg) dia IV (Bier) diluída em lidocaína e soro fisiológico membro superior 20mg solução membro inferior 30mg (10-25mg/kg) VO 0,25-2mg (5-20 μ g/kg) dia	5 - 10	10 min	3-6 sem
reserpina	Reserpina Cristalizada	comp. 0,25mg				
Bloqueadores α-1-adrenérgicos						
prazosina	Minipress SR	cap. 1;2;4mg	1-5mg, 2x		2h	
Bloqueadores β-adrenérgicos						
atenolol β 1 (cardíaca) β 2 (periférica)	Atenol Angipress	comp. 25;50;100mg comp. 25;50;100mg	25-100mg, 1x	VO < 30		24h
propranolol β 1, β 2	Antitensin Cloridrato de Propranolol Inderal Propranolol Propranolol Rebaten LA	comp. 40;80mg cap. 10;40;80mg cap. 10;40;80mg comp. 10;40;80mg amp. 1mg	VO 20-80mg, 1-4x	IV < 2	4-5 sem	VO 6-12h IV 1-6h
propranolol de ação prolongada		cap. 80;160mg				
metoprolol	Lopressor Seloken Seloken Duriles	comp. 10mg		< 15	4-6 sem	5-8 h
<i>metoprolol associações</i>	Selopress					

Inibidores da reabsorção óssea

Os inibidores da reabsorção óssea são indicados na prevenção e no tratamento das metástases ósseas ou da osteopenia.

A calcitonina exerce atividade anti-inflamatória, inibitória da atividade osteoclástica, redutora do Ca^{++} inorgânico sérico e analgésica no SNC^{26,40,106}. É eficaz no tratamento da síndrome complexa de dor regional⁴⁰, exerce ação profilática em casos de osteopenia e, por via intratecal, é adjuvante na analgesia por opióides e para o tratamento da dor em geral²⁶.

Bisfosfonados são análogos estruturais do pirofosfato que se ligam ao componente mineral dos ossos e impedem a formação do cristal de hidroxiapatita e a agregação do cristal³⁸, inibindo a reabsorção e a mineralização óssea. Previnem fraturas patológicas e novas metástases ósseas do câncer de mama²²⁴ e do mieloma múltiplo, previnem a osteoporose, tratam a doença de Paget, a síndrome complexa da dor regional, reduzem a hipercalemia e a hipercalcúria, melhoram a função e a dor. As metástases ósseas liberam citocinas (interleucina-1, fator de crescimento transformante- α , peptídeo relacionado ao paratormônio, fator de necrose tumoral) que estimulam os osteoclastos a reabsorver a matriz óssea¹⁶³. O pamidronato reduz as complicações (dor, fraturas, compressão da medula espinal) relacionadas ao mieloma múltiplo e ao câncer de próstata e

aliviam a dor em 30% a 50% dos doentes³⁸. São mal-absorvidos pelo trato gastrointestinal, especialmente na presença de alimentos contendo Ca^+ , Fe^{++} , Mg^{++} e antiácidos que quelam os bisfosfonatos. Por VO, devem ser administrados em jejum. Após a administração por via IV, o desaparecimento do bisfosfonato da circulação é rápido e o volume de distribuição aproxima-se do volume de fluido extracelular (26% do peso corporal). Os bisfosfonatos não são metabolizados; são excretados quase exclusivamente pela urina, aparentemente por secreção tubular. A retenção pelo tecido ósseo é proporcional à taxa de renovação óssea; é aumentada nos pontos onde há intensa remodelação óssea³⁸. Intolerância gastrointestinal (náuseas, vômitos), hipofosfatemia, hipocalcemia, elevação da fosfatase alcalina, redução do paratormônio sérico, proteinúria e insuficiência renal aguda são os principais efeitos colaterais desses fármacos.

A plicamicina alivia a dor do câncer de mama metastático, sem relação com a reparação da lesão⁵⁶. É mielotóxica e hepatotóxica.

O nitrato de gálio é inibidor da reabsorção óssea que interfere no tamanho e na organização dos cristais de hidroxiapatita, tornando-os menos solúveis e, portanto, menos reabsorvíveis³⁸.

No quadro 22 são apresentados os inibidores da reabsorção óssea disponíveis no Brasil.

Quadro 22 – Inibidores da reabsorção óssea disponíveis no Brasil

Nome farmacológico	Nome comercial	Apresentação	Dose	Início (sem)	Pico (m)	Duração (m)
Alendronato	Fosamax Endronax Ostencomp Bonalen Minusorb Osdron Ostenan Osteoral Terost	comp. 10mg	VO 5; 10mg/kg/ 6 meses 10; 20mg/kg/dia/3 meses IV 7,5mg/kg	4	3-6	7
Clodronato	Ostac Bonefox	cap. 400mg amp. 300mg cap. 400mg sol . inj.60mg amp. 300mg	VO 1,6; 3,2g/dia IV 300mg/dia			
Pamidronato	Aredia	amp. 15;30;60; 90mg	VO 400; 600mg/dia IV 15; 90mg/dia / 1000ml SF / SG a 5%	4	3-6	7
Calcitonina	Acticalcin Cibacalcina Calsynar Miacalcic Serocalcin Staporos Turbocalcin	amp. 50;100 UI spray 50 VI amp. 0,25;0,5mg amp. 50;100 UI spray 100 UI amp. 0,25;0,50mg amp. 50;100 UI spray 50;200 UI amp. 50;100 UI frasco amp. 40 UI spray 400 UI/ML				

Edição Especial

Capsaicina. A capsaicina é um alcalóide que, apresentado como creme, nas concentrações de 0,025% a 0,075%, aplicado 3 a 5 vezes ao dia, proporciona alívio da sensação do queimor e das sensações de choque em doentes com neuralgia do trigêmeo, neuralgia diabética ou pós-herpética ou artralhas^{141,173}. O seu mecanismo de ação está relacionado à depleção e ao bloqueio do reacúmulo de sP nas terminações nervosas cutâneas e articulares¹⁴¹; administrada sistemicamente a animais resulta na depleção de peptídeos de todas as fibras aferentes de pequeno calibre, sem alterar os neurônios calibrosos e as fibras neurovegetativas. O início da ação ocorre 14 a 28 dias após a aplicação. A duração do efeito varia de 3 e 6 horas¹⁷³. A aplicação gera queimor regional, às vezes difícil de ser tolerado, especialmente durante o início do tratamento. Esta sensação é prevenida quando a aplicação é realizada com frequência superior a 3 vezes ao dia. O contato com os olhos e com locais onde há lesão tegumentar deve ser evitado. Como adversidades são citados o queimor, o eritema e o prurido^{141,173}.

Agonistas e antagonistas de serotonina. A 5-HT é potente excitante dos nociceptores. Existem, pelo menos, 14 receptores de 5-HT; alguns são observados nos neurônios sensitivos, incluindo a HT_{1A}, 5HT₂, 5HT₃ e 5HT₄. Os receptores 5HT_{2A} são envolvidos nos mecanismos periféricos que resultam em hiperalgesia²¹⁵.

• **Triptanos.** Os triptanos (sumatriptano, zolmitriptano, naratriptano, rizotriptano) são agonistas dos receptores 5HT_{1B} e 5HT_{1D}, que se concentram em áreas do CPME que recebem aferências do nervo trigêmeo. Reduzem a vasodilatação meníngea e causam vasoconstrição seletiva de curta duração nas anastomoses arteriovenosas na região das artérias carótidas (mais intensamente das artérias durais que nas cerebrais e temporais) e previnem o extravasamento plasmático dural sem alterar marcadamente o fluxo sanguíneo encefálico¹⁴⁹. O naratriptano apresenta efeito mais prolongado¹¹⁵. São eficazes no tratamento das crises agudas de enxaqueca e de cefaléia em salvas¹⁴⁹; reduzem a ocorrência de náuseas, vômitos e fonofobia em casos de enxaqueca. O uso deve ser cauteloso em doentes com comprometimento renal ou hepático. Os efeitos adversos cardiovasculares são mais expressivos quando usados em concomitância ou até 24 horas após a última administração dos alcalóides do ergot¹⁴⁹. São contraindicados em associação aos IMAOs ou outros agonistas 5HT_{1B/1D}. A cimetidina prolonga o seu período de ação. Em associação com IRSSs, podem causar fraqueza, hiperreflexia e incordenação motora. Devem ser evitados em doentes com afecções cardíacas isquêmicas, angina Prinzmetal, hipertensão arterial e enxaqueca vertebrobasilar e hemiplégica.

Como manifestações adversas de seu uso, citam-se: hipertensão arterial, angina de peito, vasoespasm coronariano, periférico e entérico, arritmias cardíacas, palpitações, ataxia, dispnéia, broncospasm, depressão respiratória, cianose, tonturas, mal-estar, ataxia, sonolência, sensação de fraqueza, disaúgeia, convulsões, hemorragia encefálica e alterações visuais. A intoxicação é caracterizada pela ocorrência de náuseas, vômitos, acidose metabólica, hiperglicemia, hipotensão arterial, bradicardia e/ou bloqueio de ramo de segundo e terceiro graus.

• **Metissergida.** É agonista/antagonista do receptor 5HT₂, eficaz na prevenção da enxaqueca, da cefaléia em salvas e da síndrome carcinóide⁶¹. É contra-indicada durante a lactação e gravidez em doentes com anormalidades vasculares, hipertensão arterial grave, doença coronariana, cardiopatias valvulares, flebite, fibrose pulmonar, colagenoses etc¹⁴⁹. Recomenda-se não empregá-la prolongadamente (mais de 6 meses). Náuseas, vômitos, reações cutâneas, edema, vasoconstrição, dor torácica e abdominal, hipotermia, dormência nas extremidades, apnéia, derrame pleural, sopro cardíaco e fibrose retroperitoneal e pericárdica são as complicações descritas com seu uso.

A superdosagem caracteriza-se pela ocorrência de cefaléia, agitação, hiperatividade, náuseas, vômitos, dor abdominal, midríase, taquicardia, cianose e vasoespasm periférico (extremidades frias). O tratamento das adversidades inclui indução da emese, lavagem gástrica, uso de carvão ativado, controle da hiperatividade (diazepam) e tratamento do vasoespasm periférico com vasodilatadores (nitroprussiato de sódio)^{61,149}.

• **Ergotamínicos.** A ergotamina é um alcalóide com ação vasoconstritora nos vasos periféricos e pericranianos. Exerce ação depressora nos centros vasomotores centrais e inibitória na recaptção de Nadr⁵⁴. Atua como agonista parcial ou antagonista dos receptores de serotonina 5HT₁ e de dopamina. Em doses elevadas, exerce efeito bloqueador α -adrenérgico e produz vasodilatação. É utilizada por VO, IM, nasal ou SL no tratamento e profilaxia da enxaqueca e da cefaléia em salvas e para estimular a contração uterina^{2,54,153}.

Podem alterar a contração uterina, especialmente no útero gravídico. Os efeitos na pressão arterial são muito variados, mas geralmente poucos expressivos nas doses habituais⁵⁴. Acentuam a hipotensão causada pelo propranolol¹⁵⁵. A eritromicina aumenta sua concentração sérica¹⁴¹. São contra-indicados nos doentes com história de hipersensibilidade à droga, doença vascular periférica (tromboangiíte obliterante, aterosclerose, doença de Raynaud, tromboflebite), afecções hepáticas ou renais, doença coronariana, hipertensão arterial, má nutrição e em gestantes^{54,135,143}.

Os efeitos tóxicos caracterizam-se por depressão, fraqueza nos membros inferiores, parestesias, convulsões, cefaléia, delírio, prurido, hiper ou hipotensão arterial, taqui ou bradicardia, dor torácica, espasmo coronariano, dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos, doença intestinal

isquêmica, vasoespasmo periférico, gangrena, vasoconstrição renal, insuficiência renal, choque e morte^{135,172}.

No quadro 23 são apresentados os agonistas ou antagonistas de 5-HT mais comercializados no Brasil no tratamento da dor.

Quadro 23 – Antagonistas e agonistas de 5-HT, comercializados no Brasil¹⁴⁰

Nome farmacológico	Nome comercial	Dose	Pico de ação	Dose teto/dia
Agonistas-_{5HTD} (Triptanas)				
Naratriptano	Naramig	VO 2,5mg / 2h		7,5mg
Rizatriptano	Maxalt	VO 5-10mg / 2h		10-30mg
Sumatriptano	Imigran	SC 6mg/2h	1-1,5h	SC 12mg
	Sumax	VO 50-100mg / 2h		VO 300mg
Zolmitriptano	Zomig	VO 2,5 – 5mg / 2h	1-1,5h	10mg
Antagonistas 5HT₂				
Metissergida	Deserila	VO 1-2mg/ 2-3x		8mg
Antagonistas 5HT₁				
Tartarato de ergotamina	Enxak	Profilaxia da enxaqueca 2mg/14d VO/SL Crise de enxaqueca Ataque 2mg 30/30min Manutenção 1-2mg	6mg	10mg
Mesilato de diidroergotamina	Dihydergot	0,5ml 15/15min	2mg	

Bloqueadores de canais de Ca⁺⁺. Exercem ação antianginosa, antiarrítmica supraventricular, anti-hipertensiva⁷⁰, profilática da enxaqueca e da cefaléia em salvase e analgésica em casos de dor isquêmica e distrofia simpaticoreflexa¹⁰⁶. O verapamil, por via epidural, reduz o consumo analgésico de doentes após a execução de cirurgias abdominais. Agem predominantemente em canais de Ca⁺⁺, dependentes de voltagem, inibindo a penetração do Ca⁺⁺ nas fibras musculares lisas, incluindo a dos vasos cerebrais e do músculo cardíaco, e bloqueiam a vasoconstrição induzida por agonistas que utilizam os canais de Ca⁺⁺ de receptores β -adrenérgicas¹¹⁵, potência bloqueadora dos subtipos de receptores da 5-HT é essencial para a analgesia^{70,115,163}. Em animais a nimodipina, o verapamil e o diltiazem apresentam propriedades antinociceptivas. A nifedipina e o diltiazem são mais potentes que o verapamil^{115,141}. Os canais de Ca⁺⁺ presentes no encéfalo e no SNP são classificados como L, N, P, Q, R, T¹⁵¹. Bloqueadores de canais de Ca⁺⁺ do tipo L, como a nimodipina reduzem a necessidade de morfina em doentes com câncer. Os canais do tipo N, localizados nas terminações das fibras nervosas, são importantes no desenvolvimento da hiperexcitabilidade espinal e da hiperalgesia¹³⁷. Os bloqueadores de canais do tipo T são mais efetivos em condições inflamatórias e atenuam a fase tardia, mas não a precoce da reação à formalina.

Potencializam os efeitos dos relaxantes musculares despolarizantes e não despolarizantes¹⁴¹. Apresentam efeito aditivo depressor cardiovascular quando associados a anestésicos voláteis, anti-hipertensivos, diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina e vasodilatadores. Aumentam a toxicidade da digoxina, benzodiazepina, carbamazepina, hipoglicemiantes orais e, possivelmente, da teofilina e da quinidina. Alterações na condução atrioventricular e braquicardia podem ocorrer com o uso concomitante de β -bloqueadores. Hipotensão arterial e bradicardia podem ocorrer quando associadas à bipuvacaína. O uso concomitante de verapamil IV com dantrolene pode resultar em colapso cardiocirculatório¹⁴¹. Reduzem a eficácia e a neurotoxicidade do lítio e o clareamento da cimetidina. Podem deslocar as ligações dos anticoagulantes orais, hidantoinatos, salicilatos, sulfonamidas e sufoniluréias com as proteínas circulantes. Devem ser evitados em doentes com ICC^{70,141}.

Dentre os efeitos adversos destes agentes, citam-se: hipotensão arterial, palpitações, taquicardia, insuficiência respiratória, broncospasmo, superficialização da respiração, congestão nasal e torácica, edema periférico, cefaléia, tonturas, ansiedade, delírio, psicoses, náuseas, diarreia, obstipação, rigidez articular, prurido, urticária, febre, diaforese e horripilações^{70,141,163}.

Edição Especial

Em caso de intoxicação, a medicação deve ser descontinuada ou a dose reduzida, o suporte ventilatório e cardiocirculatório instituído e a indução da emese e o tratamento sintomático realizados. Cloreto de Ca⁺⁺ a 10% (500-1.000mg, IV, 5-10ml), gluconato de Ca⁺⁺ a 10% (500-2000mg, IV), isoproterenol,

noradrenalina, atropina e aplicação de marcapasso cardíaco são recomendados para o tratamento da depressão miocárdica^{70,141}.

Os bloqueadores de canais de Ca⁺⁺ mais utilizados em nosso meio no tratamento e profilaxia da dor estão relacionados no quadro 24.

Quadro 24 - Bloqueadores de canais de Ca⁺⁺ mais utilizados no Brasil no tratamento ou profilaxia da dor¹⁴²

Nome farmacológico	Nome comercial	Apresentação	Dose para profilaxia da enxaqueca	Início	Pico	Duração
Difenilpiperazina						
Flunarizina	Flunarin Fluvert Sibelium Vertex	cap. 10mg comp. 10mg comp. 10mg comp. 10mg	10mg/ dia			
Flunarizina associações	Vertizine D	comp. 10mg				
Fenilquilamina						
verapamil	Dilacoron Veracoron Verapamil Verapamila Nifedipina Oxcord	cap. 80mg amp. 5mg dr. 80mg cap. 120mg cap. 80mg dr. 80mg amp. 5mg cap. 80mg cap. 120mg cap. 10mg cap. 10mg	80-120mg, 3x	30 min	1,2-2h	3-7h
1,4-Diidropiridina						
Nifedipino	Adalat Adalat Oros Biocorder ER Cardalin Cardalin Retard Dilaflux Dilaflux Retard Nifedipina Oxcord Oxcord Retard	cap. 10mg comp. 30,60mg comp. 20mg comp. 10mg comp. 20mg comp. 10mg comp. 20mg comp. 10,20mg comp. 10mg cap. 10mg cap. 20mg		20 min	30 min	4-12h
Nifedipino Associações	Nifelat	cap. 20mg				
Nimodipina	Nimotop Noodipina Norton Oxigen	cap. 30mg amp. 0,2mg/ml cap. 30mg frasco 0,1mg/ml comp. 30mg comp. 30mg frasco 0,2mg/ml	VO 30mg, 2x IV 15µg/kg/h			8-9h

Dopamina e agonistas dopaminérgicos. A L-Dopa (Prolopa, Sinemet, Prolopa HBS, Cronomet), e agonistas dopaminérgicos (bromocriptina) são úteis no tratamento da dor causada pelas metástases ósseas, especialmente a relacionada à neoplasia de mama ou de próstata. Náuseas, vômitos, empachamento epigástrico e disforia são efeitos colaterais comuns com esses fármacos.

Bloqueadores de fluxo axonal. Os alcalóides da vinca (vincristina), a doxorubicina e a colchicina bloqueiam a metáfase do ciclo de divisão celular, inibem a atividade dos microtúbulos axonais periféricos e, conseqüentemente,

o fluxo axoplasmático rápido porque se fixam às microtubulinas da arborização axonal periférica e acarretam degeneração transganglionar dos neurônios que recebem projeções centrais dos aferentes primários Aδ e C e depletam a sP nas projeções centrais³². A doxorubicina (adriplastina) é um antibiótico que inibe a síntese do DNA e RNA. Exerce efeito citotóxico via estabilização do complexo DNA – topoisomerase II (DNA-girose)¹⁸³.

A aplicação tópica, por iontoforese ou por mesoterapia, de 3 a 5mg de vincristina dissolvida em hialuronidase²¹² nos locais das lesões ou de doxorubicina (1-3mg) por infiltração troncular, é eficaz no tratamento da

neuralgia pós-herpética, neuralgia do trigêmeo, algias isquêmicas, neuropatia diabética e alcoólica, radiculopatia por discartrose, síndrome complexa de dor regional e dor neuropática de origem oncológica^{32,212}. Lesões térmicas tegumentares podem ser observadas em doentes tratados pela técnica de iontoforese.

Toxina botulínica. A toxina botulínica (Botox; dysport 500) impede que a acetilcolina atue nos receptores muscarínicos; esses receptores causam aumento do Ca⁺⁺ intracelular ativando o sistema de contração muscular. É mais eficaz nas fibras musculares do tipo I (lentas) que do tipo II (rápidas). É empregada no tratamento da espasticidade, distonia, especialmente quando localizada na região cervical, câimbra do escrivão, hiperidrose, sialorréia e transtornos esfinterianos³⁰.

Causa melhora da dor associada à espasticidade³⁰, à distonia, hérnias discais, amiotrofia neurálgica, dor decorrente da doença de Parkinson, síndrome do músculo piriforme¹⁴⁸, síndrome do pronador *teres* e dor no membro superior causada por disfunção do músculo escaleno anterior, escaleno médio ou posterior. Entretanto, não proporciona melhora da dor associada à fibromialgia.

Cafeína. A cafeína é uma xantina com ação vasoconstritora cerebral e estimulante central. É utilizada geralmente em associação aos AINHs (100-250mg, 4/4 horas).

Anticolinesterásicos. A ativação do sistema colinérgico concorre para o alívio da dor. Os anticolinesterásicos (prostigmine) parecem melhorar a dor causálgica. Entretanto, causam muitos efeitos colaterais¹⁸¹.

CONCLUSÃO

Vários fármacos são disponíveis para o tratamento da dor musculoesquelética. Dentre eles, destacam-se os analgésicos AAINHs, os opióides, os miorelaxantes e os agentes psicotrópicos. Como advento dos AAINHs inibidores seletivos de COX-2, de opióides de ação ou de liberação prolongada, de antidepressivos inibidores seletivos da recaptura de serotonina e noradrenalina, de neurolépticos mais seletivos e de miorelaxantes de ação prolongada ocorreu considerado progresso no controle da dor musculoesquelética. Paralelamente, o desenvolvimento de fármacos específicos para o tratamento das afecções reumatológicas proporcionou melhora marcante no controle dos doentes que apresentam doenças reumáticas. O emprego por VO, a combinação de analgésicos com psicotrópicos e o uso de medicamentos que se adaptam às condições biológicas de cada indivíduo tornam o tratamento farmacológico seguro e eficaz e possibilitam a realização de procedimentos de medicina física com rendimento mais apropriado.

Teixeira, M.J., Teixeira, W.G.J., Andrade, D.C.A. Pharmacological treatment of musculoskeletal pain. *Rev. Med. (São Paulo)*, 80(ed. esp. pt.1):179-244, 2001.

KEYWORDS: Pain/therapy. Analgesia. Analgesics/therapeutic use.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abram, S.E., Lightfoot, R.W. Treatment of long-standing causalgia with prazosin. *Reg. Anesth.*, 6:79-81, 1981.
2. Ala-H., Myllia, V.V., Arveia, P. et al. Systemic availability of ergotamine tartrate after oral, rectal and intramuscular administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 15:51-6, 1979.
3. Alcock, J., Jones, E., Rust, P. et al. Fluoxetine prophylaxis of migraine. *Headache*, 32:101-4, 1982.
4. Andersen, E., Dafny, N. An ascending serotonergic pain modulation pathway from the dorsal raphe nucleus to the parafascicularis nucleus of the thalamus. *Brain Res.*, 269:57-67, 1983.
5. Andersen, O.K., Felsby, S., Nicolaisen, L. et al. The effect of Ketamine on stimulation of primary and secondary hyperalgesic areas induced by capsaicin – a double-blind, placebo-controlled, human experimental study. *Pain*, 66: 51-62, 1996.
6. Andrew, H.G. Clinical relationship of extrapyramidal symptoms and tardive dyskinesia. *Can. J. Psychiatr.*, 39 (Suppl. 2): S57-S80, 1994.
7. Anthony, M., Lance, J.W. Monoamine oxidase inhibitors in the treatment of migraine. *Arch. Neurol.*, 21:263-8, 1969.
8. Arner, S., Meyerson, B.A. Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic form of pain. *Pain*, 33:11-23, 1988.
9. Aspesi, N. Controle das trigeminalgias com o G 32883. *Rev. Bras. Med.*, 24:33-5, 1967.

Edição Especial

10. Baldessarini, R.J. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: Gilman, A.F., Rall, T.W., Nies, A.S., Taylor, P., ed. *The pharmacological basis of therapeutics*. 8. ed. New York, Pergamon Press, 1990. p.383-435.
11. Basbaum, A.I., Fields, H.C. Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. *Ann. Neurol.*, 4:451-62, 1978.
12. Beaver, W.T. Combination analgesics. *Am. J. Med.*, 77:38, 1984.
13. Biegon, A., Samuel, D. Interaction of tricyclic antidepressants with opiate receptors. *Biochem. Pharmacol.*, 29:460-2, 1980.
14. Blom, S. Tic douloureux treated with a new anticonvulsant. Experiences with G-32883. *Arch. Neurol.*, 9:285-90, 1963.
15. Blumer, D., Heilbronn, M. Second-year follow-up study on systematic treatment of chronic pain with antidepressants. *Henry Ford Hosp. Med. J.*, 29:67-8, 1981.
16. Botney, M., Fields, H.Z. Amitriptyline potentiates morphine analgesia in a direct action on the central nervous system. *Ann. Neurol.*, 13:160-4, 1983.
17. Bradley, J.J. Severe localized pain associated with the depressive syndrome. *Br. J. Psychiatry*, 109:741-5, 1963.
18. Braham, J., Saia, A. Phenytoin in the treatment of trigeminal and other neuralgias. *Lancet*, 2:892-3, 1960.
19. Breivik, H., Slordahl, J. Beneficial effects of flupenthixol for osteoarthritic pain of the hip: a double blind cross-over comparison with placebo. *Pain*, 2(Suppl):52-4, 1984.
20. Brescia, F., Portenoy, R., Ryan, M. et al. Pain, opioid use, and survival in hospitalized patients with advanced cancer. *J. Clin. Oncol.*, 10:149-55, 1992.
21. Bruera, E., Roca, E., Cedaro, L. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: A prospective randomized double blind study. *Cancer Treat. Rep.*, 69:751-4, 1985.
22. Brune, K., Zeilhofer, H.U. Antipyretic (non-narcotic) analgesics. In: Wall, P.D., Melzack, R., ed. *Textbook of pain*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1999. v.4, p.1139-53.
23. Budd, K. Psychotropic drugs in the treatment of chronic pain. *Anaesthesia*, 33:531-4, 1978.
24. Bunney, W.E., Garland, M.A. Lithium and its possible modes of action. In: Post, R.M., Ballenger, J.C., ed. *Neurobiology of mood disorders*. London, Williams & Wilkins, 1984. p.731-43.
25. Butler, S.H., Weil-Fugazza, J., Godefroy, F. et al. Reduction of arthritis and pain behavior following chronic administration of amitriptyline or imipramine in rats with adjuvant-induced arthritis. *Pain*, 23:159-75, 1985.
26. Candelehi, S., Romualdi, P., Spadaro, C. et al. Studies on the antinociceptive effect of intrathecal salmon calcitonin. *Peptides*, 6:273-6, 1985.
27. Carson, T., Jacobs, A.M. Reflex sympathetic dystrophy syndrome. *J. Foot Surg.*, 25:9-153, 1986.
28. Caruso, I., Sarzi Puttini, P.C., Boccassini, L. et al. Double blind study of dothiepin versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. *J. Int. Med. Res.*, 15:154-9, 1987.
29. Cedarbaum, J.M., Schleifer, L.S. Drugs for Parkinson's disease, spasticity, and acute muscle spasms. In: Gilman, A.F., Rall, T.W., Nies, A.S., Taylor, P., ed. *The pharmacological basis of therapeutics*. 8.ed. New York, Pergamon Press, 1990. p. 463-84.
30. Childers, M.K. *Use of botulinum toxin type a in pain management: a clinical's guide*, academic information systems. Missori, 1999. 127p.
31. Chutka, D.S. Cardiovascular effects of the antidepressants: recognition and control. *Geriatrics*, 61:67, 1990.
32. Csillik, B., Knyihar-Csillik, E., Szücs, A. Treatment of chronic pain syndromes with iontophoresis of Vinca alkaloids to the skin of patients. *Neurosci. Lett.*, 31:87-90, 1982.
33. Cossermelli, W., Pastor, E.H. Antiinflamatórios não esteróides e doenças reumatológicas. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo*, 50:115-24, 1995.
34. Costa, A.L. O G-32883 no tratamento sintomático da trigeminalgia. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 23:279-82, 1965.
35. Court, J.E., Kase, C.S. Treatment of tic douloureux with a new anticonvulsant (clonazepam). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 39:297-9, 1976.
36. Cutting, D.A., Jordan, C.C. Alternative approaches to analgesia: baclofen as a model compound. *Br. J. Pharmacol.*, 54:171-9, 1975.
37. Dalessio, D.J. Medical treatment of trigeminal neuralgia. *Clin. Neurosurg.*, 24:579-83, 1976.
38. Dallessio, D.J. Trigeminal neuralgia. A practical approach to treatment. *Drugs*, 24:248-55, 1982.
39. Davis, K.D., Treede, R.D., Raja, S.N., et al. Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain. *Pain*, 47:309-17, 1991.
40. Debastiani, G., Nogarin, L., Perusi, M. Tratamento delle sindromi algodistrofiche con la calcitonina. *Minerva Med.*, 69:1485-94, 1978.
41. Dickenson, A.H., Sullivan, A.F. Electrophysiological studies on the effects of intrathecal morphine on nociceptive neurones in the rat dorsal horn. *Pain*, 24:211-22, 1986.
42. Dipalma, J. Lithium toxicity. *AFP Clin. Pharmacol.*, 36:225-8, 1987.
43. Donner, B.M., Zenz, M., Tryba, M. et al. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. *Pain*, 64:527-34, 1996.
44. Donner, B., Zenz, M., Strumpf, M. et al. Long-term treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *J. Pain Symptom Manage.*, 15:168-75, 1998.
45. Dundee, J.W., Love, W.J., Moore, J. Alterations in response to somatic pain associated with anaesthesia. XV further

- studies with phenothiazine derivatives and similar drugs. *Br. J. Anaesth.*, 35:597-609, 1963.
46. Eckhardt, K., Li, S., Ammon, S. et al. Same incidence of adverse drug events after codeine administration irrespective of the genetically determined differences in morphine formation. *Pain*, 76:27-33, 1998.
47. Eide, P.K. Ketamine produces specific types of pain relief. *Pain*, 72:290-91, 1997.
48. Eide, P.K., Jorum, E., Stubhaug, A. et al. Relief of post-herpetic neuralgia with the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain*, 58:347-54, 1994.
49. Engel, G.Z. Psychogenic pain and the pain-prone patient. *Am. J. Med.*, 26:899-918, 1959.
50. England, J.D., Happel, L.T., Kline, D.G. et al. Sodium channel accumulation in humans with painful neuromas. *Neurology*, 47:272-6, 1996.
51. Feinmann, C. Pain relief by antidepressants: possible modes of action. *Pain*, 23:1-8, 1985.
52. Fernandez, F., Frank, A., Holmes, V.F. Analgesic effect of alprazolam in patients with chronic organic pain of malignant origin. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 7:167-9, 1987.
53. Ferrer-Brechner, T., Ganz, P. Combination therapy with ibuprofen and methadone for chronic cancer pain. *Am. J. Med.*, 77:78-83, 1984.
54. Fields, H.L. Sources of variability in the sensation of pain. *Pain*, 33:195-220, 1988.
55. Fields, H.L., Rowbotham, M.C., Devor, M. Excitability blockers: anticonvulsants and low concentration local anaesthetics in the treatment of chronic pain. In: Dickenson, A., Besson, J.M., ed. *The pharmacology of pain*. Berlin, Springer, 1997. p.93-116.
56. Foley, K.M. Analgesic drug therapy in cancer pain: principles and practice. *Med. Clin. North Am.*, 71:207, 1987.
57. Foley, K.M., Macaluso, C. Adjuvant analgesics in cancer pain management. In: Aronoff, G.M., ed. *Evaluation and treatment of chronic pain*. 2.ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992. p.340-8.
58. France, R.M., Krishnan, K.R.R. Psychotropic drugs in chronic pain. In: France, R.M., Krishnan, K.R.R., ed. *Chronic pain*. Washington, American Psychiatric Press, 1988. p.343-6.
59. Frank, R.G., Kashani, J.H., Parker, J.C. et al. Antidepressants analgesia in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 15:1632-8, 1988.
60. Frenk, H., Watkins, L.R., Mayer, D.J. Differential behavioral effects induced by intrathecal microinjection of opiates: comparison of convulsive and cataleptic effects produced by morphine, methadone, and D-ala²-methionine-enkephalinamide. *Brain Res.*, 299:31-42, 1984.
61. Friedman, A.P. Ergotamine tartarate: its history, action and proper use in the treatment of migraine. *N. Y. St. J. Med.*, 59:2359-66, 1959.
62. Fromm, G.H., Killian, J.M. Effect of some anticonvulsant drugs on the spinal trigeminal nucleus. *Neurology* (Minneapolis), 17:275-80, 1967.
63. Fromm, G.H., Lindgren, S. Effect of diphenylhydantoin on single cells in the spinal trigeminal nucleus. *Neurology* (Minneapolis), 13:34-7, 1963.
64. Fromm, G.H., Terrence, C.F., Chattha, A.F., Glass, J.D. Baclofen in trigeminal neuralgia: its effect on the spinal trigeminal nucleus: a pilot study. *Arch. Neurol.*, 37:768-71, 1980.
65. Galeotti, N., Bartolini, A., Ghelardini, C. Effect of pertussis toxin on morphine, diphenhydramine, baclofen, clomipramine and psysotigmine antinociception. *Eur. J. Pharmacol.*, 308:125-33, 1996.
66. Galer, B.S. Topical medications. In: Loeser, J.D., Butler, S., Chapman, C.R., Turk, D.C., ed. *Bonica's management of pain*. 3.ed. Philadelphia, Williams & Wilkins, 2001. p.1736-41.
67. Garrison, J.C. Histamine, bradykinin, 5-hydroxytryptamine, and their antagonists. In: Gilman, A.F., Rall, T.W., Nies, A.S., Taylor, P., ed. *The pharmacological basis of therapeutics*. 8.ed. New York, Pergamon Press, 1990. p.575-99.
68. Gear, R.W., Levine, J.D., Gordon, N.C. et al. Benzodiazepine mediated antagonism of opioid analgesia. *Pain*, 71:25-9, 1997.
69. Gelembert, A.J. New perspectives on the use of tricyclic antidepressants. *J. Clin. Psychiatr.*, 50 (Suppl):3, 1989.
70. Gerber, J.G., Nies, A.S. Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension. In: Gilman, A.F., Rall, T.W., Nies, A.S., Taylor, P., ed. *The pharmacological basis of therapeutics*. 8.ed. New York, Pergamon Press, 1990. p.784-813.
71. Gerson, G.R., Jones, R.B., Luscombe, D.K. Studies on the concomitant use of carbamazepine and clomipramine for the relief of post-herpetic neuralgia. *Post. Grad. Med. J.*, 53(Suppl. 4):104-9, 1977.
72. Gingras, M. A clinical trial of Tofranil in rheumatic pain in general practice. *J. Int. Med. Res.*, 4 (Suppl 2):41-9, 1976.
73. Goldenberg, D.L., Felson, D.T., Dinerman, H. A randomized controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.*, 29:1371-7, 1986.
74. Goldenberg, D., Schmid, C., Ruthazer, R. et al. A randomized double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.*, 39:1852-9, 1996.
75. Goodkin, K., Gullion, C.M., Agras, W.S. A randomized double-blind placebo controlled trial of trazodone hydrochloride in chronic low back pain syndrome. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 10:269-78, 1990.
76. Goodwin, R.K., Prange, A.J., Post, R.M. et al. Potedntiation

Edição Especial

- of antidepressant effect by L-triiodothyronine in tricyclic nonresponders. *Am. J. Psychiatr.*, 139:34-8, 1982.
77. Gray, A., Spencer, P., Sewell, R. The involvement of the opioidergic system in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds. *Br. J. Pharmacol.*, 124:669-74, 1998.
78. Guerreiro, C.A.M., Montenegro, M.A. *Interações medicamentosas das drogas antiepilépticas*. Novatir, 2000. 16p.
79. Hall, R.C.W., Beresford, T.P. Tricyclic antidepressants in treatment of the elderly. *Geriatrics*, 39:81-93, 1984.
80. Halle, M.H., Del Medico, V.J., Dilsaver, S.C. Symptoms of major depression: acute effect of withdrawing antidepressants. *Acta Psychiatr. Scand.*, 83:238-9, 1991.
81. Halpern, L.M. Analgesic drugs in the management of pain. *Arch. Surg.*, 112:861-9, 1977.
82. Hamlin, C., Gold, M.S. Anxiolytics: predicting response/maximizing efficacy. In: Gold, M.S., Lydiard, R.B., Carman, J.S., ed. *Advances in psychopharmacology: predicting and improving treatment response*. Boca Raton, CRC Press, 1984. p.238-44.
83. Hannington-Kiff, J.G. Intravenous regional sympathetic block with guanetidine. *Lancet*, 2:1019-20, 1974.
84. Hart, F.D. The use of psychotropic drugs in rheumatology. *J. Int. Med. Res.*, 4:15-9, 1976.
85. Hertz, A. Opiates, opioids and their reception in the modulation of pain. *Acta Neurochir.*, 38(Suppl):36-40, 1987.
86. Hirschowitz, J., Bennett, J.Á., Zemlan, F.P. et al. Thioridazine effect on desipramine plasma levels. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 3:376-9, 1983.
87. Hollister, L.E., Conley, F.K., Britt, R.H. et al. Long-term use of diazepam. *J. Am. Med. Assoc.*, 246:1568-70, 1981.
88. Houde, R.W. Systemic analgesics and related drugs: narcotic analgesics, In: Bonica, J.J., Ventafridda, V., ed. *Advances in pain research and therapy*, v.2. New York, Raven Press, 1979. p.263-73.
89. Insel, P.A. Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents; drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. In: Gilman, A.F., Rall, T.W., Nies, A.S., Taylor, P., ed. *The pharmacological basis of therapeutics*. 8.ed. New York, Pergamon Press, 1990. p. 638-81.
90. Jaffe, J.H., Martin, W.R. Opioid analgesics and antagonists. In: Gilman, A.F., Rall, T.W., Nies, A.S., Taylor, P., ed. *The pharmacological basis of therapeutics*. 8.ed. New York, Pergamon Press, 1990. p.485-521.
91. Jenkins, D.G., Ebbutt, A.F., Evans, C.D. Imipramine in treatment of low back pain. *J. Int. Med. Res.*, 4 (Suppl 2):28-40, 1976.
92. Johansson, F., Von Knorring, L., Sedvall, G. et al. Changes in endorphins and 5-hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid as a result of treatment with a serotonin reuptake inhibitor (zimelidine) in chronic pain patients. *Psychiatr. Res.*, 2:167-72, 1980.
93. Joshi, J.H. Amphetamine therapy for enhancing the comfort of terminally ill patients (PTS) with cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1:c-213, 1982.
94. Kaiko, R.F., Laccature, P., Hopf, K. et al. Analgesic onset and potency of oral controlled-release (CR) oxycodone and controlled-release morphine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 59:130, 1996.
95. Khandwala, H., Hodge, E., Loomis, C.W. Comparable dose-dependent inhibition of AP-7 sensitive strychnine-induced allodynia and paw pinch-induced nociception by mexiletine in the rat pain. *Pain*, 72:299-308, 1997.
96. Khurana, R.C. Treatment of painful diabetic neuropathy with trazodone. *J. Am. Med. Assoc.*, 250:1392, 1983.
97. Kramlinger, K.G., Swanson, D.W., Maruta, T. Are patients with chronic pain depressed? *Am J. Psychiatr.*, 140:747-9, 1983.
98. Kreek, M.J., Schecter, A.J., Gutjahr, C.L. et al. Methadone use in patients with chronic renal disease. *Drug Alcohol Dependence*, 5:197-205, 1980.
99. Krupp, P., Wesp, M. Inhibition of prostaglandin synthetase by psychotropic drugs. *Experientia*, 31:330-1, 1975.
100. Kudrow, L. Analgesics and headache. In: *The use of analgesics in the management of mild to moderate pain*. Postgraduate Medical Communications. Northridge, Riker Laboratorie, 1980. p.60-62.
101. Lasagna, I. The role of benzodiazepines in nonpsychiatric medical practice. *Am. J. Psychiatr.*, 134:656-8, 1977.
102. Lascelles, R.G. Atypical facial pain and depression. *Br. J. Psychiatr.*, 122:651-9, 1966.
103. Leavens, M.E., Hill, C.S. Jr, Cech, D.A. et al. Intrathecal and intraventricular morphine for pain in cancer patients: Initial study. *J. Neurosurg.*, 56:241-5, 1982.
104. Lee, R., Spencer, P.S.J. Antidepressants and pain: a review of the pharmacological data supporting the use of certain tricyclics in chronic pain. *J. Intern. Med. Res.*, 5 (Suppl 1):146-56, 1977.
105. Lewis, J.R. Evaluation of new analgesics: Butorphanol and nalbuphine. *JAMA*, 243:1465-7, 1980
106. Lin, T.Y. *Distrofia simpático-reflexa e causalgia. Estudo clínico e terapêutico*. São Paulo, 1995. 299 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
107. Loldrup, D., Langemark, M., Hansen, H.J. Clomipramine and mianserin in chronic idiopathic pain syndrome. *Psychopharmacology*, 99:1-7, 1989.
108. Lynch, A.S., Max, M.B., Muir, J. et al. Efficacy of antidepressants in relieving diabetic neuropathy pain. Amitriptyline vs desipramine, and fluoxetine vs placebo. *Neurology*, 40 (Suppl. 1):437, 1990.
109. Macquay, H.J., Bullingham, R.E.S., Paterson, G.M.C., et al. Clinical effects of buprenorphine during and after surgery. *Br. J. Anaesth.*, 52:1013-9, 1980.

110. Magni, G. On the relationship between chronic pain and depression when there is no organic lesion. *Pain*, 31:1-21, 1987.
111. Magni, G., Andreoli, F., Arduino, C. et al. Modifications of [H]₃ imipramine binding sites in platelets of chronic pain patients treated with mianserin. *Pain*, 30:311-20, 1987.
112. Maltbie, A.A., Cavemar, J.O., Sullivan, J.L. et al. Analgesia and haloperidol: a hypothesis. *J. Clin. Psychiatr.*, 40:323-6, 1979.
113. Mandaus, L., Blonberg, R., Hammer, E. Long term epidural morphine analgesia. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, (Suppl.) 74:149, 1982.
114. Marder, S.R., Putten, T.V. Antipsychotic medications. In: Schatzberg, A.F., Nemeroff, C.B., ed. *Textbook of psychopharmacology*. Washington, American Psychiatric Press, 1995. p.247-261.
115. Markley, H.G. Verapamil and migraine prophylaxis: mechanisms and efficacy. *Am. J. Med.*, 90: 48S-53S, 1991.
116. Maruta, T., Swanson, D.W. Psychiatric consultation in the chronic pain patients. *Mayo Clin. Proc.*, 52:793-6, 1977.
117. Mazoit, J.-X., Sandouk, P., Zetlaoui, P. et al. Pharmacokinetics of unchanged morphine in normal and cirrhotic subjects. *Anesth. Analg.*, 66:293-8, 1987.
118. Max, M.B., Gilron, I.H. Antidepressants, muscle relaxants, and N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. In: Loeser, J.D., Butler, S., Chapman, C.R., Turk, D.C., ed. *Bonica's management of pain*. 3.ed. Philadelphia, Williams & Wilkins, 2001. Cap 85, p.1710-62.
119. Max, M.B., Kishore-Kumar, R., Schafer, S.C. et al. Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. *Pain*, 45:3-9, 1991.
120. Max, M.B., Schafer, S.C., Culnane, M. et al. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology*, 38:1427-32, 1988.
121. McDonald Scott, W.A. The relief of pain with an antidepressant in arthritis. *Practitioner*, 202:802-7, 1969.
122. McQuay, H.J., Moore, R.A., Wissen, P.J. et al. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain*, 68:217-27, 1996.
123. McQuay, H.J., Moore, R.A. Methods of therapeutic trials. In: Wall, P.D., Melzack, R., ed. *Textbook of pain*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1999. v.4, p.1125-38.
124. McQuay, H.J., Moore, R.A. Local anaesthetics and epidurals. In: Wall, P.D., Melzack, R., ed. *Textbook of pain*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1999. v.4, p.1215-31.
125. Mercadante, S., Salvaggio, L., Dardanoni, G. et al. Dextropropoxyphene versus morphine in opioid-naive cancer patients with pain. *J. Pain Symptom Manage.*, 15:76-81, 1998.
126. Miyoshi, H.R. Systemic nonopioid analgesic. In: Loeser, J.D., Butler, S., Chapman, C.R., Turk, D.C., ed. *Bonica's management of pain*. 3.ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p.1667-81.
127. Miyoshi, H.R., Leckband, S.G. Systemic opioid analgesics. In: Loeser, J.D., Butler, S., Chapman, C.R., Turk, D.C., ed. *Bonica's management of pain*. 3.ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p.1682-709.
128. Monks, R.C. Tardive dyskinesia with low dose neuroleptic therapy. *Modern. Med.*, 35:519, 1980.
129. Monks, R., Merskey, H. Psychotropic drugs. In: Wall, P.D., Melzack, R., ed. *Textbook of pain*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1989. p.702-21.
130. Monks, R., Merskey, H. Psychotropic drugs. In: Wall, P.D., Melzack, R., ed. *Textbook of pain*. Edinburgh, Churchill Livingstone 1999. p.1155-86.
131. Montastruc, J.L., Tran, M.A., Blanc, M. et al. Measurement of plasma levels of lomepazine in the treatment of chronic pain. *Clin. Neuropharmacol.*, 8:78-82, 1985.
132. Morley, J., Makin, M. The use of methadone in cancer pain poorly responsive to other opioids. *Pain Rev.*, 5:51-8, 1998.
133. Munglani, R., Hill, R.G. Other drugs including sympathetic blockers. In: Wall, P.D., Melzack, R., ed. *Textbook of pain*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1999. p.1233-50.
134. Nappi, G., Sandrini, G., Granella, F. et al. A new 5-HT₂ antagonist (ritanserin) in the treatment of chronic headache with depression. A double-blind study vs amitriptyline. *Headache*, 30:439-44, 1990.
135. Nathan, I.K., Musselman, D.L., Schatzberg, A.F., et al. Biology of mood disorders. In: Schatzberg, A.F., Nemeroff, C.B., ed. *Textbook of psychopharmacology*. Washington, American Psychiatric Press, 1995. p.439-77.
136. Nathan, P.W. Chlorprothixene (Taractan) in post herpetic neuralgia and other severe chronic pain. *Pain*, 5:367-71, 1978.
137. Nebe, J., Vanegas, H., Scaible, H.G. Spinal application of w-conotoxin GIVA, na-N-type calcium channel antagonist, attenuates enhancement of dorsal spinal neuronal responses caused by intraarticular injection of mustard oil in the rat. *Exp. Brain Res.*, 120:61-9, 1998.
138. Nemeroff, C.B., DeVane, C.L., Pollack, B.G. Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. *Am. J. Psychiatr.*, 153:331-40, 1996.
139. Nicolodi, M., Sicuteri, F. Fibromyalgia and migraine, two faces of the same mechanism, serotonin as the common clue for pathogenesis and therapy. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 398:373-9, 1996.
140. Niemann, J.T., Bessen, H.A., Hothstein, R.J. et al. Electrocardiographic criteria for tricyclic antidepressant cardiotoxicity. *Am. J. Cardiol.*, 57:1154-9, 1986.
141. Omoigui, S. *The pain drugs handbook*. St. Louis, Mosby, 1995.
142. Orsulak, P.J., Waller, D. Antidepressant drugs: additional clinical uses. *Fam. Pract.* 28: 209-16, 1989.
143. Orton, D.A., Richardson, R.J. Ergotamine absorption and toxicity. *Post. Grad. Med. J.*, 58:6-11, 1982.

Edição Especial

144. Owens, J.C. Causalgia. *Am. Surg.*, 23:636-42, 1957.
145. Owens, M.J., Risch, S.C. Atypical antipsychotics. In: Schatzberg, A.F., Nemeroff, C.B., ed. *Textbook of psychopharmacology*. Washington, The American Psychiatric Press, 1995. p.263-80.
146. Paoli, F., Darcourt, G., Corsa, P. Note préliminaire sur l'action de l'imipramine dans états douloureux. *Rev. Neurol.*, 102:503-4, 1960.
147. Patt, R.B. Control of pain associated with advanced malignancy. In: Aronoff, G.M., ed. *Evaluation and treatment of chronic pain*. 2.ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992. p.313-39.
148. Paulson, G.W., Gill, W. Botulinum toxin is unsatisfactory therapy for fibromyalgia. *Mov. Dis.*, 11:459, 1996.
149. Peabody, C.A., Warner, D., Whiteford, H.A. et al. Neuroleptics and elderly. *Am. Geriatr. Soc.*, 35:233-8, 1987.
150. Pearce, J.M.S. Chronic migraneous neuralgia, a variant of cluster headache. *Brain*, 103:149-59, 1980.
151. Perez-Reyes, E., Cribbs, L.L., Daud, A. et al. Molecular characterisation of a neuronal low-voltage-activated T-type calcium channel. *Nature*, 391:896-900, 1998.
152. Peroutko, S.J., Banghart, S.B., Allen, G.S. Relative potency and selectivity of calcium antagonists used in the treatment of migraine. *Headache*, 24:55-8, 1984.
153. Perrin, V.I. Clinical pharmacokinetics of ergotamine in migraine and cluster headache. *Clin. Pharmacokinet.*, 10:334-52, 1985.
154. Petts, H.V., Pleuvry, B.J. Interactions of morphine and methotrimeprazine in mouse and man with respect to analgesia, respiration and sedation. *Br. J. Anaest.*, 55:437-41, 1983.
155. Pick, G.G. Antinociceptive interaction between alprazolam and opioids. *Brain Res. Bull.*, 42:239-43, 1997.
156. Portenoy, R.K. Practical aspects of pain control in the patient with cancer. In: Hill, C.S., Portenoy, R.K., ed. *Pain control in the patient with cancer*. Atlanta, American Cancer Society, 1989. p.7-32.
157. Portenoy, R.K. Tolerance to opioid analgesics: clinical aspects. *Cancer Surv.*, 21:49-65, 1994.
158. Proudfit, H.K. Pharmacological evidence for the modulation of nociception by noradrenergic neurons. In: Field, H.L., Besson, J.M., ed. *Pain modulation*. Progress in brain research. Amsterdam, Elsevier, 1988. p.357-70.
159. PR Vade-Mécum. São Paulo, Soriak, 1997.
160. Quiding, H., Lundqvist, G., Boreus, L. et al. Analgesic effect and plasma concentrations of codeine and morphine after two dose levels of codeine following oral surgery. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 44:319-23, 1993.
161. Raft, D., Toomey, T., Gregg, J.M. Behavior modification and haloperidol in chronic facial pain. *South. Med. J.*, 72:155-9, 1979.
162. Rall, T.W. Hypnotics and sedatives: ethanol. In: Gilman, A.F., Rall, T.W., Nies, A.S., Taylor, P., ed. *The pharmacological basis of therapeutics*. 8.ed. New York, Pergamon Press, 1990. p.345-82.
163. Rang, H.P., Dale, M.M. *Pharmacology*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1991.
164. Rani, P.U., Shobha, J.C., Rao, T.R. et al. An evaluation of antidepressants in rheumatic pain conditions. *Anesth. Analg.*, 83:371-75, 1996.
165. Raskin, N.H., Levinson, S.A., Hoffman, P.M. et al. Postsympathectomy neuralgia: amelioration with diphenylhydantoin and carbamazepine. *Am. J. Surg.*, 128:75-8, 1974.
166. Rasmussen, P., Rüşed, J. Facial pain treated with carbamazepine (Tegretol). *Acta Neurol. Scand.*, 46:385-40, 1970.
167. Regalado, R.G. Anafranil in the management of long-term pain: a preliminary report. *J. Int. Med. Res.*, 4:54-5, 1976.
168. Regnard, C.F.B., Badger, C. Opioids, sleep and the time of death. *Palliative Med.*, 1:107-10, 1987.
169. Ritchie, J.M., Grene, N.M. Local anesthetics. General pharmacology of local anesthetics. In: Gilman, A.F., Rall, T.W., Nies, A.S., Taylor, P., ed. *The pharmacological basis of therapeutics*. 8.ed. New York, Pergamon Press, 1990. p.311-31.
170. Roberts, M.H.T. 5 Hydroxytryptamine and antinociception. *Neuropharmacology*, 23:1529-36, 1984.
171. Rockliff, B.W., Davis, E.W. Controlled sequential trial of carbamazepine in the trigeminal neuralgia. *Arch. Neurol.*, 15:129-36, 1966.
172. Roose, S.P., Glassman, A.H., Giardina, E.G.V., Walsh, B.T., Woodring, S.R.M.A., Bigger, J.T. Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac conduction disease. *Arch. Gen. Psychiatr.*, 44:273-5, 1987.
173. Rowbotham, M.C. Topical agents for post-herpetic neuralgia. In: Watson, C.P.N., ed. *Herpes zoster and postherpetic neuralgia*. Amsterdam, Elsevier, 1993. p.185-203.
174. Rowbotham, M.C., Petersen, K.L. Anticonvulsants and local anesthetic drugs. In: Loeser, J.D., Butler, S., Chapman, C.R., Turk, D.C., ed. *Bonica's management of pain*. 3.ed. Philadelphia, Williams & Wilkins, 2001. p.1727-35.
175. Rumore, M.M., Schlichting, D.A. Clinical efficacy of antihistamines as analgesics. *Pain*, 25:7-22, 1986.
176. Rush, A.M., Elliot, J.R. Phenytoin and carbamazepine: differential inhibition of sodium currents in small cells adult rat dorsal root ganglia. *Neurosci. Lett.*, 226:95-8, 1997.
177. Salt, T.E., Hill, R.G. Transmitter candidates of somatosensory primary afferent fibres. *Neuroscience*, 10:1083-103, 1983.
178. Sandrini, G., Alfonsi, E., Derysky, C. et al. Evidence for serotonin-5₂ receptor involvement in analgesia in human. *Eur. J. Pharmacol.*, 130:311-4, 1986.
179. Satoh, M., Minami, M. Molecular pharmacology of the

- opioid receptors. *Pharmacol. Ther.*, 68:343-64, 1995.
180. Schell, H.W. Adrenal corticosteroid therapy in far advanced cancer. *Geriatrics*, 27:131, 1972.
181. Schott, G.D., Loh, L. Anticholinesterase drugs in the treatment of chronic pain. *Pain*, 20: 201-6, 1984.
182. Schreiber, S., Pick, G.G., Wizman, R. et al. Augmentation of opioid induced antinociception by the atypical drug risperidone in mice. *Neurosci. Lett.*, 228:25-8, 1977.
183. Seiya, K., Taisuke, O., Teiji, Y. et al. Retrograde adriamycin sensory ganglionectomy: novel approach for the treatment of intractable pain. *Stereot. Funct. Neurosurg.*, 54/55: 86-9, 1990.
184. Selger, M.E. The effect of phenytoin on the action potential of a vertebrate spinal neuron. *Brain Res.*, 171:511-2, 1979.
185. Shimoyama, M., Shimoyama, N., Inturrisi, C.E. et al. Gabapentin enhances the antinociceptive effects of spinal morphine in the rat tail-flick test. *Pain*, 72:375-82, 1997.
186. Sierralta, F., Miranda, H.F., Mendez, M. et al. Interaction of opioids with antidepressants-induced antinociception. *Psychopharmacology*, 122:374-8, 1995.
187. Silberteint, S. Evaluation and emergency treatment of headache. *Headache*, 32:396-407, 1992.
188. Simpson, G. Propranolol for causalgia and Sudeck atrophy (Letter). *JAMA*, 227:327, 1974.
189. Smirne, S., Sinatra, M.G. Il clonazepam nelle sindrome dolorose del distretto cefalico. *Riv. Neurol.* 49: 140-50, 1979.
190. Smith, G.D., Smith, M.T. Morphine-3-glucuronide: evidence to support its putative role in the development of tolerance to the antinociceptive effects of morphine in the rat. *Pain*, 62:51-60, 1995.
191. Smoller, B. The use of dexamethasone suppression test as a marker of efficacy in the treatment of a myofascial syndrome with amitriptyline. *Pain*, 2(Suppl.):S250, 1984.
192. Snyder, D. Low-dose morphine injected into the mesosalpinx may provide analgesia for outpatient laparoscopic tubal occlusion. *Anesthesiology*, 79:A27, 1993.
193. Somoza, E. Influence of neuroleptics on the binding of met-enkephalin, morphine and dihydromorphine to synaptosome-enriched fractions of rat brain. *Neuropharmacology*, 17:577-81, 1978.
194. Songer, D.A., Schulte, H. Venlafaxine for the treatment of chronic pain. *Am. J. Psychiatry*, 153:737, 1996.
195. Sorkin, L., Westlund, K., Sluka, K. et al. Neural changes in acute arthritis in monkeys, IV: time-course of amino acid release into the lumbar dorsal horn. *Brain Res. Rev.*, 17:39-50, 1992.
196. Sporer, K. The serotonin syndrome: implicated drugs, pathophysiology and management. *Drug Safety*, 13:94-104, 1995.
197. Stanfa, L., Ah, D., Xu, X. et al. Cholecystokinin and morphine analgesia: variations on a theme. *Trends Pharmacol. Sci.*, 15:65-6, 1994.
198. Stanila, J.K., Simpson, G.M. Drugs to treat extrapyramidal side effects. In: Schatzberg, A.F., Nemeroff, C.B., ed. *Textbook of psychopharmacology*. Washington, The American Psychiatric Press, 1995. p.281-99.
199. Sternbach, R.A., Janowsky, D.S., Huey, I.Y. et al. Effects of altering brain serotonin activity on human chronic pain, In: Bonica, J.J., Albe-Fessard, D., ed. *Advances in pain research and therapy*, 1. New York, Raven Press, 1976. p.601-6.
200. Stone, L.S., Broberger, C., Vulchanova, L. et al. Differential distribution of α -_{2A} and α -_{2C} adrenergic receptor immunoreactivity in the rat spinal cord. *J. Neurosci.*, 18:5928-37, 1998.
201. Swerdlow, M., Sayle-Creer, W. A study of extradural medication in the relief of lumbosacral syndrome. *Anaesthesia*, 23:341-5, 1969.
202. Taniguchi, K., Oyama, T., Honda, N. et al. The effect of imipramine, amitriptyline and clonidine administered by iontophoresis on the pain threshold. *Acta Anaesthesiol. Belg.*, 46:121-5, 1995.
203. Taub, A. Relief of post-herpetic neuralgia with psychotropic drugs. *J. Neurosurg.*, 39:235-9, 1973.
204. Taub, A., Collins, W.F. Jr. Observation on the treatment of denervation dysesthesia with psychotropic drugs. Postherpetic neuralgia, anaesthesia dolorosa, peripheral neuropathy. In: Bonica, J.J., ed. *Advances in neurology*. New York, Raven Press, 1974. p.309-16.
205. Teixeira, M.J. *A rizotomia percutânea por radiofrequência e a descompressão vascular do nervo trigêmeo no tratamento das algias faciais*. São Paulo, 1984. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
206. Teixeira, M.J. Tratamento neurocirúrgico da dor. In: Raia, A.A., Zerbini, E.J., ed. *Clínica cirúrgica Alípio Correa Netto*. São Paulo, Sarvier, 1988. v.2, p.541-72.
207. Teixeira, M.J. Dor crônica. In: Nitirini, R., ed. *Conduitas em neurologia*, 1989-1990. São Paulo, Clínica Neurológica, 1989. p.143-4.
208. Teixeira, M.J. *A lesão do trato de Lissauer e do corno posterior da medula espinal e a estimulação elétrica do sistema nervoso central para o tratamento da dor por desferentação*. São Paulo, 1990. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
209. Teixeira, M.J. Controvérsias no uso de morfínicos no tratamento da dor não-oncológica. In: Corrêa, C.F.C., ed. *Anais do III Simbodor. Simpósio Internacional de Dor*. São Paulo, 1997. p.2-9.
210. Teixeira, M.J. Aspectos gerais do tratamento da dor. *Rev. Med.(São Paulo)*, 76: 46-7, 1997.
211. Teixeira, M.J., Pimenta, C.A.M. Tratamento farmacológico da dor. *Rev. Med.(São Paulo)*, 76: 59-70, 1997.
212. Teixeira, M.J., Lin, T.Y., Wu, T.H. et al. Iontoforese de vincristina para o tratamento da neuralgia pós-herpética. *Arq. Bras. Neurocirurg.*, 12:223-34, 1993.

Edição Especial

213. Teixeira, M.J., Oliveira Jr., J.O., Seguchi, H.H. et al. Tratamento da neuralgia pós-herpética com o tiapride. *Arq. Bras. Neurocirurg.*, 1:195-202, 1982.
214. Thompson, P., Bingham, S., Andrews, P. et al. Morphine-6-glucuronide: a metabolite of morphine with greater emetic potency than morphine in the ferret. *Br. J. Pharmacol.*, 106:3-8, 1992
215. Tokunaga, A., Saika, M., Senba, E. 5HT_{2A} receptor subtype is involved in the thermal hyperalgesic mechanisms of serotonin in the periphery. *Pain*, 76:349-55, 1998.
216. Tonnenssen, T.I. Pharmacology of drugs used in the treatment of fibromyalgia and myofascial pain. In: Vaeroy, H., Merskey, H., ed. *Progress in fibromyalgia and myofascial pain*. Amsterdam, Elsevier, 1993. p.173-88.
217. Traynor, J. The m-opioid receptor. *Pain Rev.*, 3:221-48, 1996.
218. Tung, A.S., Yaksh, T.L. In vivo evidence for multiple opiate receptors mediating analgesia in the rat spinal cord. *Brain Res.*, 247:75-84, 1982.
219. Tyber, M.A. Towards rational therapy with monoamine oxidase inhibitors. *Br. J. Psychiatr.*, 128:354-60, 1976.
220. Twycross, R.G. Non-narcotic, corticosteroid and psychotropic drugs. In: Twycross, R.G., Ventafrida, V., ed. *The continuing care of terminal cancer patients*. Oxford, Pergamon, 1979 p.126-8.
221. Twycross, R.G. *Pain relief in advanced cancer*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1994.
222. Twycross, R.G. *Opioids*. In: Wall, P.D., Melzack, R., ed. *Textbook of pain*. Edinburgh, Livingstone, 1999. p.1187-214.
223. Van der Mass, P., Van Delden, J., Pijnenborg, L. *Medische beslissingen rond het levenseinde*. S D U, The Hague, 1991. p.57-62.
224. Ventafrida, V., Tamburini, M., Caraceni, A. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer*, 59: 850-6, 1987.
225. Vrethem, M., Thorel, L.H., Lindstrom, T. et al. A comparison of amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and mondiabetics. *Clin. J. Pain*, 13:313-28, 1997.
226. Ward, N.G., Bloom, V.Z., Friedel, R.O. The effectiveness of tricyclic antidepressants in the treatment of coexisting pain and depression. *Pain*, 7:331-41, 1979.
227. Ward, N., Bloom, V.L., Fawcett, J. et al. Urinary 3-methoxy-4-hydroxyphenethylene glycol in the prediction of pain and depression relief with doxepin. Preliminary findings. *J. Nerv. Mental Dis.*, 171:55-8, 1983.
228. Ward, N., Bokan, J.Á., Philips, M. et al. Antidepressants in concomitant chronic pain and depression: doxepin and desipramine compared. *J. Clin. Psychiatry*, 45:54-9, 1984.
229. Watson, C.P.N., Evans, R.J., Reed, K. et al. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology (NY)*, 32:671-3, 1982.
230. Webb, J., Kamali, F. Analgesic effects of lamotrigine and phenytoin on cold induced pain: a cross over, placebo controlled study in healthy volunteers. *Pain*, 76:357-63, 1998.
231. Weis, O., Sriwatanakul, K., Weintraub, M. Treatment of post-herpetic neuralgia and acute herpetic pain with amitriptyline and perphenazine. *S. Afr. Med. J.*, 62:274-5, 1982.
232. Willner, P. Antidepressants and serotonergic neurotransmission: an integrative review. *Psychopharmacology*, 85:387-404, 1985.
233. World Health Organization. *Cancer pain relief*, Geneva, WHO, 1986.
234. World Health Organization. *Cancer pain relief: with a guide to opioid availability*. Geneva. WHO, 1996.
235. Wurm, W.H. Role of diagnostic and therapeutic nerve blocks in the management of pain. In: Aronoff, G.M., ed. *Evaluation and treatment of chronic pain*. 2.ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992. p.218-228.
236. Zeigler, D.K., Hurwitz, A., Hassanein, R.S. et al. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch. Neurol.*, 44:486-9, 1987.