

Mensagem do Presidente da APED	3
Editorial	4
Síndrome das Pernas Inquietas Secundário: Revisão a Propósito de um Caso Clínico	5
O placebo na Dor	11
Estudos de Velocidades de Condução em Doentes com Fibromialgia <i>Versus</i> Controlos Saudáveis – Resultados Preliminares de um Estudo Prospectivo	16
Metadona: Da Singularidade do Opióide à Complexidade do Tratamento da Dor Crónica	23
Dor Crónica Não-Oncológica: a Dificuldade no Controlo Algico	29
Estatutos da APED	37
Regulamento	44



DOR[®]

ISSN: 0872-4814

Órgão de Expressão Oficial da APED

Volume 19 • N.º 2/2011

Director da revista

Silvia Vaz Serra

Editores

Armanda Gomes
Ananda Fernandes
Graça Mesquita

Mensagem do Presidente da APED Duarte Correia	3
Editorial Silvia Vaz Serra	4
Síndrome das Pernas Inquietas Secundário: Revisão a Propósito de um Caso Clínico António Cunha, Joana Santos, Filipe Antunes e Armanda Lobarinhas	5
O placebo na Dor Luísa Carvalho	11
Estudos de Velocidades de Condução em Doentes com Fibromialgia Versus Controlos Saudáveis – Resultados Preliminares de um Estudo Prospectivo Ana Lima, Ana Cristina Sousa, Carla Afonso e Luís Gonçalves	16
Metadona: Da Singularidade do Opióide à Complexidade do Tratamento da Dor Crónica Paulo Reis-Pina	23
Dor Crónica Não-Oncológica: a Dificuldade no Controlo Algíco Teresa Ferreira	29
Estatutos da APED	37
Regulamento	44

Ilustração da capa: Maria Teresa da Silva Barreto



PERMANYER PORTUGAL
www.permanyer.com

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

1. A Revista «DOR» considerará, para publicação, trabalhos científicos relacionados com a dor em qualquer das suas vertentes, aguda ou crónica e, de uma forma geral, com todos os assuntos que interessem à dor ou que com ela se relacionem, como o seu estudo, o seu tratamento ou a simples reflexão sobre a sua problemática. A Revista «DOR» deseja ser o órgão de expressão de todos os profissionais interessados no tema da dor.

2. Os trabalhos deverão ser enviados em disquete, CD, DVD, ZIP o JAZZ para a seguinte morada:

Permanyer Portugal
Av. Duque d'Ávila, 92, 7.º Esq.
1050-084 Lisboa

ou, em alternativa, por e-mail:
permanyer.portugal@permanyer.com

3. A Revista «DOR» incluirá, para além de artigos de autores convidados e sempre que o seu espaço o permitir, as seguintes secções: ORIGINALS - Trabalhos potencialmente de investigação básica ou clínica, bem como outros aportes originais sobre etiologia, fisiopatologia, epidemiologia, diagnóstico e tratamento da dor; NOTAS CLÍNICAS - Descrição de casos clínicos importantes; ARTIGOS DE OPINIÃO - assuntos que interessem à dor e sua organização, ensino, difusão ou estratégias de planeamento; CARTAS AO DIRECTOR - inserção de

objecções ou comentários referentes a artigos publicados na Revista «DOR», bem como observações ou experiências que possam facilmente ser resumidas; a Revista «DOR» incluirá outras secções, como: editorial, boletim informativo aos sócios (sempre que se justificar) e ainda a reprodução de conferências, protocolos e novidades terapêuticas que o Conselho Editorial entenda merecedores de publicação.

4. Os textos deverão ser escritos configurando as páginas para A4, numerando-as no topo superior direito, utilizando letra Times tamanho 12 com espaços de 1.5 e incluindo as respectivas figuras e gráficos, devidamente legendadas, no texto ou em separado, mencionando o local da sua inclusão.

5. Os trabalhos deverão mencionar o título, nome e apelido dos autores e um endereço. Deverão ainda incluir um resumo em português e inglês e mencionar as palavras-chaves.

6. Todos os artigos deverão incluir a bibliografia relacionada como os trabalhos citados e a respectiva chamada no local correspondente do texto.

7. A decisão de publicação é da exclusiva responsabilidade do Conselho Editorial, sendo levada em consideração a qualidade do trabalho e a oportunidade da sua publicação.

Curriculum da autora da capa

Maria Teresa da Silva Barreto, natural de Machico (Madeira), nascida a 12 de dezembro de 1971, residente na Rua da Lagoa, 1329, 3.º esquerdo, 4460-351 Senhora da Hora.

Obteve a licenciatura em Medicina no dia 25 de setembro de 1998.

Em janeiro de 2001, iniciou oficialmente a frequência do Internato Complementar de Anestesiologia no Hospital Geral de Santo António (HGSA). É assistente hospitalar neste hospital desde março de 2005, fazendo parte da equipa da Unidade de Dor Aguda.

Frequentou o atelier de pintura da Isaura Aman no Porto a partir do ano de 2006. Colaborou em várias exposições coletivas em 2007 e 2008 na Casa da Cultura de Paranhos, a primeira subordinada ao tema «Porto» e a segunda «Nus».

Em 2008 e 2009 expôs, integrada numa exposição coletiva de arte médica, no Centro de Cultura e Congressos da Ordem dos Médicos do Porto.



© 2011 Permanyer Portugal
Av. Duque d'Ávila, 92, 7.º E - 1050-084 Lisboa
Tel.: 21 315 60 81 Fax: 21 330 42 96
www.permanyer.com

ISSN: 0872-4814
Dep. Legal: B-17.364/2000
Ref.: 749AP112



Impresso em papel totalmente livre de cloro
Impressão: Comgrafic



Este papel cumpre os requisitos de ANSI/NISO
Z39-48-1992 (R 1997) (Papel Estável)

Reservados todos os direitos.

Sem prévio consentimento da editora, não poderá reproduzir-se, nem armazenar-se num suporte recuperável ou transmissível, nenhuma parte desta publicação, seja de forma electrónica, mecânica, fotocopiada, gravada ou por qualquer outro método. Todos os comentários e opiniões publicados são da responsabilidade exclusiva dos seus autores.

Mensagem do Presidente da APED

Duarte Correia

Neste final de julho de 2011, escrevo-vos esta «Página do Presidente» que será publicada na revista Dor n.º 2 de 2011, com um misto de alegria e decepção.

Decepção porque não conseguimos atingir o objetivo que nos propúnhamos de regularizar por completo a publicação da revista Dor no primeiro semestre de 2011.

Satisfação e orgulho, que com a vossa colaboração e participação este número será distribuído nas próximas semanas, estando a ser ultimados os próximos (n.º 3 e n.º 4 de 2011), permitindo, sem transigir na qualidade e rigor, publicar atempadamente a revista, cuja sustentabilidade financeira foi finalmente atingida.

Satisfação ainda por finalmente termos concluído um longo e morosíssimo processo de revisão, alteração e registo notarial dos estatutos da Associação Portuguesa para o Estudo da Dor (APED) e obtido de forma oficial a concessão e registo da «marca APED» que nos permitirá a utilização plena desta sigla.

Orgulho, por integrar uma sociedade que comemorou no sábado, dia 4 de junho de 2011, o seu XX aniversário, com um evento denominado «Retorno às Origens, da APED, a Partir d'Hoje», onde recordámos e homenageámos de forma singela mas muito sentida, todos aqueles que foram referência na investigação, no estudo e no tratamento da dor em Portugal, já retirados da sua vida profissional ativa, das instituições que fundaram ou integraram.

E se ao recordar o passado, retirando todas as suas ilações, pretendemos preparar o futuro, continuamos a trabalhar com afinco, tentando com o vosso imprescindível apoio dinamizar a APED, de acordo com os objetivos que nos propusemos, correspondendo aos vossos anseios.

Reunimos e estabelecemos recentemente um protocolo com a *Sociedad Española del Dolor* (SED) de colaboração mútua, com objetivos concretos que divulgaremos num futuro muito próximo, estamos a preparar o regulamento para atribuição de bolsas de formação no estrangeiro, patrocinadas pela Jansen Cilag e pela Grunenthal, participaremos no XX Congresso do Clube de Anestesia Regional, dedicando uma tarde deste evento ao tratamento da dor sob o tema «Lombalgia e Dor Musculoesquelética: do Neurónio à Imagem».

Estamos a organizar os eventos comemorativos da Semana Europeia (10 a 14 de outubro) e do Dia Nacional de Luta Contra a Dor (14 de outubro). Pretendemos que os mesmos não se confinem a Lisboa, restritos às «cerimónias oficiais», mas que cada um de vós, nos vossos locais de trabalho, organizem uma atividade alusiva, vocacionada para o público ou para os profissionais de saúde, contribuindo de forma inequívoca para o sucesso desta Semana Europeia.

A vossa participação, colaboração e empenho é fundamental para um evento anual, que pretendemos que obtenha uma dimensão nacional, com a inerente repercussão mediática.

Em Lisboa, iremos organizar, em parceria com a Fundação Grunenthal, um curso «*Pain Management, State of the Art*» solidário com Moçambique, nos dias 13 e 14 de outubro de 2011, na Fundação Champalimaud, para o qual estão publicamente convidados.

Curso solidário, promovendo de uma forma continuada a nossa colaboração com a organização não-governamental *Douleurs Sans Frontières* (DSF) e com os profissionais que se dedicam ao tratamento da dor na República de Moçambique. A vossa participação é imprescindível, para que a solidariedade não seja uma mera figura de retórica, desfasada no tempo e no espaço.

Nesta época de crise e incerteza, em que os valores e referências são inúmeras vezes questionados e questionáveis, organizaremos na Fundação Champalimaud na sexta-feira, Dia Nacional de Luta Contra a Dor, uma mesa de discussão e controvérsia denominada «Aspetos Éticos, Sociais e Económicos da Dor», para a qual convidaremos alguma figuras de relevo na vida pública nacional.

Nesse dia, como é tradição, durante a cerimónia oficial entregaremos formalmente os prémios «Desenhar a Minha Dor», «Grunenthal Dor» e «Melhor Artigo da Revista Dor 2010».

Considerando que a nossa atividade não se restringe apenas aos sócios e profissionais de saúde, iremos organizar nessa semana um evento denominado «Dançar com a Dor» destinado ao grande público, que acreditamos que, além de inovador, será um sucesso.

E, por último, não posso deixar de referir o quão nos sentimos honrados em publicar, publicitar e difundir, muito brevemente, as normas de orientação clínica (NOC) para a dor neuropática, elaboradas pelo Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da FML, dirigido pelo Professor Vaz Carneiro, entidade de referência nacional e reconhecido prestígio internacional, que são um contributo extremamente importante no tratamento destas patologias.

Possivelmente estaremos aquém das expectativas que porventura muitos de vós em nós depositaram, mas acreditamos que uma Sociedade será sempre os que os seus associados o desejarem. É de importância primordial a vossa participação e intervenção nos destinos da APED.

Conto convosco!...

Um das excelentes e merecidas férias!

Editorial

Sílvia Vaz Serra

É sempre penoso retomar os trabalhos depois da época estival (este ano pouco digna desse nome). O setembro parece mais promissor...

É tempo de rever o que foi feito e o que ficou pendente, projetado, interrompido pelas pausas alheias, ou não.

Este é o 2.º volume de 2011, muito do atraso foi recuperado – estamos todos no bom caminho.

«O que é bonito neste mundo, e anima, é ver que na vindima de cada sonho fica a cepa a sonhar outra aventura. E que a doçura que não se prova se transfigura noutra doçura muito mais pura e muito mais nova»¹.

A revista Dor vai publicar, já no próximo volume, as Normas de Orientação Clínica para a Dor Neuropática Localizada (elaboradas no Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência, da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, sob a coordenação do Professor Doutor Vaz Carneiro). Para além da utilidade e pertinência das mesmas (que contribui para a transmissão e divulgação do «bem fazer»), é de assinalar o carácter precursor e científico do mesmo.

Este ano será entregue o prémio Revista Dor/Bene, que premeia o melhor artigo de Ciências Básicas e o melhor artigo Clínico em Dor, publicados no ano de 2010 na nossa revista. Para além de ser mais um incentivo à publicação científica, assinala a importância da nossa revista como veículo de transmissão e partilha de conhecimento.

«Recomeça... se puderes, sem angústia e sem pressa e os passos que deres, nesse caminho duro do futuro, dá-os em liberdade, enquanto não alcances não descanses, de nenhum fruto queiras só metade»¹.

Bem, todas estas notas (francamente positivas) já foram apontadas pelo nosso presidente, mas o que gostaria de salientar é que o esforço de todos tem produzido frutos. Neste mundo instável, conturbado e inquietante (assim como o país...), a única certeza que temos é que só com

trabalho, exigência e rigor, aliados a um espírito crítico e ousado, se pode fazer a diferença.

«É uma tolice desculpar um falhado com argumentos de meio, época, saúde, idade, etc. O verdadeiro triunfador cria as condições da sua realização. Que se importa a gente com as doenças de Beethoven, e que pesam elas na sua obra? A natureza, quando dá génio, dá forças, tempo e coragem para vencer todos os obstáculos que o não deixem desabrochar. Não há malogrados...»².

Neste volume politemático e multidisciplinar, são abordados assuntos tão díspares como a síndrome das pernas inquietas, essa entidade não totalmente compreendida e subdiagnosticada na prática clínica; o estudo da velocidade de condução como possível critério *minor*/indicador no diagnóstico da fibromialgia; o funcionamento do placebo e a polémica utilização de um fármaco unicamente como placebo; as características peculiares da metadona que a colocam como alternativa no controlo de síndromes algicas complexas até à discussão daquele caso, difícil (quem não os tem...) em controlar a dor. Despertei a curiosidade? Não vai ficar defraudado... uma boa troca de ideias é sempre salutar.

«Não há maneira. Por mais boa vontade que tenham todos, uma discussão nesta santa terra portuguesa acaba sempre aos berros e aos insultos. Ninguém é capaz de expor as suas razões sem a convicção de que diz a última palavra. E a desgraça é que a esta presunção do espírito se junta ainda a nossa velha tendência apostólica, que onde sente um naufrago tem de o salvar. O resultado é tornar-se impossível qualquer colaboração nas ideias, o alargamento da cultura e de gosto, e dar-se uma trágica concentração de tudo na mesquinhez do individual»³.

Até breve.

Bibliografia

1. Torga M.
2. Torga M. Diário (1945).
3. Torga M. Diário (1940).

Síndrome das Pernas Inquietas Secundário: Revisão a Propósito de um Caso Clínico

António Cunha¹, Joana Santos¹, Filipe Antunes² e Armanda Lobarinhas²

Resumo

Introdução: A síndrome das pernas inquietas (SPI) é uma patologia sensoriomotora do sistema nervoso central (SNC). Trata-se de uma alteração da regulação neurológica dos movimentos dos membros, muitas vezes associada a queixas do padrão de sono. A sensação descrita apesar de ser sempre desagradável não é obrigatoriamente dolorosa. Cerca de um terço dos doentes com SPI têm sintomatologia moderada-intensa que requer tratamento médico e a tendência é mesmo agravar-se com a idade.

Caso clínico: Doente do sexo masculino, 56 anos, antecedentes de amputação transfemoral direita de etiologia traumática e hipertensão arterial primária. Independente nas actividades de vida diária, fazendo marcha autónoma com prótese. Internado no serviço de medicina física e de reabilitação (SMFR) por sequelas de acidente vascular cerebral (AVC) isquémico do qual resultou hemiparesia direita. Durante o internamento iniciou queixas de movimentos involuntários dos membros inferiores, mais evidentes à direita, que impediam o sono e consequentemente diminuía o seu rendimento nas áreas terapêuticas. Foi investigado e colocado o diagnóstico clínico de SPI. Iniciou tratamento farmacológico com agonistas dopaminérgicos (ropinirol), tendo apresentado uma diminuição sintomática progressiva e consequente melhoria no desempenho das actividades terapêuticas prescritas, corroborando o diagnóstico colocado.

Discussão: A fisiopatologia do SPI é ainda incerta sendo que, actualmente, a hipótese mais aceite é a do possível envolvimento de um mecanismo genético associado com alterações centrais subcorticais das vias dopaminérgicas e da homeostasia do ferro. Para o diagnóstico clínico têm que ser cumpridos quatro critérios essenciais revistos pela última vez em 2003 pelo *National Institute of Health*.

O tratamento desta patologia baseia-se sempre no tratamento não farmacológico através de medidas de higiene do sono, evicção de estimulantes nocturnos e medicação potencialmente agravante. A terapêutica farmacológica de eleição são os agonistas dopaminérgicos, mas a possibilidade de posterior agravamento sintomatológico e habituação a longo prazo ao fármaco devem ser factores prévios a considerar na decisão de instituir tratamento farmacológico.

Palavras-chave: Síndrome pernas inquietas. Dor. Reabilitação.

Abstract

Introduction: Restless leg syndrome is a sensory and motor disorder of the central nervous system. It is characterized as a neurological movement disorder of the limbs, commonly associated with complaints on the sleep pattern. The sensation is always unpleasant but not necessarily painful. Approximately one third of patients have symptoms described as moderate to severe requiring medical therapy, and there is a tendency for symptoms to worsen with age.

Case report: A 56-year-old male with a past medical history of a right transfemoral traumatic amputation and primary arterial hypertension. Independent in activities of daily living and in gait with a prosthesis. Admitted to the Physical Medicine and Rehabilitation Department for sequelae of ischemic stroke, which resulted in

¹Interno de Formação Específica

²Assistente Hospitalar

Serviço de Medicina Física e de Reabilitação –
Hospital de Braga

E-mail: antoniocastroecunha@gmail.com

right-sided hemiparesis. During hospitalization, began complaining of involuntary movements of the lower limbs, most evident on the right side, which interfered with sleep and consequently decreased his efficiency in the therapeutic areas. After investigation, restless leg syndrome was clinically diagnosed. Pharmacological treatment was started with dopamine agonists (ropinirole), and presented a progressive symptomatic improvement in carrying out prescribed therapies, confirming the diagnosis.

Discussion: The pathophysiology of restless leg syndrome is still unclear. Currently, the most widely accepted hypothesis is the possible involvement of a genetic mechanism along with abnormalities in the central sub-cortical dopamine pathways and iron homeostasis. For the clinical diagnosis, four basic criteria must be present as last reviewed in 2003 by the National Institutes of Health.

The treatment of this condition is always based on non-pharmacological treatment through measures of sleep hygiene, avoidance of stimulants at night, and potentially aggravating drugs. Dopamine agonists are the primary medication, but the possibility of long-term dopamine augmentation of the symptoms and tolerance should be considered before starting pharmacological treatment. (Dor. 2011;19(2):5-10)

Corresponding author: António Cunha, antoniocastroecunha@gmail.com

Key words: Restless leg syndrome. Pain. Rehabilitation.

Introdução

A SPI é uma patologia sensoriomotora do SNC. Trata-se de uma alteração da regulação neurológica dos movimentos dos membros, muitas vezes associada a queixas do padrão de sono¹. Os estudos de prevalência de SPI apresentam uma variação entre os 1-29%², tendo o estudo com a maior amostra demonstrado uma prevalência de 9,6%. É mais comum no sexo feminino e aumenta com a idade³. Cerca de um terço dos doentes com SPI tem sintomatologia moderada-intensa que requer tratamento médico⁴ e a tendência é desta agravar-se com a idade⁵. Neste artigo é discutido um caso clínico invulgar dado as comorbilidades apresentadas pelo doente, a apresentação sintomática típica e a influência negativa da SPI no normal desenrolar do processo de reabilitação. Faz-se também uma revisão do estado da arte relativo aos principais tópicos relativos a esta complexa síndrome.

Caso clínico

Identificação: sexo masculino, 56 anos, caucasiano, solteiro, comerciante.

Antecedentes pessoais: amputação transfemorale direita de etiologia traumática desde os 32 anos e hipertensão arterial primária diagnosticada há 4 anos.

Antecedentes funcionais: previamente autónomo nas actividades de vida diária (AVD) e na marcha com prótese.

Medicação habitual: lisinopril 5 mg (má adesão terapêutica).

Hábitos: sem hábitos etílicos ou alcoólicos. Consome um café/dia ao almoço.

História da doença actual

Recorreu ao serviço de urgência (SU) referindo queixas de diminuição da força muscular à

direita e alteração na fala. Ao exame físico apresentava hemiparesia direita flácida e disartria muito discreta.

Realizou Tomografia Computorizada crânio-encefálica (TC-CE) que revelou múltiplos enfartes lacunares não recentes. Foi decidido internamento no Serviço de Neurologia com o diagnóstico provável de Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquémico no território da Artéria Cerebral Média Esquerda tendo realizado terapêutica trombolítica.

Internamento sem intercorrências relevantes. Repetiu TC-CE ao terceiro dia de internamento que confirmou suspeita diagnóstica, sem evidência de novas lesões.

Após avaliação por Medicina Física e de Reabilitação iniciou programa de reabilitação nas áreas de fisioterapia e terapia ocupacional.

Programa de reabilitação proposto

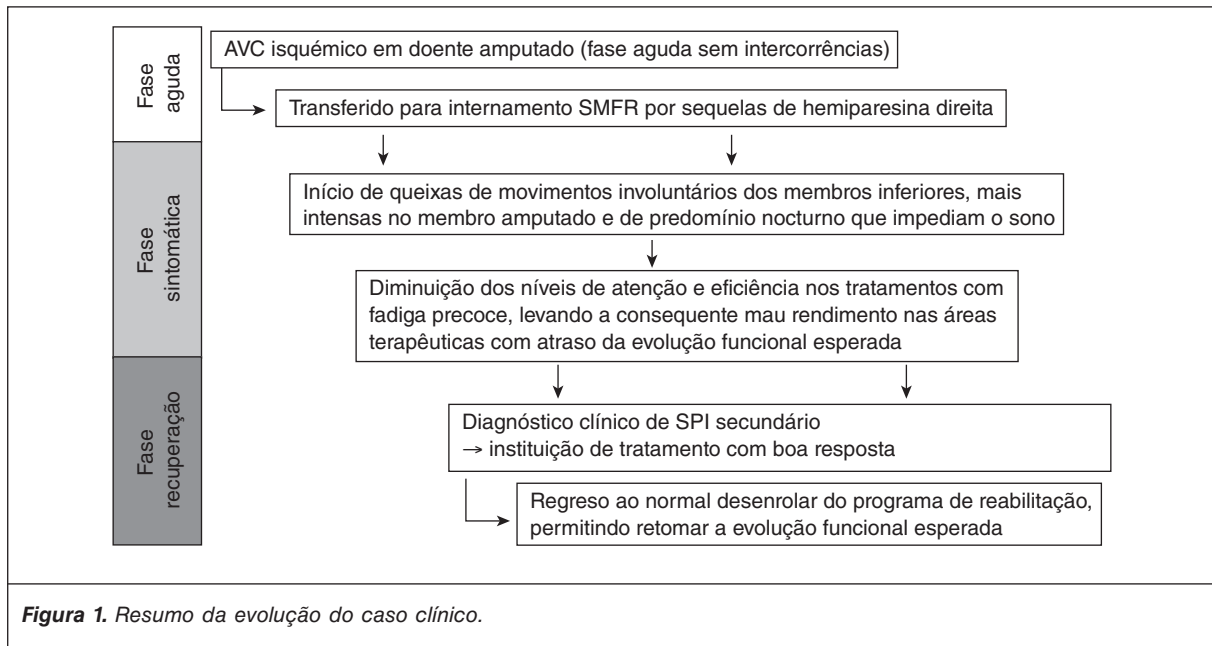
Área de Fisioterapia: Técnicas de reeducação neuromotora; Treino de mobilidade; Treino de transferências; Reeducação postural: Treino de equilíbrio em ortostatismo visando progressão para treino de marcha nas barras

Área de Terapia Ocupacional: Técnicas de reeducação neuromotora; Treino postural; Treino de AVD

Evolução no internamento

Ao décimo dia iniciou queixas sustentadas de movimentos involuntários dos membros inferiores, que descrevia como «impulso irresistível para mexer as pernas», mais intensas à direita. Esta ocorrência era apenas nocturna impedindo-o de dormir, o que condicionava o rendimento nas áreas de tratamento ao apresentar diminuição dos níveis de atenção e da eficiência dos tratamentos e também fadigabilidade precoce.

Foi proposta como hipótese diagnóstica SPI tendo sido contactada a Neurologia que confirmou



diagnóstico e propôs avaliação da cinética do ferro (que foi posteriormente realizada e sem alterações aparentes) e introdução de medidas de higiene do sono e terapêutica com ropinirol (aumento gradual de 0,25 µg 3/dia)

Apresentou evolução favorável durante o internamento, com alta hospitalar à semana 6. Boa resposta aos agonistas dopaminérgicos com retoma da normal evolução do programa de reabilitação. Boa evolução motora (à data de alta, com força muscular do membro superior: direito proximal 4 em 5 e distal 3 em 5, membro inferior direito – 5 em 5). A nível funcional a necessitar de supervisão para a alimentação, higiene pessoal e vestuário. Deambulava em cadeira de rodas com necessidade de supervisão para marcha nas barras e nas transferências. Aguardava nova prótese do membro inferior direito.

Seguimento em regime de ambulatório

Na consulta de reavaliação 1 mês após alta do SMFR, apresentava melhoria geral do estado clínico, com discreta evolução da força muscular no membro superior direito. Funcionalmente com capacidade para marcha sob supervisão com uma canadiana e autónomo nas AVD e transferências. Mantinha-se a aguardar prótese do membro inferior direito. Sem queixas de movimentos involuntários dos membros inferiores com a medicação instituída (ropinirol 0,25 + 0,25 + 1,25 µg) (Fig. 1).

Discussão

A fisiopatologia do SPI é ainda incerta, sendo que, actualmente, a hipótese mais aceite é a do possível envolvimento de um mecanismo genético associado com alterações centrais subcorticais das vias dopaminérgicas e da homeostasia do ferro⁶. Em 40-60% dos doentes

encontra-se uma história familiar, sendo que, maioritariamente, se trata de um padrão autosómico dominante⁷. Vários genes foram demonstrados como estando associados com a SPI, mas nenhum deles aparenta estar directamente ligado quer ao sistema dopaminérgico quer à homeostasia do ferro⁵. Estudos em doentes com SPI demonstraram que a nível do SNC os índices de ferro intracelular estavam reduzidos secundariamente a uma alteração dos mecanismos que regulam o influxo/efluxo de ferro das células, apontando deste modo para uma alteração da regulação da homeostasia do ferro a nível do SNC⁸. O sistema dopaminérgico está também implicado nesta síndrome apesar do seu mecanismo não estar totalmente compreendido⁴. Não há evidências sugestivas de alterações celulares ou na estrutura da dopamina. Aliás, um estudo em doentes com SPI não tratada sugere até que possa haver um aumento da renovação de dopamina⁹. É, no entanto, consensual que a administração de agonistas dopaminérgicos leva à melhoria da sintomatologia tanto na apresentação aguda como a longo prazo, contrariamente aos antagonistas dopaminérgicos que podem agravar a clínica⁶. Está também documentada uma interacção entre o sistema dopaminérgico e a cinética do ferro. O ferro, ao actuar como co-factor na formação de tirosina hidroxilase, pode alterar a disponibilidade dopaminérgica visto ser este o passo limitante na formação de dopamina. Adicionalmente, os quelantes de ferro em estudos animais mostraram diminuir a expressão e actividade de transportadores de dopamina⁵. Outras vias como a dos opióides¹⁰ ou dos sistemas aferentes foram também implicadas como apresentando alterações em doentes com SPI⁵.

A SPI pode ser classificada como primária ou como secundária caso o doente apresente uma

patologia conhecida como estando associada a esta doença¹¹. As causas mais comuns de SPI secundário são a falência renal, a deficiência de ferro, a neuropatia, mielinopatia, a gravidez, a esclerose múltipla, a doença de Parkinson e o tremor essencial⁵. O AVC também foi associado com a SPI, com uma prevalência estimada de 12,4%¹². Existe também alguma evidência que suporta a associação com algumas ataxias espinocerebelosas, fibromialgia, artrite reumatóide e síndrome de Sjögren⁵.

A sintomatologia pode variar desde muito discreta até completamente intolerável, apresentando os doentes grandes dificuldades em descrevê-la utilizando uma panóplia muito variada de termos subjectivos¹³. A sensação descrita, apesar de ser sempre desagradável, não é necessariamente dolorosa⁵. É habitualmente relatada como profunda nos membros inferiores, e o mais comum é ser entre o joelho e o tornozelo¹³.

Para o diagnóstico clínico terão que ser cumpridos quatro critérios essenciais, revistos pela última vez em 2003 pelo *National Institute of Health*, sendo eles:

- Impulso incontrollável para movimentar as pernas.
- Incapacidade de repouso motor durante a inactividade (deitado, sentado).
- Assintomático durante o movimento voluntário (marcha, estiramentos).
- Agravamento dos sintomas durante o final de tarde e noite¹¹.

Três critérios adicionais de suporte deverão ser utilizados quando o diagnóstico não se mostre tão evidente, sendo:

- Movimentos periódicos dos membros.
- História familiar positiva.
- Resposta à terapêutica dopaminérgica¹¹.

Na anamnese de um doente com SPI é fundamental pesquisar a frequência e intensidade dos sintomas, tratamentos prévios, medicação habitual, história familiar de SPI e hábitos de consumo de álcool, tabaco e cafeína⁴. A avaliação laboratorial inicial deverá incluir uma avaliação do ferro, ferritina sérica e da capacidade de fixação do ferro, de forma a despistar alguma alteração na homeostasia do ferro e uma avaliação da função renal e electrólitos, visando despistar uma associação com falência renal⁵. Adicionalmente, poderá ser realizada uma eletromiografia em casos sem história familiar conhecida ou sintomatologia atípica ou quando o diagnóstico diferencial com uma neuropatia parece adequado⁵. A polissonografia deverá ser reservada para casos em que o diagnóstico é incerto ou se suspeita de outras alterações do sono concomitantes ou patologias com sintomatologia semelhante, nomeadamente a acatísia, síndrome que se manifesta pela incapacidade dos doentes em se manterem quietos⁵. Para além desta, os principais diagnósticos diferenciais são a neuropatia periférica e doença vascular periférica⁴.

O tratamento inclui uma vertente não farmacológica e outra farmacológica⁴. O tratamento não farmacológico pressupõe medidas de higiene do sono com estabelecimento de horário de deitar e acordar regular e a evicção de actividades e substâncias estimulantes (cafeína ou álcool) antes de deitar, devendo estas medidas ser recomendadas a todos os doentes com esta patologia⁴. O exercício físico com treino de resistência associado a treino de força evidenciou trazer melhoria sintomática¹⁴. A massagem dos membros afectados, água quente, estiramentos⁵ e actividades com estímulo mental aparentam ter um efeito benéfico contrariamente à obesidade e ao sedentarismo¹⁵. Alguns fármacos (antihistamínicos, lítio, antagonistas dopaminérgicos, antidepressivos tricíclicos e inibidores da recaptação da serotonina) podem agravar ou até precipitar a sintomatologia da SPI, pelo que deverão ser evitados ou descontinuados⁵.

Vários fármacos apresentaram bons resultados no alívio sintomático, mas não como tratamento curativo, daí que o tratamento farmacológico poderá ser desnecessário para doentes com sintomatologia esporádica ou leve⁴. O facto da SPI ser geralmente uma doença progressiva e crónica aliado aos efeitos secundários e ao desenvolvimento de tolerância aos fármacos deverá ser factor de decisão terapêutica⁵. Esta decisão pode ser facilitada utilizando uma escala para a determinação da gravidade da sintomatologia e seu efeito na vida diária – *The International Restless Legs Syndrome Study Group Severity Scale*¹⁶, já validada no Brasil¹⁷ (Quadro 1).

Os agonistas dopaminérgicos são os fármacos mais estudados e os que aparentam maior eficácia, sem que entre eles algum se tenha demonstrado superior⁵. No entanto, a utilização deste grupo de fármacos a longo prazo pode ser problemático. Apesar de se ter demonstrado que mesmo após 1 ano de toma contínua os agonistas dopaminérgicos se mantenham benéficos, o mesmo estudo apontou como problema o potencial desenvolvimento de um aumento posterior da sintomatologia (32%) e de tolerância (46%) numa percentagem muito significativa de doentes¹⁸.

Os opióides são vistos como opção de segunda linha, dado ter demonstrado boa resposta inicial e a longo prazo sem que se desenvolvam tolerância, adição ou dependência⁴. A gabapentina, pelos seus múltiplos efeitos mas mais provavelmente pelo seu efeito inibidor da subunidade α dos canais de sódio também demonstrou ser uma opção terapêutica⁴. Por seu lado, apesar do seu uso na SPI durante vários anos, as benzodiazepinas não se mostraram úteis nesta patologia apesar do seu efeito indutor do sono⁵. De qualquer forma não é de descartar que possam ser benéficas em doentes cujo principal problema seja a iniciação do sono⁴. Apesar da suplementação com ferro ser habitual nestes doentes, não se conseguiu ainda concluir firmemente o seu efeito benéfico⁴.

Quadro 1. Escala internacional de gradação da síndrome das pernas inquietas	
<p>1. Em geral, como você considera o desconforto da SPI nas suas pernas ou braços?</p> <p>(4) Muito intenso (3) Intenso (2) Moderado (1) Leve (0) Nenhum</p> <p>2. Em geral, como você considera a necessidade de se mexer ou andar por causa dos seus sintomas da SPI?</p> <p>(4) Muito grande (3) Grande (2) Moderada (1) Pequena (0) Nenhuma</p> <p>3. Em geral, quanto de alívio no desconforto das pernas ou braços você consegue ao andar?</p> <p>(4) Nenhum alívio (3) Pouco alívio (2) Alívio moderado (1) Alívio total ou quase total (0) Sem sintomas de SPI, portando a questão não se aplica</p> <p>4. Em geral, qual a intensidade do seu distúrbio de sono por causa dos sintomas da SPI?</p> <p>(4) Muito intenso (3) Intenso (2) Moderado (1) Leve (0) Nenhum</p> <p>5. Qual a intensidade do seu cansaço ou sonolência por causa dos sintomas de SPI?</p> <p>(4) Muito intenso(a) (3) Intenso(a) (2) Moderado(a) (1) Leve (0) Nenhum(a)</p>	<p>6. Em geral, qual a gravidade da sua SPI como um todo?</p> <p>(4) Muito grave (3) Grave (2) Moderada (1) Leve (0) Nenhuma</p> <p>7. Com que frequência você tem sintomas da SPI?</p> <p>(4) De 6-7 dias/semana (3) De 4-5 dias/semana (2) De 2-3 dias/semana (1) 1 dia ou menos/semana (0) Nunca</p> <p>8. Quando você tem sintomas de SPI, qual a duração dos sintomas num dia corriqueiro?</p> <p>(4) Dura 8 h ou mais nas 24 h do dia (3) Dura 3-8 h nas 24 h do dia (2) Dura 1-3 h nas 24 h do dia (1) Dura 1 h ou menos nas 24 h do dia (0) Nenhuma duração</p> <p>9. No geral, qual a intensidade do impacto dos seus sintomas da SPI na sua capacidade de realizar suas actividades diárias, como por exemplo actividades familiares, no seu lar, na sociedade, na escola ou na vida profissional?</p> <p>(4) Muito grande (3) Grande (2) Moderada (1) Pequena (0) Nenhuma</p> <p>10. Qual a intensidade do seu distúrbio de humor por causa dos sintomas de SPI, por exemplo raiva, depressão, tristeza, ansiedade, imitação?</p> <p>(4) Muito grande (3) Grande (2) Moderada (1) Pequena (0) Nenhuma</p>
Pontuação	Gravidade
0-10	Leve
11-20	Moderada
21-30	Grave
31-40	Muito grave
<i>(adaptado de Gilmar em www.sindromedaspernasinquietas.com.br).</i>	

Trata-se de uma doença maioritariamente progressiva, com a sintomatologia tradicionalmente a agravar-se com a idade⁴. No entanto, alguns doentes poderão apresentar melhoria espontânea dos sintomas durante algum tempo embora com tendência a recorrer⁵. Tratando-se de um caso de SPI secundário, a sintomatologia pode melhorar com o tratamento da doença de base⁴. Estes doentes deverão ser monitorizados e seguidos regularmente⁴.

Conclusão

A SPI é uma patologia ainda não totalmente compreendida e subdiagnosticada na prática clínica actual. A dificuldade na descrição dos

sintomas pelos doentes e o desconhecimento por parte dos clínicos desta síndrome poderão ser algum dos factores contribuintes para esta situação. O presente caso clínico aparenta tratar-se de um caso clínico de SPI secundário, em doente com antecedentes de AVC cuja sintomatologia apesar de típica poderia passar despercebida, dado os antecedentes de amputação no membro sintomático e a hemiparesia associada. O doente apresentou boa resposta ao tratamento com aplicação de medidas de higiene de sono e agonista dopaminérgico, sem que actualmente se tenha desenvolvido alguma complicação no seu ainda curto seguimento. Por outro lado, vem também alertar-nos para a pertinência da avaliação regular dos doentes e para a necessidade

de valorização da sua sintomatologia, independentemente da doença de base. No caso descrito, um transtorno do sono até então não diagnosticado, num doente com múltiplas comorbilidades, perturbou o normal desenrolar do programa de reabilitação, tendo sido premente a sua correcção, de forma a permitir a evolução funcional esperada.

Bibliografia

1. National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Restless Legs Syndrome. Restless legs syndrome – Detection and management in primary care. *Am Fam Phys.* 2000;62(1):108-14.
2. Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. The REST (RLS epidemiology, symptoms and treatment) primary care study. *Sleep Med.* 2004;5(3):237-46.
3. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med.* 2000;160(14):2137-41.
4. Bayard M, Avonda T, Wadzinski J. Restless legs syndrome. *Am Fam Physician.* 2008;78(2):235-40.
5. Ondo W. Restless legs syndrome. *Neurol Clin.* 2009;27(3):779-99, vii.
6. Winkelmann JW. Considering the causes of RLS. *Eur J Neurol.* 2006;13 Suppl 3:8-14.
7. Winkelmann J, Muller-Myhsok B, Wittchen HU, et al. Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Ann Neurol.* 2002;52(3):297-302.
8. Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, et al. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology.* 2003;61(3):304-9.
9. Allen RP, Connor JR, Hyland K, Earley CJ. Abnormally increased CSF-3-ortho-methyl-dopa (3-OMD) in untreated restless legs syndrome (RLS) patients indicates more severe disease and possibly abnormally increased dopamine synthesis. *Sleep Med.* 2009;10(1):123-8.
10. Walters AS, Ondo WG, Zhu W, Le W. Does the endogenous opiate system play a role in the restless legs syndrome: a pilot post-mortem study. *J Neurol Sci.* 2009;279(1-2):62-5.
11. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special consideration and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institute of Health. *Sleep Med.* 2003;4(2):101-19.
12. Lee SJ, Kim JS, Song IU, An JY, Kim YI, Lee KS. Poststroke restless legs syndrome and lesion location: anatomical considerations. *Mov disord.* 2009;24(1):77-84.
13. Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome clinicoethiologic correlates. *Neurology.* 1996;47(6):1435-41.
14. Aukerman MM, Aukerman D, Bayard M, Tudiver F, Thorp L, Bailey B. Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Board Fam Med.* 2006;19(5):487-93.
15. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med.* 2000;160(14):2137-41.
16. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2003;4(2):121-32.
17. Masuko AH, Carvalho LB, Machado MA, Morais JF, Prado LB, Prado GF. Translation and validation into the Brazilian Portuguese of the restless legs syndrome rating scale of the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008;66(4):832-6.
18. Stiasny K, Wetter TC, Winkelmann J, et al. Long-term effects of pergolide in the treatment of restless legs syndrome. *Neurology.* 2001;56(10):1339-402.

O placebo na Dor

Luísa Carvalho

Resumo

Nos dias de hoje considera-se placebo uma substância inactiva que é utilizada como se fosse uma dose efectiva de um medicamento, ou uma intervenção clínica tal como palavras, gestos, dispositivos ou mesmo cirurgia.

O efeito placebo traduz-se em qualquer alteração física ou emocional que ocorre após a toma ou administração de uma substância (ou intervenção) e que não resulta de alguma propriedade sua específica. O efeito do placebo depende da via de administração (ev., im., p.o., etc.). O tempo de latência é curto e tem efeito geralmente mais rápido do que o do medicamento, com um pico de actividade máxima mais precoce. Podemos constatar uma relação entre a dose e o efeito, sendo o efeito mantido por algum tempo.

Nos ensaios clínicos aleatorizados considera-se muitas vezes como efeito placebo outros aspectos com ele não relacionados, tais como a história natural da doença, as flutuações sintomáticas, a regressão à média, o efeito Hawthorne, o viés da análise, intervenções paralelas e os falsos positivos.

No verdadeiro efeito placebo entram dois mecanismos essenciais: o condicionamento clássico e a expectativa consciente do paciente. É através destes dois sistemas que a maioria dos circuitos neuronais se processa a nível cerebral para originar o efeito placebo.

As novas técnicas de imagiologia cerebral têm fornecido informação essencial para se aprofundar o conhecimento das interacções entre o corpo, a mente e o ambiente.

O caminho percorrido no esclarecimento do funcionamento do placebo leva-nos à conclusão que qualquer tratamento (físico, farmacológico ou psicológico) pode ter eventualmente um efeito duplo: o relacionado com a intervenção e outro inerente à percepção do tratamento que é recebido.

Na prática clínica a utilização do efeito placebo ainda não está suficientemente estudada, carecendo de mais investigação. Vários aspectos éticos prendem-se com a sua utilização nomeadamente com a decepção consciente do paciente. No entanto, é eticamente aceitável a promoção de um ambiente de consulta que diminua a ansiedade e aumente as expectativas positivas dentro de uma abordagem honesta dos benefícios esperados de uma intervenção clínica. A utilização de um tratamento com o objectivo primário de utilização do efeito placebo é uma questão polémica e controversa, cabendo à sociedade médica e civil a sua discussão.

Palavras-chave: Dor. Placebo. Prática médica. Investigação.

Abstract

Nowadays we consider a placebo an inactive substance, used as an effective dose of a medical substance or a clinical intervention such as words, gestures, devices or even surgery procedures.

The placebo effect results in any physical or emotional event that happens after the administration of a drug (or intervention) that is not caused by its own proprieties. The placebo effect depends on the administration route (iv., im., p.o., etc.). It has a faster onset of action than the comparator drug, with a precoce maximal activity. We can observe a relationship between the dose and the effect, and the effect keeps for awhile.

In randomized clinical essays there is often some aspects beyond the placebo effect that are wrongly associated at it, such as the natural history of disease, the symptomatic fluctuations, the regression to the mean, the Hawthorne effect, the parallel interventions, the false positive results and some research biases.

In the true placebo effect there are two main mechanisms of action: the classic conditioning and the conscientious patient expectative. Between these two systems most of the neuronal circuits at brain level balance to build the placebo effect.

Brand new brain image techniques have offered new and essential information deepening the knowledge about the interaction among the body, the mind and the environment.

The enlightening road travelled in the placebo mechanisms brings us to the conclusion that any medical treatment (physical, pharmacological or psychological) can eventually have a double effect: one related to the intervention and another to the patient perception of treatment.

In clinical practice the use of the placebo effect is not sufficiently studied, needing more research. Several ethical questions concern the context of its use, among them the problem of using patient deception. Nevertheless, it is ethically acceptable to promote a practice environment that diminishes anxiety and promotes positive patient expectations as long as an honest communication is maintained. The use of the placebo effect as the only therapeutic aim is still a difficult question that it's up to the society to find the answer. (Dor. 2011;19(2):11-5)

Corresponding author: Luísa Carvalho, dra.luisa@netcabo.pt

Key words: Pain. Placebo. Clinical practice. Clinical research.

Introdução

A dor como experiência emocional foi um dos temas escolhidos para uma sessão temática no XII Congresso da Sociedade Portuguesa de Medicina Física e de Reabilitação. Nesse contexto tive o prazer de abordar a problemática do placebo na dor.

A utilização do placebo na actividade clínica e de investigação coloca-nos perante dilemas técnicos, humanos e éticos, justificando a sua exploração científica no século XXI. Efectuei uma abordagem centrada em aspectos pragmáticos e abrangentes a qualquer especialidade médica. Para quem favorece artigos de revisão, o artigo «Placebo theory and its implications for research and clinical practice: a review of the recent literature», produzido por Koshi e Short¹, é uma leitura obrigatória. Para os entusiastas das neurociências recomendo a leitura atenta do artigo publicado por Lui, et al. sob o nome de «Neural basis of conditioned placebo analgesia»². Por fim, para os defensores da medicina baseada na evidência, a leitura do documento de Hróbjartsson e Gøtzsche³ «Placebo interventions for all clinical conditions» poderá trazer algumas respostas ou, melhor ainda, algumas questões.

Métodos

Para a elaboração da apresentação efectuei uma pesquisa bibliográfica, abrangendo os últimos 10 anos de publicações nas principais revistas médicas, internacionais e nacionais. Utilizei descritores tais como placebo, investigação, dor e prática clínica.

O termo placebo deriva do latim *placeo*, *placere*, que significa «agradar».

A administração de procedimentos falsos para separar os efeitos da imaginação dos efeitos da realidade iniciou-se no século XVI com os esforços dos católicos progressivos para desacreditar os exorcismos; eram dados falsos símbolos a indivíduos possuídos pelo diabo, e se eles reagissem a eles a conclusão era que a possessão era só da sua imaginação.

A ideia de controlar um procedimento com o placebo foi usada em experiências médicas desde o século XVIII⁴. O efeito placebo acompanha a prática da medicina desde o seu início; considerado actualmente como fenómeno misterioso, místico, encontra-se desacreditado e confundido com charlatanice. Foi reduzido ao papel de comparador na investigação científica e «ignorado» na prática actual da medicina moderna⁵.

O placebo pode ser definido como uma substância inactiva, uma dose subterapêutica ou uma substância inofensiva prescrita como se fosse uma dosagem eficaz de um medicamento. De uma forma mais abrangente consideramos placebo qualquer intervenção clínica tais como estímulos verbais, visuais, auditivos, olfactivos, palavras, gestos, comprimidos, dispositivos médicos ou mesmo cirurgia⁶. O placebo é usado em ensaios clínicos com a finalidade de comparar os efeitos de uma substância inactiva com os de um fármaco experimental.

Tradicionalmente, o placebo é um comprimido de açúcar ou de farinha usado com o intuito de aliviar um paciente de outra forma incurável ou usado para detectar doentes mentirosos através da eficácia do placebo⁷.

O termo placebo não deve ser confundido com a expressão de efeito placebo. O efeito placebo refere-se a qualquer alteração física ou emocional que ocorre após ter sido tomada ou administrada uma substância que não resulta de nenhuma propriedade da própria substância. Esta alteração pode ser benéfica ou prejudicial, reflectindo as expectativas do paciente e da pessoa que administra a substância⁶. O efeito placebo depende⁸ da via de administração (iv., im., p.o., etc.), das características da medicação tais como a cor, a forma, o sabor, o pedido de exames complementares de diagnóstico e terapêutica, da utilização de rituais de consulta, das características do médico, a confiança por ele demonstrada e o aparato de realização de um ensaio clínico. O tempo de latência do efeito placebo é curto e tem efeito geralmente mais rápido do que o do medicamento, com um pico de actividade máxima

Categoria	Frequência
Antibióticos para diagnóstico não bacteriano	40%
Vitaminas	23%
Fitosuplementos	12%
Doses subterapêuticas	10%
Analgésicos para sintomas não relacionados com dor	9%
Soro fisiológico iv. ou im.	6%
Comprimidos de placebo	3%
Comprimidos de açúcar ou adoçantes	2%

Categoria	Frequência
Após pedido não justificado de medicação	32%
Para acalmar o paciente	21%
Após exaustão de todas as outras possibilidades terapêuticas	20%
Como terapêutica suplementar	19%
Para queixas não específicas	15%
Para parar as queixas do paciente	15%
Como teste diagnóstico	15%
Para controlar a dor	10%
Para ganhar tempo até à próxima dose prevista de medicação	5%

mais precoce. Podemos constatar uma relação entre a dose e o efeito, sendo o efeito mantido por algum tempo.

Kermen⁹, et al. realizaram um questionário a médicos de família contendo perguntas relacionadas com a utilização de placebo na prática diária. Desses resultados foram extraídos os seguintes exemplos de placebos (Quadro 1).

Os mesmos autores perguntaram também sobre as circunstâncias que levam o médico de família a utilizar o placebo (Quadro 2).

Durante o trabalho de investigação que realizei em 2005¹⁰ sobre as atitudes e conhecimentos dos médicos portugueses em relação ao controlo da dor crónica, a amostra foi questionada sobre se «O alívio da dor por um placebo é um bom indicador de que o doente exagera em relação à sua dor». As respostas obtidas apresentaram um grau médio de concordância de 7,3, mas com diferenças significativas para a especialidade de Ortopedia (valor de 5,40), para a Anestesiologia (8,75), e a Medicina Interna (8,36) (Fig. 1).

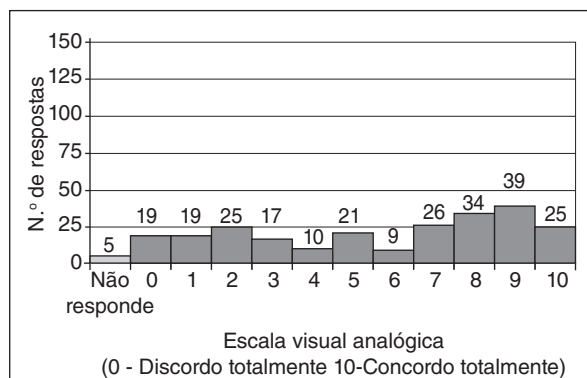


Figura 1. Grau de concordância à pergunta «O alívio da dor por um placebo é um bom indicador de que o doente exagera em relação à sua dor».

Relativamente à dimensão do efeito placebo nos estudos controlados com placebo, esta é em média de 35,2%, sendo muito variável de estudo para estudo, com as patologias estudadas e com os diversos desenhos dos estudos. As características do placebo, as diferenças individuais, os aspectos psicológicos e a interação entre médico-paciente são outros factores com impacto no efeito placebo. Encontram-se na literatura os seguintes números:

- 26-32% na enxaqueca.
- 35-75% na depressão.
- 62% na síndrome do intestino irritável.
- 19% na doença de Crohn.
- 19,6% na síndrome de fadiga crónica.
- 26,7% na colite ulcerosa.
- 29,7% na depressão *major*.
- 31,2% na mania.
- 26,8% no refluxo esofágico.
- 35% na dor.
- 90% na angina *pectoris*.

O artigo de revisão publicado muito recentemente pela *Cochrane Database of Systematic Reviews*³ revela que os seus autores não descobriram evidência que as intervenções com placebo tivessem efeitos clínicos importantes. Contudo, em certos contextos as intervenções com placebo podem influenciar os resultados, especialmente na dor e na náusea, embora seja difícil distinguir os efeitos reportados do placebo dos efeitos ocasionados por viéses. O efeito na dor variou, mesmo entre ensaios com baixo risco de viés, desde negligenciável a muito importante. As variações no efeito placebo foram parcialmente justificadas por variações na condução dos ensaios e de como os sujeitos foram informados.

Contabiliza-se muitas vezes como efeito placebo nos estudos aleatorizados e controlados⁴ outros aspectos com ele não relacionados, tais

Quadro 3. Mecanismos para diversos efeitos placebo⁴

	Mecanismos
Dor	Activação de opióides endógenos e dopamina (placebo), activação de colecistocinina e desactivação da dopamina (nocebo)
D. Parkinson	Activação da dopamina no corpo estriado e alteração da actividade neuronal nos gânglios basais e talâmicos
Depressão	Alterações na actividade eléctrica e metabólica em diferentes regiões cerebrais
Ansiedade	Alterações na actividade do córtex cingulado anterior e orbitofrontal
Adição	Alterações da actividade metabólica em diferentes regiões cerebrais
Respostas autonómicas a estimulação cerebral profunda	Alteração da excitabilidade neuronal nas regiões límbicas
Sistema cardiovascular	Redução da actividade β -adrenérgica cardíaca
Sistema respiratório	Condicionamento dos receptores opióides no centro respiratório
Sistema imune	Condicionamento de mediadores imunológicos

Adaptado de Finnis D, et al.⁴.

como a história natural da doença, as flutuações sintomáticas, a regressão à média, o efeito Hawthorne, o viés da análise, intervenções paralelas não registadas, o efeito de agradar e de ser importante do investigado e os falsos positivos.

Desta forma o desenho de um ensaio clínico, de forma a controlar o impacto do placebo nos resultados⁷, deverá controlar diversos factores tais como a expectativa do paciente em relação ao tratamento experimental, assim como utilizar desenhos com técnicas abertas e fechadas de administração de medicamentos. Muita discussão tem sido feita na utilização de novo tipo de consentimento informado que autoriza a prática da decepção (enganar) do investigado.

A investigação das bases neurofisiológicas, que conduzem ao efeito placebo, tem tido um grande desenvolvimento devido às novas técnicas de imagiologia cerebral que fornecem informação essencial aprofundando o conhecimento das interacções entre o corpo, a mente e o ambiente.

Finiss, et al. realizaram uma revisão sobre os principais mecanismos neurofisiológicos em diversas patologias que apresento na figura seguinte (Quadro 3).

No verdadeiro efeito placebo jogam dois mecanismos essenciais: o condicionamento clássico e a expectativa consciente do paciente. É através destes dois sistemas que a maioria dos circuitos neuronais se processa a nível cerebral para originar o efeito placebo. Encontramos na literatura investigação que suporta que a expectativa de melhorar, por sugestão verbal ou por experiências de aprendizagem anteriores, resulta em menos dor e sofrimento¹¹.

O mecanismo da expectativa consciente envolve a expectativa do paciente sobre a resposta

que terá à intervenção sofrida. Muitas experiências envolvem a utilização de desencadeantes verbais, ou seja, através de informação oral, o investigado recebe a informação de que o creme é inerte ou de que o creme é um poderoso analgésico. Esta informação consegue manipular as expectativas e mediar o efeito placebo. O condicionamento clássico é o segundo mecanismo bastante presente no efeito placebo. A repetição da associação entre um estímulo neutro e um fármaco activo consegue provocar a resposta sistemática positiva ao estímulo neutro⁴.

A administração de um placebo combinada com a sugestão verbal, que é um analgésico, reduz a dor por mecanismos opióides e não opióides. No primeiro mecanismo a analgesia provocada pelo placebo é bloqueada pela utilização da naloxona, enquanto que no segundo caso a analgesia não é bloqueada pela naloxona¹².

A compreensão dos mecanismos neurobiológicos do efeito placebo no âmbito da dor e da analgesia é um dos campos mais interessantes da investigação neurobiológica, e Colloca e Beneditti têm estudado um modelo promissor das interacções entre a mente e o corpo¹².

A grande diferença de atitude entre a prática clínica e a investigação é que na investigação clínica o médico prescreve um placebo na esperança que ele não produza nenhum efeito terapêutico, assumindo-se que o efeito biológico do fármaco é a diferença entre o braço do ensaio do placebo e a do fármaco, e na prática clínica o médico utiliza o efeito placebo na esperança que ele produza algum efeito terapêutico¹³. Desta forma, na prática clínica qualquer terapêutica (física, farmacológica ou psicológica) pode potencialmente ter um efeito duplo para o paciente¹⁴, por um lado o efeito relacionado com a terapêutica em

Quadro 4. Práticas clínicas que os médicos acreditam promover o efeito placebo⁹

Prática clínica	Efeito placebo (% médicos)
Ouvir cuidadosamente e completamente a história do paciente	98%
Demonstrar atenção e preocupação pelo paciente	98%
Fazer o exame objectivo do paciente	97%
Usar mais tempo com o paciente	97%
Reforçar a relação médico-paciente	97%
Passar uma receita	96%
Rezar com o paciente	94%
Usar bata branca	89%

si (p. ex. propriedade farmacológica intrínseca de um fármaco), por outro lado o efeito inerente à percepção (condicionamento/expectativas) da terapêutica recebida.

Para uma utilização consciente e planeada do efeito placebo⁷ existe claramente a necessidade de mais dados e investigação sobre o fenómeno. Deve-se evitar a decepção na relação médico-paciente e a utilização do efeito nocebo. É eticamente aceitável a promoção de um ambiente de consulta que diminui a ansiedade e aumenta as expectativas positivas dentro de uma abordagem honesta dos benefícios esperados de uma intervenção clínica.

Uma forma de promover as expectativas positivas no ambiente de consulta é a optimização do contexto psicossocial através da utilização de rituais clínicos, a optimização da relação médico-paciente, com a competência médica em atitudes correctas, empatia, comunicação, desenvolvendo confiança, apoio e suporte.

Kermen, et al., no seu inquérito, recolheram exemplos de práticas clínicas que os médicos acreditam promover o efeito placebo (Quadro 4).

Conclusões

O caminho percorrido no esclarecimento do funcionamento do placebo leva-nos à conclusão que qualquer tratamento (físico, farmacológico ou psicológico) pode ter eventualmente um efeito duplo: o relacionado com a intervenção e outro inerente à percepção do tratamento que é recebido.

A utilização de um tratamento com o objectivo primário de utilização do efeito placebo é uma questão polémica e controversa, cabendo à sociedade médica a sua discussão.

Termino com a recomendação de leitura do documento «Revivendo o antigo sermão da medicina com o efeito placebo», de Cho, que aposta na renovação da importância da relação médico-doente¹⁵.

Agradecimentos

Agradeço a João Mota Dias, a Filipe Antunes e a Sílvia Vaz Serra a oportunidade de elaboração e apresentação deste trabalho.

Agradeço a Ana Lúcia Ferreira da Grunenthal pela cedência do texto integral de artigos.

Conflitos de interesse

Informo os leitores que desempenhei entre 2001-2005 funções na Grunenthal como médica da indústria farmacêutica na área da dor, e que entre 2005-2010 desempenhei funções no INFARMED, IP na área da investigação, licenciamento e farmacovigilância dos medicamentos e produtos de saúde.

Bibliografia

- Koshi E, Short C. Placebo theory and its implications for research and clinical practice: a review of the recent literature. *Pain Practice*. 2007;7:4-20.
- Lui F, Colloca L, Duzzi D, Anchisi D, Benedetti F, Porro C. Neural basis of conditioned placebo analgesia. *Pain*. 2010;151:816-24.
- Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD003974.
- Finniss D, Kaptchuk T, Miller F, Benedetti F. Placebo effects: biological, clinical and ethical advances. *Lancet*. 2010;375(9715):686-95.
- Benson H, Friedman R. Harnessing the power of the placebo effect and renaming it "remembered wellness". *Annu Rev Med*. 1996;47:193-9.
- Benson H, Friedman R. Harnessing the power of the placebo effect and renaming it "remembered wellness". *Annu Rev Med*. 1996;47:193-9.
- Pollo A, Benedetti F. The placebo response: neurobiological and clinical issue of neurological relevance. *Prog Brain Res*. 2009;175:283-94.
- Haour F. Mécanismes de l'effet placebo et du conditionnement. *Données neurobiologiques chez l'homme et l'animal. Medicine/Sciences*. 2005;21:315-9.
- Kermen R, Hickner J, Brody H, Hashan I. Family physicians believe the placebo effect is therapeutic but often use real drugs as placebos. *Fam Med*. 2010;42(9):636-42.
- Carvalho L. Conhecimentos e atitudes dos médicos em relação ao controlo da dor crónica [Tese de Mestrado]. Lisboa: Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina de Lisboa; 2005.
- Crombez G, Wiech K. You may (not always) experience what you expect: in search for the limits of the placebo and nocebo effect. *Pain*. 2011. [Epub ahead of print]
- Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Neuroscience*. 2005;6:545-52.
- Lichtenberg P, Heresco-Levy U, Nitzan U. The ethics of the placebo in clinical practice. *J Med Ethics*. 2004;30:551-4.
- Fuente-Fernández R, Schulzer M, Stoessl J. The placebo effect in neurological disorders. *Lancet Neurology*. 2002;1:85-91.
- Cho H. Revivendo o antigo sermão da medicina com o efeito placebo. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;27(4):336-40.

Estudos de Velocidades de Condução em Doentes com Fibromialgia Versus Controlos Saudáveis – Resultados Preliminares de um Estudo Prospectivo

Ana Lima, Ana Cristina Sousa, Carla Afonso e Luís Gonçalves

Resumo

Introdução. A fibromialgia (FM) é uma doença frequente caracterizada pela presença de dor crónica difusa, geralmente associada a fadiga e alterações do sono. Tem um grande impacto na qualidade de vida e participação dos doentes. Apesar dos recentes avanços no seu conhecimento, os mecanismos fisiopatológicos da FM permanecem incertos e existem poucas publicações sobre a avaliação electroneurofisiológica do sistema nervoso periférico. O presente trabalho foi efectuado com o objectivo de comparar estudos de condução nervosa em doentes com FM e controlos saudáveis, de forma a contribuir para o conhecimento do fisiopatologia da doença.

Material e métodos. Foram realizados estudos de condução nervosa em mulheres entre os 40-70 anos: 40 doentes com FM (de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* [ACR]) e 113 controlos saudáveis. A análise estatística usou testes paramétricos e não paramétricos (PASW Statistics 18). Foram analisados os seguintes parâmetros: idade, velocidade de condução sensitiva dos nervos mediano, cubital, radial, peroneal e sural e velocidade de condução motora dos nervos mediano, cubital, peroneal e tibial.

Resultados. Verificou-se existir uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p < 0,05$), sendo maior a velocidade de condução nervosa e menor a latência nos doentes com FM, sobretudo nos estudos dependentes da condução sensitiva.

Discussão e conclusão. Os doentes com FM apresentaram velocidades de condução mais elevadas e latências inferiores. Estes resultados podem vir a contribuir para o conhecimento da fisiopatologia da FM e ser interpretados como um eventual mecanismo de hiperexcitabilidade e maior velocidade na condução da informação nociceptiva na FM.

Palavras-chave: Fibromialgia. Dor. Estudos de condução nervosa. Electrodiagnóstico. Electrofisiologia.

Abstract

Introduction. Fibromyalgia (FM) is a common chronic pain condition characterized by diffuse musculoskeletal pain, usually associated with symptoms as fatigue and sleep disturbances. It is often associated with negative consequences in quality of life and participation in daily activities. Despite improved recognition and understanding, the exact mechanism underlying FM remains obscure and lacks adequate data on electroneurophysiologic evaluation of the peripheral nervous system (PNS). The goal of this study was to compare this evaluation in FM patients and healthy controls in order to improve the knowledge of the pathophysiology of the disease.

Material and method. Nerve conduction studies were performed in women between 40-70 years old: 40 patients with diagnostic of FM (fulfilling the American College of Rheumatology criteria for FM) and 113 healthy controls. Statistical analysis used parametric and non parametric tests (PASW Statistic 18). The following parameters were analyzed: sex, sensory nerve conduction of median, ulnar, radial, peroneal and sural nerves and motor nerve conduction of median, ulnar, peroneal and tibial nerves.

Results. We found statistically significant differences between the two groups ($p < 0.05$) with higher conduction velocity and lower latency in FM patients, most significant in studies dependent on sensory conduction.

Discussion and conclusion. Patients with FM presented higher conduction velocities and lower latencies. These results may help to understand the pathophysiology of FM and may indicate a possible mechanism of hyperexcitability and higher velocity in the conduction of nociceptive information in FM. (Dor. 2011;19(2):16-22)

Corresponding author: Ana Lima, analiima@hotmail.com

Key words: Fibromyalgia. Pain. Nerve conduction studies. Electrodiagnostic. Electrophysiology.

Introdução

A FM é uma doença caracterizada pela presença de dor crónica difusa, sendo motivo frequente de recurso a consulta médica¹. Nos EUA, surge como a segunda patologia mais frequentemente observada por reumatologistas, secundariamente à osteoartrose². Afecta cerca de 1-3% da população geral, sobretudo mulheres entre os 25-55 anos³, e tem um grande impacto na qualidade de vida e participação dos doentes, bem como na sua situação laboral¹. Foi apenas em 1992 que a FM foi reconhecida como doença pela Organização Mundial de Saúde, e actualmente sabe-se que afecta a esfera biológica, psicológica e social do indivíduo⁴.

Apesar da abundante investigação realizada, a etiopatogenia da FM não é totalmente conhecida, existindo vários mecanismos em discussão. Avanços recentes demonstraram que o seu sintoma principal – a dor – é de origem neurogénica¹. Pensa-se que existirá uma diminuição do limiar da dor² bem como fenómenos de sensibilização central e alterações no processamento da informação sensitiva, com amplificação dos impulsos aferentes no corno dorsal da medula e no sistema nervoso central³, que condicionam alodinia e hiperalgesia^{1,5}. Estudos neuroimagingiológicos (ressonância magnética [RM] funcional) demonstraram a existência de um processamento cerebral aberrante dos estímulos dolorosos, sendo nestes doentes necessário um estímulo de menor intensidade para activar as áreas cerebrais que processam a informação dolorosa^{2,6,7}. Foi também demonstrado um aumento significativo da substância P (responsável pelo transporte de estímulos nociceptivos no feixe espinotalâmico) no líquido cefalorraquidiano de doentes com FM² e detectadas alterações na concentração de percursores ou metabólitos de outros neurotransmissores (serotonina, noradrenalina, encefalina e ácido γ -aminobutírico)⁸. Constatou-se existir agregação familiar da doença, havendo indícios de alguns fenótipos genéticos mais frequentes nestes doentes^{2,7,8}.

Um diagnóstico correcto é essencial para a instituição de um tratamento adequado e atempado e para a obtenção de bons resultados. A FM é um diagnóstico exclusivamente clínico baseado em sintomas característicos que incluem dor generalizada, geralmente acompanhada de fadiga e alterações do sono⁷. Outras alterações

concomitantes que surgem frequentemente são: ansiedade, alterações cognitivas, depressão, síndrome de cólon irritável, síndrome das pernas inquietas, cefaleia de tensão, entre outras³.

Em 1990, o ACR definiu critérios de classificação para a FM⁹. Estes incluem história de dor generalizada há pelo menos 3 meses e dor à palpação digital em 11 de 18 pontos determinados. Estes critérios (que têm sensibilidade de 88,4% e especificidade de 81,1%) foram elaborados inicialmente visando a inclusão de doentes em ensaios clínicos, mas o seu uso generalizou-se na prática clínica, tendo sido reconhecidos para o seu diagnóstico¹. Em 2010, Wolfe, et al. propuseram critérios de diagnóstico alternativos para uso em contexto clínico (*Widespread Pain Index and Symptom Severity Scale*), que têm em conta a gravidade da dor e dos sintomas relacionados com a FM¹⁰.

O tratamento da FM deve ter em conta diferentes dimensões como a dor, as alterações do sono, a fadiga, o condicionamento físico e eventuais comorbilidades, combinando estratégias farmacológicas e não farmacológicas², numa abordagem multidisciplinar^{3,4,7,11}. A educação do doente acerca da patologia, a terapêutica farmacológica, a prática diária de exercício físico moderado e o tratamento psicológico são os princípios básicos do tratamento da FM⁷.

Apesar do interesse crescente e dos recentes avanços no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à FM, esta continua a ser uma patologia subdiagnosticada¹. De facto, 21 anos depois do estabelecimento dos critérios de classificação da FM ainda não existe consenso quanto à sua causa¹². Da mesma forma, não existe actualmente nenhuma análise laboratorial ou exame complementar para o diagnóstico da FM, tendo estes apenas a finalidade de excluir a existência de outros quadros clínicos ou estudar eventuais comorbilidades^{4,7,8}. Também a tentativa de encontrar um biomarcador da doença, que permitisse identificar os indivíduos em risco e monitorizar o doente durante o tratamento, falhou até aos dias de hoje⁸.

Os estudos electroneurofisiológicos realizados sobre o sistema nervoso periférico em doentes com FM são insuficientes. O objectivo deste trabalho foi comparar estudos de condução nervosa em doentes com FM e controlos saudáveis, de forma a contribuir para o conhecimento da fisiopatologia da doença.

Quadro 1. Pontos de aplicação do estímulo e de registo da resposta nos membros superiores

		Nervo mediano	Nervo cubital	Nervo radial
Estudo de condução motora	Pontos de aplicação do estímulo	Face anterior do punho Face anterior do cotovelo	Face anterior do punho	∅
	Pontos de registo da resposta	Músculo adutor do dedo I	Músculo adutor do dedo V	∅
Estudo de condução sensitiva (antidrómica)	Pontos de aplicação do estímulo	Face anterior do punho	Face anterior do punho	Bordo radial do antebraço
	Pontos de registo da resposta	Face anterior dedo III	Face anterior dedo V	1.º espaço interósseo dorsal da mão

Material e métodos

A amostra da população do estudo foi seleccionada entre doentes referenciados pela a Consulta de Fibromialgia do Centro de Medicina de Reabilitação de Alcoitão, mediante assinatura de consentimento informado, referindo os objectivos do estudo e as técnicas de avaliação neurofisiológica a aplicar.

Para inclusão no grupo de estudo era exigido o cumprimento dos seguintes critérios de inclusão: doentes do sexo feminino, com idade entre os 40-70 anos e que cumprissem os critérios do ACR para o diagnóstico de FM.

A definição dos limites a nível etário procurou reduzir o mais possível a interferência do factor idade como parâmetro de variabilidade dos resultados. De forma a reduzir/eliminar a presença de outros factores que interferissem com os resultados dos estudos de velocidade de condução, foram ainda considerados os seguintes critérios de exclusão:

- Diagnóstico de diabetes *mellitus* mesmo sem critérios neurofisiológicos de neuropatia.
- Identificação de qualquer alteração nos estudos de velocidade de condução, inclusivamente neuropatias focais.
- Diagnóstico conhecido de outras patologias associadas, nomeadamente doenças metabólicas, neoplásicas e insuficiência renal.

O grupo de estudo foi formado por doentes referenciadas após avaliação na Consulta de Fibromialgia do CMRA, que cumpriam os critérios de inclusão. O grupo de controlo incluiu aleatoriamente mulheres com idade entre os 40-70 anos, avaliadas na unidade de neurofisiologia clínica, cuja avaliação não revelou alterações dos estudos de condução nervosa. Ao grupo de controlo foram aplicados os mesmos critérios de exclusão referidos para o grupo de estudo.

A avaliação neurofisiológica foi efectuada em contexto clínico, sempre no mesmo espaço e condições físicas, sempre pelo mesmo examinador, utilizando o mesmo equipamento (modelo Key-Point® v.3.22) e seguindo um protocolo fixo para

o estudo de cada nervo, relativamente a: posição do doente, pontos de aplicação do estímulo, pontos de recepção da resposta e medição das distâncias entre dois pontos.

O estudo de velocidades de condução dos membros superiores foi efectuado com o doente na posição de sentado, com membro superior em flexão do cotovelo e antebraço em supinação (nervos mediano e cubital) ou em posição neutra (nervo radial) (Quadro 1).

O estudo de velocidades de condução dos membros inferiores foi efectuado com o doente na posição de deitado, em decúbito dorsal para estudo dos nervos peroneal e tibial e em decúbito lateral contralateral para estudo do nervo sural (Quadro 2).

A distância considerada foi definida entre o ponto médio da circunferência definida por pressão cutânea do eléctrodo de estimulação e a extremidade proximal do eléctrodo de recepção.

A análise estatística dos dados colhidos foi feita utilizando o *software* PASW Statistic 18, com aplicação de um teste paramétrico (t de Student) e de um teste não paramétrico (Mann-Whitney). Para ambos os testes foi considerado com significância estatística um valor de p inferior a 0,05.

Resultados

De um total de 40 doentes com FM foram excluídos nove casos por diagnóstico neurofisiológico de neuropatia focal compressiva (8 casos do nervo mediano e 1 caso do nervo cubital), o que corresponde a uma percentagem de 21,9% do total de casos. Com a exclusão destes nove casos, o grupo de estudo foi constituído por uma amostra de 31 doentes do sexo feminino, com uma idade média de 52,2 anos (desvio padrão = 8,7). O grupo de controlo foi constituído por 113 indivíduos do sexo feminino com uma idade média de 52,0 anos (desvio padrão = 7,5).

A análise dos dados demográficos não revelou a existência de diferença estatisticamente significativa na idade dos dois grupos (p = 0,845

Quadro 2. Pontos de aplicação do estímulo e de registo da resposta nos membros inferiores				
		Nervo peroneal	Nervo sural	Nervo tibial
Estudo de condução motora	Pontos de aplicação do estímulo	Colo do perónio Face anterior articulação tibiotársica	∅	Região retromaleolar externa
	Pontos de registo da resposta	Músculo pedioso	∅	Músculo adutor do <i>hallux</i>
Estudo de condução sensitiva (antidrómica)	Pontos de aplicação do estímulo	Face externa da perna	Face posterior da perna	∅
	Pontos de registo da resposta	1.º espaço interósseo dorsal do pé	Região retromaleolar interna	∅

Quadro 3. Dados dos estudos de condução sensitiva dos membros superiores									
Condução nervosa sensitiva			FM	GC	p (significado estatístico < 0,05)				
Mediano	Punho-DIII	VCS	58,6 (±4,7) m/s	55,2 (±4,5) m/s	t Student	< 0,001	Mann-Whitney	< 0,001	
		Lat	2,8 (±0,3) ms	2,9 (±0,2) ms					0,004
		Amp	40,9 (±13,2) mV	40,5 (±15,7) mV					0,87
Cubital	Punho-DV	VCS	58,7 (±3,9) m/s	56,5 (±4,2) m/s		< 0,001		< 0,001	
		Amp	42,3 (±14,3) mV	41,5 (±15,7) mV					0,75
Radial	Antebraço-DI	VCS	67,3 (±4,2) m/s	62,7 (±5,1) m/s		0,001		0,001	

FM: grupo de estudo; GC: grupo de controlo; VCS: velocidade de condução sensitiva; Lat: latência; Amp: amplitude.

Quadro 4. Dados dos estudos de condução motora dos membros superiores											
Condução nervosa motora			FM	GC	p (significado estatístico < 0,05)						
Mediano	Punho-ABP	Lat	3,1 (±0,32) ms	3,2 (±0,3) ms	t Student	0,05	Mann-Whitney	0,02			
		Punho-DV	VC	56,1 (±3,5) m/s					55,1 (±4,2) m/s	0,09	0,06
			Lat	6,5 (±0,48) ms					6,7 (±0,44) ms	0,009	0,01
Cubital	Punho-ADM	Lat	2,3 (±0,25) ms	2,4 (±0,28) ms		0,18		0,26			

FM: grupo de estudo; GC: grupo de controlo; VC: velocidade de condução; Lat: latência; Amp: amplitude; ABP: curto adutor do polegar; ADM: adutor do dedo V.

Quadro 5. Dados dos estudos de condução sensitiva dos membros inferiores										
Condução nervosa sensitiva			FM	GC	p (significado estatístico < 0,05)					
Peroneal	Perna-Pé	VCS	52,5 (±3,48) m/s	50,2 (±4,59) m/s	t Student	0,002	Mann-Whitney	0,005		
		Lat	2,5 (±0,29) ms	2,6 (±0,34) ms					0,072	0,082
		Amp	8,9 (±4,39) mV	8,4 (±4,37) mV					0,564	0,529
Sural	Perna-TT	VCS	57,6 (±5,3) m/s	53,1 (±5,9) m/s		0,000		0,000		
		Lat	1,8 (±0,33) ms	1,8 (±0,34) ms					0,535	0,639
		Amp	23,8 (±11,8) mV	23,2 (±10,6) mV					0,793	0,932

FM: grupo de estudo; GC: grupo de controlo; VCS: velocidade de condução sensitiva; Lat: latência; Amp: amplitude; TT: tibiotársica.

Quadro 6. Dados dos estudos de condução motora dos membros inferiores								
Condução nervosa sensitiva			FM	GC	p (significado estatístico < 0,05)			
Peroneal	Colo do perónio - TT	VCS	51,1 (±2,9) m/s	49,5 (±3,2) m/s	t Student	0,04	Mann-Whitney	0,021
		Lat	2,99 (±0,44) ms	3,1 (±0,56) ms				
Tibial	TT - adutor <i>hallux</i>	Lat	1,8 (±0,33) ms	1,8 (±0,34) ms		0,535		0,639

FM: grupo de estudo; GC: grupo de controlo; VCS: velocidade de condução sensitiva; Lat: latência; Amp: amplitude; TT: tibiotársica.

no teste t de Student), tendo ambos os grupos uma média de idade de 52 anos (Fig. 1).

Os estudos de condução nervosa revelaram diferenças estatisticamente significativas em todas as velocidades de condução sensitivas e em alguns casos de velocidades de condução motora, de acordo com as quadros 3-6 e figuras 2-7.

Discussão

Diversas hipóteses foram avançadas na tentativa de explicar os mecanismos fisiopatológicos da FM, não sendo nenhuma delas encarada como mecanismo exclusivo mas antes um de vários factores concorrentes para o desenvolvimento da patologia. A maioria da investigação centra-se no estudo do sistema nociceptivo e do processamento da dor a nível do sistema nervoso central, abordando várias vertentes:

- Os doentes com FM experienciam a dor de uma forma distinta da população geral, tendo-se demonstrado em estudos de avaliação subjectiva da dor, de avaliação objectiva dos reflexos periféricos à dor e de neuroimagemologia que estes indivíduos apresentam um limiar à dor inferior¹².
- Existe evidência de que a fisiopatologia da FM está relacionada com o processamento anormal da dor a nível central, explicada por fenómenos de sensibilização central dos neurónios^{5,12,13}, para os quais contribui a activação de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) na membrana pós-sináptica no corno dorsal da medula⁵. Pensa-se que também contribuirão mecanismos de desregulação nas vias inibidoras descendentes da dor⁵.
- Estudos neuroimagiológicos da FM com RM funcional demonstraram activação de áreas cerebrais da dor com estímulos de menor intensidade⁶. Estudo realizado com tomografia por emissão de pósitrons - tomografia computadorizada (PET-TC) revelou diminuição do fluxo sanguíneo no hipotálamo e núcleo caudado dos doentes com FM⁵.
- Demonstrou-se também que cerca de 80% dos doentes com FM têm níveis aumentados de substância P no líquido cefalorraquidiano, a qual pode ser produzida por neurónios centrais ou periféricos⁵. Foram também reveladas alterações noutros neurotransmissores e proteínas reguladoras, bem como no eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal¹².
- Os doentes com FM têm uma elevada incidência de comorbilidades psiquiátricas, levando a pensar que os fenómenos psicopatológicos podem participar no desenvolvimento da doença¹².

Embora até agora se tenha atribuído menos importância aos tecidos periféricos onde a dor é referida pelos doentes, alguns estudos apontam para eventuais alterações histológicas a nível muscular, embora a sua metodologia seja discutível¹². Poderão eventualmente existir alterações

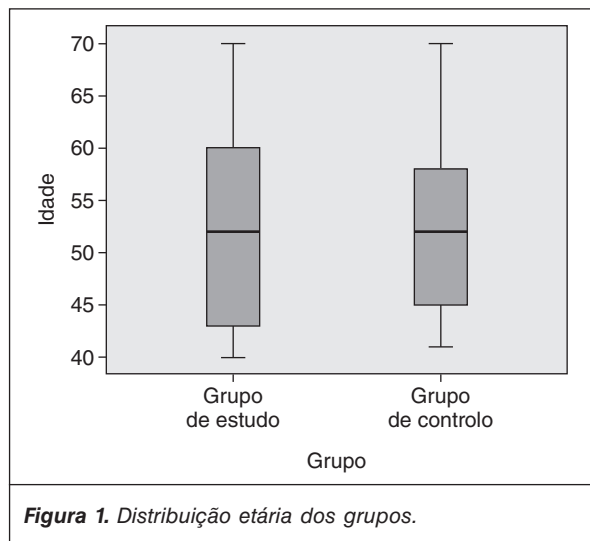


Figura 1. Distribuição etária dos grupos.

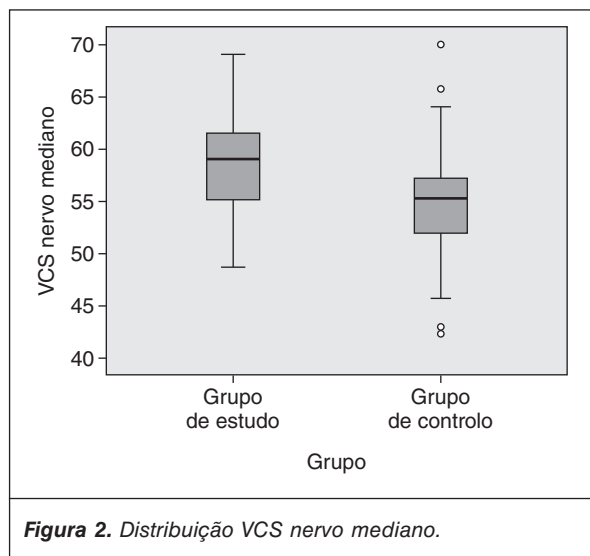


Figura 2. Distribuição VCS nervo mediano.

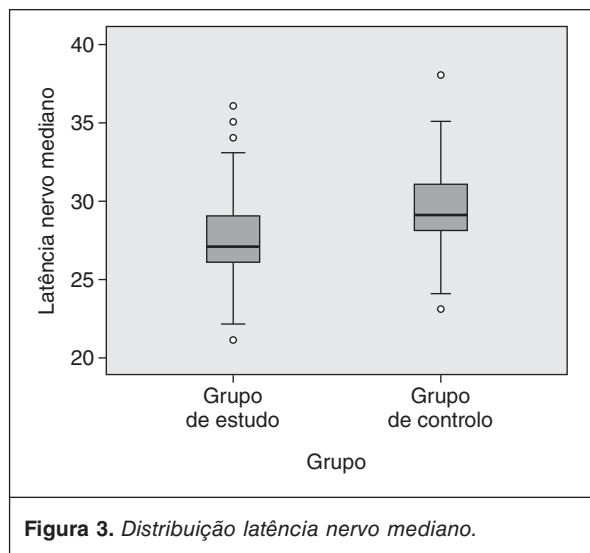


Figura 3. Distribuição latência nervo mediano.

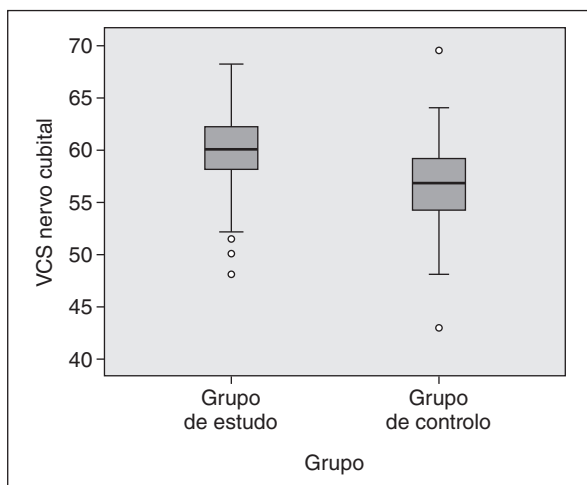


Figura 4. Distribuição VCS nervo cubital.

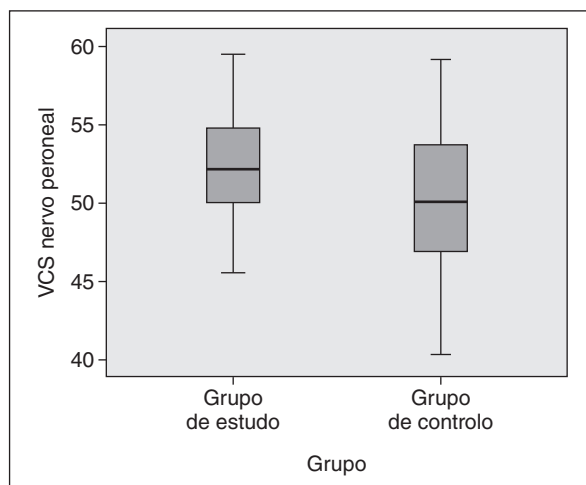


Figura 6. Distribuição VCS nervo peroneal.

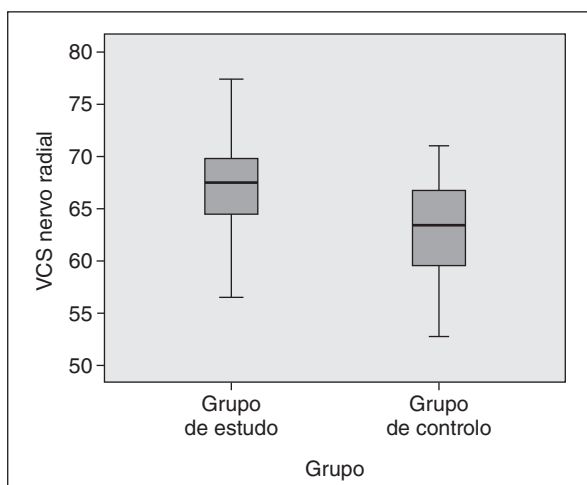


Figura 5. Distribuição VCS nervo radial.

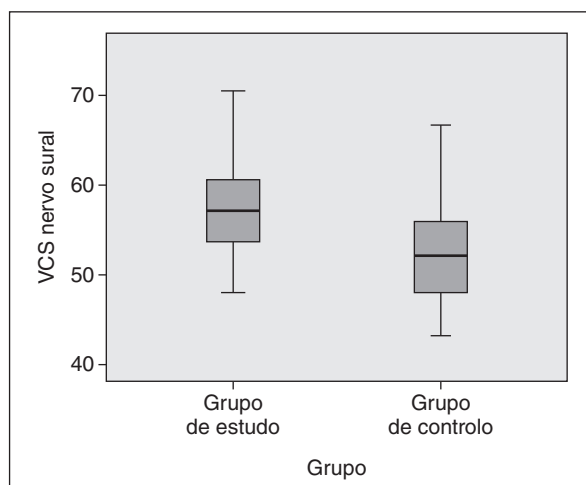


Figura 7. Distribuição VCS nervo sural.

da microcirculação¹⁴ e relaxamento muscular insuficiente¹⁵, condicionando fenómenos hipóxicos que levam à activação de nociceptores intramusculares⁵. Além disso, foi também revelada inflamação neurogénica em biopsias de pele⁵.

O sistema nervoso periférico tem sido pouco estudado no contexto da FM. Foram encontrados estudos feitos com potenciais evocados com laser que revelaram sensibilização periférica de fibras C e outros feitos com estudos de detecção com eléctrodos de agulha que não evidenciaram fenómenos de desnervação ou espasmo focal¹⁶.

Foram encontrados apenas dois trabalhos realizados com estudos de velocidades de condução em doentes com FM. Um estudo retrospectivo de 1988, cuja metodologia é pouco clara, descreve que 94% das doentes com FM com sintomas que simulavam alterações neurológicas tinham testes electrodiagnósticos normais¹⁷.

Um estudo prospectivo de 2003, desenhado para comparar a avaliação electroneurofisiológica de doentes com FM e parestesias e a de controlos saudáveis, não encontrou evidência de polineuropatia periférica na FM, e refere existirem neuropatias de compressão mais frequentes na FM (27%) do que na população geral¹⁸.

No nosso estudo, foram encontrados de forma consistente um aumento da velocidade de condução e uma diminuição da latência nos doentes com FM, mais significativos nos estudos dependentes da condução sensitiva. Estes resultados vêm colocar a hipótese da existência de um fenómeno de hiperexcitabilidade periférica, com maior velocidade de condução dos estímulos nociceptivos, que poderia contribuir para explicar o fenómeno de hiperalgesia generalizada característica desta patologia.

As parestesias são um sintoma muito frequente na FM (67%)⁹, que surge também em patologias

do sistema neurológico, sobretudo em neuropatias generalizadas ou focais. Assim, estas podem ser subdiagnosticadas neste grupo de doentes. Alguns estudos apontam para uma eventual associação entre a síndrome do canal cárpico e a FM¹⁶. No nosso estudo foi encontrada uma prevalência de 19,5% de neuropatia do mediano, o que é superior à encontrada na população geral (5%)¹⁹.

Foram detectadas algumas limitações no estudo. A primeira é o facto de a temperatura cutânea não ter sido controlada, embora todos os indivíduos tenham sido examinados sob as mesmas condições externas. Também o índice de massa corporal não foi avaliado, no entanto este factor não interfere na velocidade de condução, que é o parâmetro com maior significância estatística do estudo. Outra limitação encontrada foi o facto de o examinador não ser cego, o que foi impossível devido ao contexto de referenciação clínica dos doentes que eram enviados a partir de uma consulta especializada. No entanto, as avaliações eram efectuadas segundo um protocolo determinado. Assim, acreditamos que estes factores terão tido uma interferência mínima nos resultados.

Conclusão

Nos últimos anos, a FM foi ganhando cada vez maior importância e atraindo o interesse da comunidade científica. A sua elevada prevalência na população, o insuficiente conhecimento da sua etiologia e dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes, a ausência de um tratamento curativo e a complexa abordagem clínica destes doentes contribuem para que seja actualmente considerada um problema de saúde pública⁷, sendo uma patologia com impacto significativo na qualidade de vida do doente e sua família e que acarreta elevados custos socio-sanitários.

Apesar de se ter avançado no conhecimento da FM, o seu diagnóstico continua a ser um desafio. As relações recíprocas entre o sistema nervoso central e o sistema endócrino, entre os vários córtices cerebrais e entre o sistema nervoso central e periférico exigem que os investigadores e clínicos estejam atentos a todas estas dimensões e à complexidade desta patologia¹².

Este estudo revelou um aumento da velocidade de condução e uma diminuição da latência nos doentes com FM, com uma diferença estatisticamente significativa em relação à população

geral. Assim, veio dar o seu contributo para o conhecimento do papel do sistema nervoso periférico na etiopatogenia da FM, bem como para a importância do conhecimento do seu funcionamento através de estudos neurofisiológicos. À luz desta realidade estes estudos poderão eventualmente vir a afirmar-se como um novo critério minor/indicador no diagnóstico de FM, não se limitando à situação actual em que são encarados como exame complementar de diagnóstico de exclusão.

Bibliografia

1. Arnold LM, Clauw DJ, McCarberg BH. Improving the recognition and diagnosis of fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(5):457-64.
2. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA.* 2004;292(19):2388-95.
3. Thomas E, Missounga L, Slotman F. Fibromialgia. *Encicl Méd-Chir.* 2006;E-26-305-B-10.
4. Collado A, Alijotas J, Benito P, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibromialgia en Cataluña. *Med Clin (Barc).* 2002;118(19):745-9.
5. Henriksson KG. Fibromyalgia – From syndrome to disease. Overview of the pathogenetic mechanisms. *J Rehabil Med.* 2003;41:89-94.
6. Gracely RH, Petake F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1333-43.
7. Rivera J, Alegre C, Ballina FJ, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. *Reumatol Clin.* 2006;2(1):55-66.
8. Dadabhoy D, Crofford LJ, Spaeth M, Russel IJ, Clauw DJ. Evidence-based biomarkers for fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res & Ther.* 2009;10(4):211-28.
9. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-72.
10. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* 2010;62(5):600-10.
11. Karjalainen KA, Malmivaara A, Van Tulder MW, et al. Multidisciplinary rehabilitation for fibromyalgia and musculoskeletal pain in working age adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews (review 2009).* 1999;3. Art. No.: CD001984.
12. Abeles AM, Pilliger MH, Solitar BM, Abeles M. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med.* 2007;146:726-34.
13. Petersel DL, Dror V, Cheung R. Central amplification and fibromyalgia: disorder of pain processing. *J Neuroscience Research.* 2011; 89:29-34.
14. Gerdle B, Ostlund N, Gronlind C, Roeleveld K, Karlsson JS. Firing rate and conduction velocity of single motor units in the trapezius muscle in fibromyalgia patients and healthy controls. *J Electromyography and Kinesiol.* 2008;18:707-16.
15. Bazzichi L, Dini M, Rossi A, et al. Muscle modifications in fibromyalgic patients revealed by surface electromyography analysis. *BMC Musculoskeletal disorders.* 2009;10:36-42.
16. Ersoz M. Nerve conduction tests in patients with fibromyalgia: comparison with normal controls. *Rheumatol Int.* 2003;23:166-70.
17. Simms RW, Goldenberg DL. Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1988;15:1271-3.
18. Ersoz M. Nerve conduction tests in patients with fibromyalgia: comparison with normal controls. *Rheumatol Int.* 2003;23:166-70.
19. Ono S, Clapham PJ, Chung KC. Optimal management of carpal tunnel syndrome. *Int J Gen Med.* 2010;3:255-61.

Metadona: Da Singularidade do Opióide à Complexidade do Tratamento da Dor Crónica

Paulo Reis-Pina

Resumo

A propósito de uma revisão das propriedades que sustentam a utilização da metadona (MTD) no controlo da dor crónica, o autor elenca os desassossegos que rebatem a sua normal prescrição. Estes últimos têm prevalecido em distintos contextos, secundarizando o papel deste fármaco sintético, às vezes sem razão, relativamente a outros opióides.

A singularidade do perfil da MTD consubstancia a sua indicação no tratamento da dor crónica, particularmente quando existe um componente etiopatogénico neuropático.

Todavia, a peculiaridade da MTD congrega exigências. Uma delas é que este opióide só deve ser prescrito em unidades de dor, cujos requisitos de complexidade afectem três entidades: doentes, médicos e enfermeiros. Os primeiros devem ter dores de muito difícil controlo. Os segundos devem construir critérios de selecção de indivíduos e protocolos de ajuste de doses, indubitavelmente, diferentes de todos os outros constantes da unidade. Os terceiros devem ser pontes de união entre os outros dois, visando: a) a minudência dos efeitos adversos e a potenciação da analgesia dos primeiros, através de contactos periódicos, e b) a aplicação dos procedimentos e das exigências definidas pelos segundos.

Palavras-Chave: Metadona. Controlo da dor. Dor neuropática. Opióides. Dor refractária. Síndromes algícos complexos.

Abstract

Following a review on the pharmacological properties which stand for the use of methadone (MTD) in the control of chronic pain, the author comments on the clinical hesitation that hampers its normal prescription. Vacillation has taken advantage in different circumstances, favoring other opioids over MTD, sometimes for no reason.

The singularity of the MTD profile explains its clinical indications in the treatment of chronic pain, particularly when a neuropathic component exists.

However, the peculiarity of MTD demands some requirements, one of which is: MTD must only be prescribed within pain clinics' settings. Necessities of MTD related complexity involve three entities: patients, doctors and nurses. Patients must suffer from extremely difficult to control pain syndromes. Doctors ought to establish selection criteria of patients as MTD prescription is concerned as well as unique protocols for precise MTD dose adjustments. Nurses are required to bring about the connection between patients and doctors, aiming for: a) MTD analgesia enhancement with minimal side-effects, by means of periodic phone contacts, and b) application of procedures, protocols and requirements previously defined by doctors. (Dor. 2011;19(2):23-8)

Corresponding author: Paulo Reis-Pina, preispina@hotmail.com

Key words: Methadone. Pain control. Neuropathic pain. Opioids. Refractory pain. Complex pain syndromes.

Introdução

A MTD é um fármaco opióide sintético desenvolvido pelos alemães aquando da Segunda Guerra Mundial¹. O seu papel como analgésico potente apenas foi descrito alguns anos mais tarde².

Actualmente, a MTD é utilizada como substância de manutenção nos casos de dependência de opióides¹. Embora exista informação substancial a respeito do uso da MTD no âmbito da toxicodependência, os estudos disponíveis em relação à sua aplicação no controlo da dor são limitados. Talvez a conotação negativa da MTD – que o público, em geral, associa a uma «droga para viciados» – tenha favorecido o seu «esquecimento» e a sua subutilização como analgésico eficaz até recentemente³.

Na última década houve um interesse renovado na prescrição de MTD para aliviar a dor crónica. Inicialmente, a sua indicação compreendia a dor oncológica (DO), sobretudo como segunda linha de tratamento⁴, e em fases avançadas da doença⁵. Porém, presentemente, emerge a sua importância no controlo da dor não-oncológica⁶. Contudo, é preciso frisar que a MTD continua a ser um fármaco usado mormente na rotação de opióides (RO) quando todas as alternativas parecem claudicar⁷⁻¹⁰.

Muito do entusiasmo à volta deste opióide sintético resulta da circunstância de providenciar uma analgesia eficaz em doentes que estavam inadequadamente controlados com as terapêuticas farmacológicas convencionais^{11,12} e/ou desenvolviam efeitos adversos intoleráveis^{5,13,14}.

Farmacocinética e farmacodinâmica

A MTD liga-se aos receptores opiáceos μ e δ , preferencialmente, e ainda aos receptores κ , com menor intensidade¹⁵. Vários estudos têm sido realizados para comparar a MTD e a morfina (MO) nas vertentes clínica e farmacológica^{7,16-18}. Os resultados mostram uma eficácia analgésica similar entre as duas substâncias, havendo diferenças significativas em termos de farmacocinética.

Algumas das características da MTD são importantes do ponto de vista farmacológico, designadamente: a inexistência de metabolitos conhecidos¹⁹⁻²¹; a excelente absorção após administração oral e rectal^{18-20,22}; o seu rápido início de acção²⁰ (entre os 30-60 min, estabelecendo-se um pico analgésico entre as 2,5-4 h)¹⁵; a necessidade de fazer menos resgates para a dor episódica¹³; a semivida longa²⁰; a baixa *clearance* hepática²⁰; e a tolerância cruzada incompleta, reduzida, com os outros opióides^{23,24}.

De facto, a MTD é um fármaco altamente lipofílico, com uma biodisponibilidade de 80% e uma excelente distribuição tecidual²¹. As insuficiências hepática e/ou renal não afectam o seu metabolismo^{25,26}; todavia há, pelo menos, dois estudos prospectivos em que foram excluídos os doentes com patologias renais e hepáticas^{7,27}.

A MTD é predominantemente excretada nas fezes, porém sabe-se que a acidificação da urina pode fazer aumentar a sua excreção pela via renal²⁸.

A eliminação da MTD é lenta. Tem uma semivida plasmática que varia de 4,2-190 h^{21,22,29,30}. Em média, a semivida é de 15-60 h²⁹. A permanência da MTD no corpo depende essencialmente das dosagens, da massa gorda corporal e da ligação às proteínas plasmáticas. A grande variabilidade declarada na eliminação deste princípio activo contribui para a putativa toxicidade. Alguns autores clamam atenção particular para as populações geriátricas, vulneráveis e desidratadas, onde pode existir uma diminuição da *clearance* de MTD, com a obrigatoriedade de reduzir as doses³¹.

Vias de administração

Em Portugal, a MTD (sob a forma de cloridrato) aparece disponível em solução líquida a 1%, e em comprimidos divisíveis de 5, 10 e 40 mg. Estes, ao contrário do que acontece com os comprimidos de MO de acção retardada, podem ser esmagados e triturados³². A MTD pode ser administrada através de múltiplas vias: sublingual, rectal, sonda nasogástrica e gastro(jejuno)stomias endoscópicas percutâneas. Em cuidados paliativos é usada especialmente a formulação líquida¹. Infelizmente, não existe no mercado nacional uma formulação injectável propícia para os doentes sem via oral patente, em fases avançadas da doença ou em agonia, donde, nestes casos, é mandatária a rotação «forçada» para outro opióide.

Principal indicação clínica: dor neuropática ou dor de etiopatogenia «mista»

A população oncológica tem dores crónicas, com múltiplas etiologias. No cancro é comum a presença de dor neuropática (DN) associada à progressão da doença e/ou à iatrogenia. Raramente aparece uma dor cuja etiopatogenia seja exclusivamente neuropática. A maioria dos doentes oncológicos tem dores «mistas», com componentes nociceptivo (visceral e/ou somático) e neuropático, coexistindo no contexto da destruição caótica relacionada com o cancro metastático²².

Nos doentes não-oncológicos, a MTD tem, também, sido prescrita com bons resultados para tratar a dor crónica, particularmente a DN^{33,34}. Há, pelo menos, um ensaio aleatório, controlado com placebo, que utiliza a MTD na DN não-oncológica³⁵. Depois, a literatura está repleta de casos em que a MTD é aproveitada para tratar várias síndromes algicas, a saber: dor facial refractária³⁶; dor lombar crónica³⁷⁻³⁹; síndrome da cirurgia lombar falhada¹¹; queimaduras químicas⁴⁰; síndromes dolorosas complexas regionais (de tipo I)⁴¹; dor do membro fantasma⁴²; polineuropatia diabética⁴³; cefaleias crónicas refractárias⁴⁴, e nevralgias pós-herpéticas⁴⁵.

Diferentes autores sustentam que a MTD é bem mais eficaz do que outros opióides no tratamento da DN^{21,22,25}.

Na DN há subjacente um processo de sensibilização central (SC), que tem um papel basilar na perpetuação da nocicepção^{42,46}. O receptor do ácido N-metil-D-aspartico ou N-metil-D-aspartato (NMDA) é crucial no desenvolvimento da SC⁴⁷. As substâncias que bloqueiam este receptor podem ser eficazes no tratamento da dor⁴⁸, pelo menos nos modelos experimentais⁴⁹. É a partir deste conhecimento que a literatura sugere que a MTD possa ser singularmente útil no domínio da DN associada ao cancro^{22,50-52}.

Nos estudos realizados com animais, a MTD comportou-se quer como agonista opióide (AGO) quer como antagonista do receptor NMDA (Ant-NMDA)^{53,54}. Contudo, ainda não foi completamente esclarecido o significado deste último aspecto nos humanos⁵⁵. Aventa-se que uma acção sinérgica entre as actividades AGO e Ant-NMDA possa explicar o contributo da MTD na analgesia potente⁴².

Ademais, interessa referir que, para além das funções acima enunciadas, a MTD pode inibir a recaptção de serotonina (IRS)^{56,57}. A IRS poderá, consequentemente, contribuir para o efeito analgésico da MTD, uma vez que a serotonina é um neurotransmissor nociceptivo inibitório, potenciando o mecanismo modulador descendente⁵⁶.

A MTD pode ser combinada com outros Ant-NMDA e anti-inflamatórios não-esteróides, numa tentativa de melhorar a eficácia analgésica, impedindo o desenvolvimento de tolerância, bem como os efeitos adversos agregados a um uso farmacológico prolongado^{43,58}.

A tolerância aos opióides, conhece-se, aumenta a actividade do receptor NMDA, sendo mediada pela morfina-3-glucoronídeo (M-3-G)²². A rotação de MO para MTD permite a eliminação de M-3-G, reduzindo-se a necessidade de opióides. A MTD, com a sua faculdade Ant-NMDA, contribui para atenuar o desenvolvimento de tolerância aos opióides, quando comparada com MO²².

Outras vantagens clínicas

Ao contrário do que dizem certos peritos³¹, outros atestam que as singularidades farmacocinéticas da MTD, especialmente a inexistência de metabolitos activos, favorecem a sua recomendação em doentes idosos^{20,59,60}. Da mesma forma, na presença de insuficiência renal crónica²⁵, doença hepática estável, e obstipação sintomática⁵⁹, a MTD tem demonstrado ser um fármaco útil e seguro⁶¹.

Adicionalmente, o mecanismo de acção relativamente lento e a longa duração da sua eficácia podem abreviar os comportamentos de recompensa que ocorrem com outros opióides de acção mais rápida ou de curta duração³².

Outra vantagem advém do facto da MTD, conquanto constitua um fármaco sintético, não tenha

desenvolvido fenómenos de hipersensibilidade conhecidos, podendo ser prescrita em casos de alergia à MO³².

A condição de ser um opióide mais barato do que outros de longa acção¹⁹ oferece vantagens, não-negligenciáveis, para os doentes que requeiram elevadas doses e para todos aqueles que habitem em países em desenvolvimento⁶².

Titulação cautelosa

Por causa da sua semivida longa, a MTD deve ser titulada com copioso cuidado, com uma vigilância clínica permanente, mormente no começo do tratamento^{27,50,63}. A atenção deve ocorrer de modo estritamente individual, evitando a sobredosagem, e detectando precocemente quaisquer efeitos adversos⁴².

A MTD apresenta grandes variações interindividuais na sua farmacocinética⁶⁴, as quais devem ser tidas em estima aquando da sua prescrição. Esta ocorrência condiciona a sua utilização em contextos clínicos mais amplos.

Alguns autores têm advertido os médicos, de modo geral, sobre a complexidade da prescrição da MTD. Certamente isso deve-se à dificuldade em estabelecer, inicialmente, uma correcta posologia, e também, à falta de consenso sobre o(s) factor(es) de conversão (FC) da MTD a partir de outros opióides^{19,35,50,63,65}. É sempre recomendado que a MTD seja prescrita somente por clínicos integrados em unidades de dor, com experiência suficiente com outros opióides, com perfeita noção dos efeitos adversos do fármaco e dos ajustes a executar em cada situação peculiar. A prescrição da MTD exige uma adequada monitorização, a qual pode unicamente ser consagrada pelas unidades multidisciplinares de dor.

As propriedades farmacocinéticas da MTD são múltiplas, complexas e nem todas completamente estudadas. Ainda que a MTD possa ter uma semivida longa (até 128 h)^{17,66-68}, esta conjuntura não reflectirá necessariamente a duração da analgesia^{31,61}. Os doentes podem requerer a administração de MTD a cada 6-8 h para conseguir o alívio adequado da dor; contudo, sabe-se que um consumo repetido do fármaco condicionará intervalos de administração progressivamente mais espaçados. Em virtude da dissociação entre a semivida e a duração da analgesia, a MTD pode acumular-se nos tecidos. Os doentes devem, porquanto, ser avaliados periodicamente, com poucos dias de intervalo, desde o momento da prescrição inicial até ser encontrada a dose de manutenção da MTD. Depois, o seguimento clínico continuará regular, com intervalos determinados por factores específicos dos doentes. Em média, são imprescindíveis 4-13 dias para ajustar a dose e neutralizar a dor⁶⁹.

Doses equianalgésicas e factores de conversão

A experiência clínica documentou grandes variações individuais nas doses equianalgésicas

(DEQ) presumidas na conversão de MTD para outros opióides. Este cariz consubstancia um factor de complexidade que condiciona a prescrição de MTD. As variações individuais impedem o uso de tabelas equianalgésicas simples para calcular a dose necessária de MTD durante uma RO. Cada equipa clínica deve analisar a tipologia de doentes que trata e procurar formas de fazer conversões ajustadas a esse contexto⁶. O médico deve dispensar especial atenção, durante uma RO, para evitar uma toxicidade grave ou a morte associada ao consumo de MTD⁷⁰.

De modo seguro, há que principiar com doses baixas e fazer acertos de acordo com a resposta analgésica e/ou toxicidade⁶³, sendo que o FC a empregar subordina-se à dose de opióides previamente usada^{5,7,14,27,35,50,51,71-73}. Isto é, caso o doente faça uma dose ($y + 1$) mg de qualquer opióide (QO) o FC a considerar, para rodar para MTD, será diferente daquele previsto para outro doente a fazer ($y + 3$) mg de QO. Este evento distingue a MTD, e os cuidados derivados, de outros opióides. Idealmente, para cada nova dose de MTD também deveria existir um novo FC para obter a dose diária equianalgésica de morfina (DDEM). Na prática esta condição não é viável. Há que criar, dentro da complexidade da prescrição da MTD, normas de simplicidade que permitam o trabalho em equipa, de modo a fazer ajustes uniformizados, de acordo com o protocolo de cada unidade de dor.

Uma das razões para utilizar a MTD é a noção de falência clínica de um opióide (pouca analgesia, com índices de escalada de opióides altos) ou, melhor dito, a presença de tolerância. Estas doses crescentes e ineficazes de um opióide podem condicionar uma sobrestimação das DEQ de MTD, aquando da rotação, com toxicidade consequente. Os peritos asseveram que as tabelas de DEQ subestimam o potencial da MTD. Os FC em muitas tabelas de DEQ não se aplicam à MTD nem às doses repetidas de quaisquer opióides^{74,75}. O FC de MO para MTD aumenta à medida que a dose prévia de MO aumenta. Este FC pode ser inesperadamente muito alto nos doentes submetidos a doses bastante consideráveis de opióides⁷². Na rotação de MO para MTD, ou vice-versa, não há um FC, há vários. Estes não são universais, não se aplicam a todos os doentes e são unidireccionais⁷². Isto aclara a complexidade da utilização da MTD. Alguns autores, como Levy⁷⁶, apontam um FC entre MO e MTD de 1:113, outros referem um FC de 4:1 para a via oral e de 2,7:1 para a via parentérica⁷⁴. Não há consenso.

Na utilização de MTD foram descritos vários protocolos, no contexto de internamento hospitalar⁷⁷ ou ambulatório⁷. A RO pode ocorrer de modo rápido, em 24 h²⁷; em três dias⁶⁹; em seis dias⁷¹; ou numa semana¹⁹.

A partir do que atrás se expôs, sumariza-se a abordagem: cabe a cada unidade de dor, antes de prescrever MTD, determinar se esta se destinará a doentes virgens de opióides (em que

circunstâncias, e em que doses), ou não. Se o caso for o último, há que preconizar que FC (no plural) se aplicarão a distintas DDEM, no contexto da RO. Deverá a unidade de dor, sempre, antever que o FC a usar na passagem de MTD para QO será necessariamente diferente daquele a empregar na rotação de QO para MTD.

Efeitos e reacções adversas

Algumas hesitações existem em relação ao uso da MTD, designadamente, no que respeita aos seus efeitos adversos. Os receios são devidos a: um período maior de adaptação à administração oral com titulações mais exigentes; uma grande variação na semivida plasmática; uma imprevisibilidade da duração do efeito analgésico; e uma sobredosagem mais tardia^{21,61}.

Os efeitos adversos que ocorrem durante a administração da MTD são similares àqueles encontrados com outros agonistas dos receptores μ , incluindo: prurido, náusea, obstipação, confusão, diaforese, calores e rubor facial. Entre os resultados adversos mais graves, descritos na literatura, encontra-se a sedação profunda, a depressão respiratória e o edema pulmonar nao-cardiogénico. Estes podem apenas aparecer 2-5 dias após o início da MTD^{20,78}. Por conseguinte, deve haver um cuidado especial nos aumentos de dosagem, com uma monitorização prudente^{32,79}. Alguns eventos fatais, paragens respiratórias e arritmias cardíacas, particularmente em doentes virgens de MTD ou nos casos de sobremedicação, foram relatados^{33,80}.

Interacções farmacológicas

O sistema enzimático do citocromo P450 é o principal envolvido na biotransformação da MTD. Contudo, pouca informação clínica existe no que concerne às interacções farmacológicas deste fármaco²¹. Constatando que a maioria dos medicamentos seja metabolizada através do dito complexo enzimático, os médicos deverão ser prudentes na coadministração de substâncias que poderão redundar num aumento ou redução dos níveis de MTD.

Estão contra-indicados num doente tratado com MTD, porque poderão precipitar uma privação opióide, os agonistas parciais (buprenorfina), os antagonistas (naltrexona e naloxona) e o tramadol⁶.

Os seguintes fármacos poderão diminuir a concentração plasmática da MTD e «mimetizar» uma síndrome de abstinência opióide^{21,31,81,82}. A tendência será para aumentar as doses de MTD com exacerbação dos efeitos adversos:

- Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital e fenitoína (não estão descritas interacções com o ácido valpróico e a gabapentina).
- Antipsicóticos: risperidona.
- Antirretrovirais: nevirapina, ritonavir (não estão descritas interacções com o indinavir e o saquinavir).

- Antituberculostáticos: rifampicina (não estão descritas interações com a rifabutina)⁸³.
- Anti-inflamatórios não-esteróides: diclofenac²⁸.
- Acidificantes urinários²⁸.

Os seguintes fármacos poderão aumentar a concentração plasmática da MTD e rapidamente causar toxicidade opióide^{21,31,81,82}:

- Antidepressivos: tricíclicos (amitriptilina)⁸⁴; inibidores selectivos da recaptação de serotonina (fluvoxamina, sertralina, fluoxetina; sendo a venlafaxina a menos implicada na interacção com a MTD).
- Antifúngicos: fluconazole, cetoconazole⁸⁵.
- Antibióticos: ciprofloxacina, macrólidos (eritromicina).
- Antirretrovirais: zidovudina.
- Alcalinizantes urinários, como o bicarbonato de sódio²⁸.

Os seguintes fármacos não alteram a concentração plasmática da MTD mas poderão potenciar os efeitos adversos, quando combinados^{21,31,81,82}:

- Psicotrópicos: benzodiazepinas (diazepam), butirofenonas, fenotiazinas, hipnóticos, antidepressivos inibidores da mono-amino-oxidase (IMAO).
- Etanol⁸⁶.
- Pró-cinéticos: cisapride, domperidona, metoclopramida, cimetidina⁸⁶.
- Anti-hipertensores: nifedipina.
- Antidepressivos homeopáticos: *Hypericum perforatum*⁸⁷.

Conclusões

A MTD constitui uma boa alternativa para controlar as síndromes algicas complexas nas unidades de dor. Tem uma excelente biodisponibilidade oral, uma notável distribuição tecidual, não tem metabolitos activos e tem um rápido início de acção. As insuficiências hepática e/ou renal não afectam o metabolismo da MTD. Por intermédio da sua valência Ant-NMDA, a MTD reduz a tolerância aos opióides, sendo aclamada a sua utilização no tratamento da DN.

São necessários estudos controlados, em variadas populações, para melhor estabelecer os FC de MTD para outros opióides, e vice-versa; bem como, de forma superior, compreender as interacções medicamentosas presentes.

A prescrição deste fármaco só deve ser ponderada em casos singulares. A especificidade é biunívoca. Sujeita-se à idiosincrasia do doente e dos seus recursos contextuais, onde a existência de um cuidador motivado é capital. Cinge-se aos recursos da unidade de dor, onde a existência de um centro de atendimento telefónico é elementar. A titulação do fármaco é muito difícil, exigindo contactos periódicos e ajustes capazes. É, portanto, mandatário um acompanhamento profissional subsequente assertivo. Os médicos distinguir-se-ão pelos critérios de selecção de doentes. Os enfermeiros destacar-se-ão como gestores de caso, facilitadores da

relação médico-doente, e mediadores de uma analgesia com toxicidade mínima.

Bibliografia

1. Moskowitz M. Advances in understanding chronic pain. *Neurology*. 2002;59 Suppl 5:1.
2. Gouldin WM, Kennedy DT, Small RE. Methadone: history and recommendations for use in analgesia. *APS Bulletin*. 2000;10:1-9.
3. McCaffery M, Pasero C. The merits of methadone. *Am J Nurs*. 2000;100:22-3.
4. Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2004;22:185-92.
5. Ripamonti C, Zecca E, Bruera E. An update on the clinical use of methadone for cancer pain. *Pain*. 1997;70:109-15.
6. Sandoval JA, Furlan AD, Mailis-Gagnon A. Oral methadone for chronic noncancer pain. *Clin J Pain*. 2005;21(6):503-12.
7. Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2001;19(11):2898-904.
8. Mironer YE, Haasis JC III, Chapple IT, et al. Successful use of methadone in neuropathic pain: a multicenter study by the National Forum of Independent Pain Clinicians. *Pain Digest*. 1999;9:191-3.
9. Thomas Z, Bruera E. Use of methadone in a highly tolerant patient receiving parenteral hydromorphone. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10:315-7.
10. Leng G, Finnegan MJ. Successful use of methadone in nociceptive cancer pain unresponsive to morphine. *Palliat Med*. 1994;8:153-5.
11. Gardner-Nix JS. Oral methadone for managing chronic nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage*. 1996;11:321-8.
12. Hays H, Woodroffe MA. Use of methadone in treating chronic non cancer pain. *Pain Res Manage*. 1998;4:23-7.
13. De Conno F, Groff L, Brunelli C, et al. Clinical experience with oral methadone administration in the treatment of pain in 196 advanced cancer patients. *J Clin Oncol*. 1996;14:2836-42.
14. Hagen NA, Wasylenko E. Methadone: outpatient titration and monitoring strategies in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 1999;18:369-75.
15. Killion K, ed. *Drug facts and comparisons*. 54th ed. St. Louis, MO: Facts and Comparisons; 2000. p. 784-97.
16. Chui PT, Gin T. A double-blind randomised trial comparing postoperative analgesia after perioperative loading doses of methadone or morphine. *Anaesth Intensive Care*. 1992;20:46-51.
17. Grochow L, Sheidler V, Grossman S, et al. Does intravenous methadone provide longer lasting analgesia than intravenous morphine? A randomized, double-blind study. *Pain*. 1989;38:151-7.
18. Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ. A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer. *Pain*. 1986;25:297-312.
19. Bruera E, Pereira J, Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J. Opioid rotation in patients with cancer pain: a retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. *Cancer*. 1996;78(4):852-7.
20. Mercadante S, Sapio M, Serretta R, et al. Patient-controlled analgesia with oral methadone in cancer pain: preliminary report. *Ann Oncol*. 1996;7:613-7.
21. Ripamonti C, Bianchi M. The use of methadone for cancer pain. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2002;16:543-55.
22. Bruera E, Sweeney C. Methadone use in cancer patients with pain: a review. *J Palliat Med*. 2002;5:127-38.
23. Crews JC, Sweeney NJ, Denson DD. Clinical efficacy of methadone in patients refractory to other mu-opioid receptor agonist analgesics for management of terminal cancer pain. *Cancer*. 1993;72:2266-72.
24. Ivarsson M, Neil A. Differences in efficacies between morphine and methadone demonstrated in the guinea pig ileum: a possible explanation for previous observations on incomplete opioid cross-tolerance. *Pharmacol Toxicol*. 1989;65:368-71.
25. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage*. 2004;28:497-504.
26. Centeno C, Sánchez R, Vara F. Metadona en el tratamiento del dolor por cáncer: experiencia del Hospital Los Montalvos, Salamanca. *Med Pal*. 2004;11(3):157-63.
27. Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, Polastri D, Stravakis A, De Conno F. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *J Clin Oncol*. 1998;16:3216-21.
28. Iribarne C, Dreano Y, Bardou LG, Menez JF, Berthou F. Interaction of methadone with substrates of human hepatic cytochrome P450 3A4. *Toxicology*. 1997;117(1):13-23.

29. Doyle D, Hanks GW, Cherny N. Oxford textbook of palliative medicine. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2004. p. 24-325.
30. McCaffery M, Pasero C. Pain clinical manual. 2nd ed. St. Louis, MO: Mosby; 1999. p. 185-6.
31. Plummer JL, Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ. Estimation of methadone clearance: application in the management of cancer pain. *Pain*. 1988;33(3):313-22.
32. Toombs JD, Kral LA. Methadone treatment for pain states. *Am Fam Physician*. 2005;71:1353-8.
33. Hays H, Woodroffe MA. High dosing methadone and a possible relationship to serious cardiac arrhythmias. *Pain Res Manage*. 2001;6:64.
34. Moulin DE, Palma D, Watling C, et al. Methadone in the management of intractable neuropathic pain. *Pain Res Manage*. 2003;8 Suppl B:51B.
35. Morley JS, Bridson J, Nash TP, et al. Low-dose methadone has an analgesic effect in neuropathic pain: a double-blind randomized controlled crossover trial. *Palliat Med*. 2003;17:576-87.
36. Hampf GB, Kalso EA. Chronic use of opioids in intractable facial pain. A case report. *Acta Odontol Scand*. 1991;49:215-18.
37. Gardner-Nix J. Opioids causing peripheral edema. *J Pain Symptom Manage*. 2002;23:453-5.
38. Mak PH, Tsui SL, Ng KF. Long-term therapy of chronic non-malignant pain with potent opioids in an active police officer. *Can J Anaesth*. 2002;49:575-8.
39. Quang-Cantagrel ND, Wallace MS, Magnuson SK. Opioid substitution to improve the effectiveness of chronic noncancer pain control: a chart review. *Anesth Analg*. 2000;90:933-7.
40. Altier N, Dion D, Boulanger A, et al. Successful use of methadone in the treatment of chronic neuropathic pain arising from burn injuries: a case study. *Burns*. 2001;27:771-5.
41. Clark JD, Elliott J. A case of methadone-induced movement disorder. *Clin J Pain*. 2001;17:375-7.
42. Bergmans L, Snijselaar DG, Katz J, Crul BJP. Methadone for phantom limb pain. *Clin J Pain*. 2002;18(3):203-5.
43. Cruciani RA, Lucier D, Miller-Saultz D, et al. Ultra-low dose oral naltrexone decreases side effects and potentiates the effect of methadone. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25:491-4.
44. Robbins L. Long-acting opioids (methadone) for refractory chronic daily headache: quality of life assessment. *Headache Quart*. 1997; 8:234-6.
45. Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2002;59:1015-21.
46. Dickenson AH, Chapman V, Green GM. The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *Gen Pharmacol*. 1997;28:633-8.
47. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, et al. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*. 1993;52:259-85.
48. Dickenson AH. NMDA receptor antagonists as analgesics. In: Fields HL, Liebeskind JC, eds. *Progress in pain research and management*. Seattle: IASP Press; 1994. p. 173-87.
49. Sang CN. NMDA-receptor antagonists in neuropathic pain: experimental methods to clinical trials. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19(Suppl):21-5.
50. Ayonrinde OT, Bridge DT. The rediscovery of methadone for cancer pain management. *Med J Aust*. 2000;173:536-40.
51. Gagnon B, Bruera E. Differences in the ratios of morphine to methadone in patients with neuropathic pain versus non-neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*. 1999;18:120-5.
52. Ripamonti C, Dickerson ED. Strategies for the treatment of cancer pain in the new millennium. *Drugs*. 2001;61:955-77.
53. Ebert B, Andersen S, Krogsgaard-Larsen P. Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. *Neurosci Lett*. 1995;187:165-8.
54. Gorman AL, Elliott KJ, Inturrisi CE. The D- and L-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. *Neurosci Lett*. 1997;223:5-8.
55. Carpenter KJ, Chapman V, Dickenson AH. Neuronal inhibitory effects of methadone are predominantly opioid receptor mediated in the rat spinal cord *in vivo*. *Eur J Pain*. 2000;4:19-26.
56. Giusti P, Buriiani A, Cima L, et al. Effect of acute and chronic tramadol on [3H]-5-HT uptake in rat cortical synaptosomes. *Br J Pharmacol*. 1997;122:302-6.
57. Codd E, Shank R, Schupsky J, Raffa R. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;274(3):1263-70.
58. Ferrer-Brechner T, Ganz P. Combination therapy with ibuprofen and methadone for chronic cancer pain. *Am J Med*. 1984;77:78-83.
59. Daeninck PJ, Bruera E. Reduction in constipation and laxative requirements following opioid rotation to methadone: a report of four cases. *J Pain Symptom Manage*. 1999;18:303-9.
60. Symonds P. Methadone and the elderly. *Br Med J*. 1977;1:512.
61. Sawe J. High-dose morphine and methadone in cancer patients. Clinical pharmacokinetic considerations of oral treatment. *Clin Pharmacokinet*. 1986;11:87-106.
62. Altier N, Dion D, Boulanger A, Choinière M. Management of chronic neuropathic pain with methadone: a review of 13 cases. *Clin J Pain*. 2005;21:364-9.
63. Foley KM, Houde RW. Methadone in cancer pain management: individualize dose and titrate to effect. *J Clin Oncol*. 1998;16:3213-5.
64. Galer BS, Coyle N, Pasternak GW, et al. Individual variability in the response to different opioids: report of five cases. *Pain*. 1992;49:87-91.
65. Hanks GW, Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer*. 2001;84:587-93.
66. Wolff K, Rostami-Hodjegan A, Hay AW, et al. Population-based pharmacokinetic approach for methadone monitoring of opiate addicts: potential clinical utility. *Addiction*. 2000;95:1771-83.
67. De Vos JW, Geerlings PJ, Van den Brink W, et al. Pharmacokinetics of methadone and its primary metabolite in 20 opiate addicts. *Eur J Clin Pharmacol*. 1995;48:361-6.
68. Denson DD, Concilus RR, Warden G, et al. Pharmacokinetics of continuous intravenous infusion of methadone in the early post-burn period. *J Clin Pharmacol*. 1990;30:70-5.
69. Lawlor PG, Turner KS, Hanson J, Bruera ED. Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer pain: a retrospective study. *Cancer*. 1998;82(6):1167-73.
70. Ripamonti C, De Conno F, Groff L, et al. Equianalgesic dose/ratio between methadone and other opioid agonists in cancer pain: comparison of two clinical experiences. *Ann Oncol*. 1998;9:79-83.
71. Morley JS, Makin MK. The use of methadone in cancer pain poorly responsive to other opioids. *Pain Reviews*. 1998;5:51-8.
72. Bruera E, Neumann CM. Role of methadone in the management of pain in cancer patients. *Oncology*. 1999;13:1275-82; discussion 1285-8, 1291.
73. Garrido MJ, Troconiz IF. Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1999;42:61-6.
74. The Clinical Practice Guideline for the Management of Cancer Pain. Clinical Guideline Number 9. The Agency for Health Care Policy and Research. AHCPR Publication No. 94-059. March 2004.
75. Cancer pain, a monograph on the management of cancer pain: a report of the Expert Advisory Committee on the Management of Severe Chronic Pain in Cancer Patients. Ottawa, Canada: Health and Welfare; 1984.
76. Levy M. Pain management in advanced cancer. *Semin Oncol*. 1985;12(4):394-410.
77. Cancer pain relief. Geneva: World Health Organization; 1986.
78. Harding-Pink D. Opioid toxicity. *Lancet*. 1993;341:1277-8.
79. Waknine Y. Methadone-related fatalities underscore need for careful dosing. *Medscape Medical News*. Acedido em 12 de setembro de 2009 em www.medscape.com/viewarticle/548340.
80. Walker PW, Klein D, Kasza L. High dose methadone and ventricular arrhythmias: a report of three cases. *Pain*. 2003;103:321-4.
81. Jellin JM, Gregory P, Batz F, Hitchens K, et al. *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter Natural Medicines Comprehensive Database*. 3rd ed. Stockton, CA: Therapeutic Research Faculty; 2000.
82. Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer*. 2001;9(2):73-83.
83. Brown LS, Sawyer RC, Li R, Cobb MN, Colborn DC, Narang PK. Lack of pharmacologic interaction between rifabutin and methadone in HIV-infected former injecting drug users. *Drug Alcohol Depend*. 1996;43:71-7.
84. Alderman CP, Frith PA. Fluvoxamine-methadone interaction. *Aust N Z J Psychiatry*. 1999;33(1):99-101.
85. Cobb MN, Desai J, Brown LS, Zannikos PN, Rainey PM. The effect of fluconazole on the clinical pharmacokinetics of methadone. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;63:655-62.
86. Moreno Brea MR, Rojas Corrales O, Gibert-Rahola J, Micó JA. Interacciones medicamentosas de metadona con psicofármacos. *Acta Esp Psiquiatr*. 1999;27:103-10.
87. Rossi S, ed. *Australian Medicines Handbook 2005*. Adelaide: Australian Medicines Handbook.

Dor Crónica Não-Oncológica: a Dificuldade no Controlo Álgico

Teresa Ferreira

Resumo

O autor descreve um caso clínico de dor crónica não-oncológica, complexo, cuja evolução temporal e as patologias associadas condicionam e dificultam o controlo álgico.

Palavras-chave: Dor. Poliartralgias. «Bomba».

Abstract

The author describes a clinical case of non oncologic chronic pain, complex, whose evolution in time and associated pathologies, conditioning and make the algic control difficult. (Dor. 2011;19(2):29-36)

Corresponding author: Teresa Ferreira, tmnf@netmadeira.com

Key words: Pain. Polyarthralgia. Pump.

Introdução

A *International Association for the Study of Pain* (IASP), definiu em 1979¹ «dor» como «uma experiência multidimensional desagradável, envolvendo não só um componente sensorial mas também um componente emocional, e que se associa a uma lesão tecidual concreta ou potencial, ou é descrita em função dessa lesão»².

A dor crónica é difícil de tratar, e muitas das nossas intervenções terapêuticas não obtêm o sucesso desejado³; atinge 19% dos adultos na Europa, com uma intensidade moderada a severa, afetando a sua qualidade de vida em particular nas vertentes social e laboral, representando 50% das consultas médicas, mas apenas cerca de 2% destes doentes são tratados por médicos com diferenciação nesta área⁴.

Nos países «desenvolvidos», a dor crónica atinge cerca de 20% da população, sendo prevalente nas mulheres e crianças, mas apenas 2% desta é consequência de patologia oncológica^{4,5}.

Em Portugal, foi documentado no «Estudo de Prevalência de Dor Crónica na População Portuguesa», realizado pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, que mais de 30% da

população adulta portuguesa sofre de dor crónica, que são afetadas cerca de dois milhões e meio de pessoas, cujo custo anual é superior a três mil milhões de euros⁶.

É um grave problema nos idosos, particularmente nas mulheres, com um enorme impacto no estado de saúde, provocando uma diminuição ou incapacidade funcional severa, condicionando alterações significativas na qualidade de vida⁷.

A dor crónica constitui um problema *major* na prestação de cuidados de saúde na Europa que tem de ser séria e devidamente considerado, apresentando muitos pacientes problemas multidimensionais complexos que necessitam de uma intervenção integrada de natureza biopsicossocial^{3,4}.

Este tratamento multimodal de natureza farmacológica e não-farmacológica poderá incluir, além de associações farmacológicas «convencionais», a terapia física, o apoio psicológico, a reabilitação e a possibilidade de técnicas invasivas, se consideradas necessárias.

Caso clínico

VTAB, 70 anos de idade, sexo feminino, raça caucasiana, enviada à consulta da Unidade de

Anestesiologista
Competência em Medicina da Dor OM
Unidade de Dor
Hospital Central do Funchal
E-mail: tmnf@netmadeira.com

Apresentado no XII Fórum de Dor das Ilhas Atlânticas, Puerto de la Cruz, Tenerife, 8-10 de junho de 2011.

Terapêutica de Dor pelo médico internista, em fevereiro de 2003, com diagnóstico de artrite reumatóide, por persistência e agravamento da sintomatologia álgica osteoarticular.

Em agosto de 1992 internada por apresentar poliartralgias, impotência funcional dos joelhos, do punho esquerdo e do cotovelo direito, associados a edema, calor, sem rubor. Medicada com anti-inflamatórios e corticóides, ficou assintomática. O estudo analítico revelou:

- antigénio histocompatibilidade (HLA) B 27: negativo.
- Anticorpos: negativos.
- RA teste: negativo.
- Waller-Rose: negativo.
- ACA: 18,75 (valor normal < 15).
- Proteína C reativa (PCR): positiva.
- Velocidade de sedimentação (VS): elevada e aumento policlonal das imunoglobulinas A (IgA), G (IgG) e M (IgM).
- Anemia (hemoglobina [Hb] < 10 mg/dl).

Em outubro de 1992 apresenta sinovite do punho esquerdo. Foi submetida a exegese de quisto da sinovial, cujo resultado anatomopatológico revelou: lesões de sinovite crónica com zonas de infiltração histoplasmocitária. O tecido adiposo envolvente sugere linfoma.

Internada para estudo do provável linfoma que não foi confirmado. Os exames analíticos permanecem inalterados, a tomografia axial computadorizada (TC) abdominal e torácica não apresenta alterações. Refere agravamento das gonalgias e dificuldade na extensão dos dedos da mão direita. É efetuado ajuste da corticoterapia com melhoras da sintomatologia álgica.

Em maio de 1993, reaparecimento das queixas álgicas das articulações interfalângicas proximais e distais das mãos associadas a rigidez matinal com cerca de três horas de duração. Refere ainda diminuição da acuidade visual e *rash* cutâneo com fotossensibilidade. Em fevereiro de 1994 é submetida a cirurgia a catarata do olho esquerdo.

A dor permanece controlada com a terapêutica prescrita e em agosto de 1994 surge um agravamento clínico. Apresenta poliartralgias generalizadas, gonalgia esquerda de caráter mecânico e aranhas vasculares faciais. Efetuada radiografia (Rx) das mãos que não apresentam alterações, nas Rx das ancas e dos joelhos revelam artroses. Nas análises efetuadas apresenta bilirrubinúria, mantém a anemia e as alterações policlonais das Ig. Sem alterações analíticas da função hepática. A ecografia abdominal (outubro de 1994) revela: área de hipodensidade a nível do lobo esquerdo do fígado, por provável estateles/angioma. Na TC abdominal realizada com contraste, não foram observadas alterações, nem zonas de captação de contraste.

Permanece com artralgias ao longo do tempo, apesar dos sucessivos ajustes terapêuticos.

Em outubro de 1996 é operada a catarata do olho direito. Em janeiro de 1997 surge uma formação

nodular no terço superior do pescoço. A TC cervical revelou uma adenopatia relacionada com processo inflamatório dentário.

A situação clínica permanece estável até outubro de 1998, adaptando as doses de corticoide aos períodos de exacerbação da doença.

Em janeiro de 1999 a doente apresenta atrofia muscular, poliartralgias generalizadas, epigastralgia e distensão abdominal. A ecografia abdominal demonstrou a imagem hepática com as dimensões mantidas. Realizou uma endoscopia digestiva alta, tendo sido diagnosticada uma gastrite, pelo que foi medicada.

Situação clínica estabilizada até outubro de 2001, referindo nessa data queixas álgicas nos cotovelos e clavículas, dispneia para médios esforços, alterações tróficas dos membros inferiores e agravamento da atrofia muscular. O eletrocardiograma (ECG) revelou bloqueio incompleto de ramo direito. A ecocardiografia apresenta ligeira regurgitação mitral com uma boa função ventricular esquerda. As alterações analíticas mantêm-se semelhantes.

Em abril de 2002 apresenta uma dor no cotovelo esquerdo e na Rx um espessamento da tacícula radial. Observada pelo ortopedista que decidiu tratamento conservador. Observa-se um agravamento do estado geral com astenia, tremor e edema das mãos, coxalgia e gonalgia bilaterais que perturbam as suas atividades diárias. A paciente passa a maior parte do tempo deitada ou em repouso.

Em fevereiro de 2003 é observada pela primeira vez na consulta externa da Unidade de Terapêutica de Dor, referindo algias osteoarticulares generalizadas (escala visual analógica [EVA] = 7). Estava medicada com sulfato de glucosamina (1/dia), diclofenac 75 mg intramuscular (IM) dia (durante uma semana), tiocolquicosido (1 + 1 + 1, durante uma semana), tramadol *retard* 100 mg (1 + 0 + 1), corticoterapia, cálcio e risedronato de sódio, com resultado pouco eficaz. Prescrito um novo esquema terapêutico: tramadol *retard* 200 mg (1 + 0 + 1), paracetamol 1 g (SOS até 3/dia), clonixina (uma cápsula SOS), omeprazol 40 mg/dia, sucralfato (uma carteira antes das refeições), zolpidem (SOS se insónia). Mantém a corticoterapia, o cálcio e o risedronato de sódio. Na consulta a 9 de março de 2003 está melhorada, mais satisfeita aguardando ser submetida a cirurgia à anca.

Em julho de 2003, após artroplastia total da anca (Fig. 1), refere EVA = 0. Submetida a tratamentos de fisioterapia e reabilitação funcional, reduzindo-se o tramadol *retard* para 100 mg. Em agosto de 2003 suspende o programa de reabilitação, por suspeita de fratura vertebral (EVA = 5) e agravamento dador na anca operada. É associado o nimesulide (100 mg de 12/12h) durante 15 dias e posteriormente em SOS.



Figura 1. Artroplastia total da anca direita.

Em fevereiro de 2004, por não referir dor, o seu médico assistente suspendeu o tramadol. Em março surge novo episódio de dor na anca, sendo medicada com paracetamol + codeína (1 + 0 + 1). Dor controlada até maio de 2005, quando esta reaparece. Suspende o paracetamol + codeína e inicia tramadol 200 mg *retard* (1 + 0 + 1) e 1 g de paracetamol em SOS. Por persistência da sintomatologia álgica e após decisão em consulta de grupo, suspende tramadol e inicia fentanilo 25 µg/h de 72/72h sistema transdérmico (TDS). Foi observado em consulta de psicologia que descreve não existirem ganhos secundários. Procedeu-se a TC dorsolumbar – fractura de D12 e L1 – sendo proposta na consulta de decisão terapêutica a realização de cifoplastia. Em julho de 2005 é efetuada cifoplastia de L1 (D12, por se tratar de uma fratura antiga, não tem indicação). Doente melhorada (EVA = 0), mantém fentanilo prescrito.

Em outubro de 2005 refere agravamento da lombalgia (EVA = 9), tendo a Rx lombar demonstrado fratura de L2. Procedeu-se a um aumento gradual da dose de fentanilo transdérmico até 100 µg/h e iniciou citrato de fentanilo transmucosa oral. Após a cifoplastia de L2 (Fig. 2) em novembro de 2005, reduziu-se o fentanilo para 75 µg/h por apresentar EVA = 1.

Dor controlada durante um ano, mas em maio de 2006 refere dor paralombar (EVA = 4), tipo moinha, sem irradiação, relacionada com o esforço. Associa-se metamizol magnésico e tiocolquicosido, sem melhoras evidentes. A doente recorre a todos os SOS possíveis e apresenta dor à palpação da região sacroilíaca (SI) direita. Aumenta-se a posologia do fentanilo para 100 µg/h e propõe-se realização de infiltração da articulação SI direita com ropivacaína e prednisolona, tendo sido realizada em outubro. Na consulta de dezembro de 2006 mantém dor lombar em barra (EVA = 7). Aumenta-se a posologia do fentanilo para 125 µg/h, que é mal tolerado pela doente.



Figura 2. Cifoplastia.

Em janeiro de 2007 inicia fisioterapia (estimulação elétrica transcutânea [TENS] e calor húmido). Apresenta algumas melhoras permanecendo a maior parte do tempo retida no leito. Administra-se ozono paravertebral (PV) (Figs. 3 a 5) e após três sessões refere um valor de EVA = 2. Reduz o fentanilo para 100 µg/h. Seis meses após, apresenta EVA = 2 lombar e EVA = 8 generalizado, dor à palpação da articulação SI esquerda, sinal de Lassegue à esquerda positivo a 45° e edemas periarticulares. O seu médico assistente verificou a existência de alterações analíticas no hemograma. Efetuou medulograma que foi normal. Propõe-se infiltração SI esquerda que recusou, aceitando a administração de ozono PV. Procedeu-se ao aumento de dose de fentanilo para 125 µg/h, sendo mal tolerado pela paciente. A TC lombar é semelhante às anteriores. Após três sessões de ozonoterapia, em dezembro de 2007 apresenta-se melhorada. Reduz-se a dose de fentanilo para 100 µg/h.

Mantém situação clínica estável apesar da dor lombar que se agrava ao longo do tempo. Em abril de 2008, após realização de um medulograma, foi diagnosticado uma leucemia linfóide crônica (LLC) estacionária. Não tolera o aumento da dose de fentanilo.

Em janeiro de 2008 refere dores osteoarticulares generalizadas, mais intensas a nível do ombro esquerdo, cotovelo direito e região lombar que se intensificam ao terceiro dia após a colocação do transdérmico (dia de mudança). Sugere-se a substituição dos sistemas de forma alternada (100 + 25 µg/h). A Rx do cotovelo



Figura 3. Aparelho para produção de ozono.



Figura 4. Aparelho para produção de ozono.

demonstrou fratura da tacícola radial, tendo sido observada pela Ortopedia que optou por tratamento conservador.

Em julho de 2008, na consulta de Psicologia, revela diminuição do humor ajustado à evolução clínica da sua doença, aparentemente sem ganhos secundários e sem melhorias da dor. Inicia 150 µg/h de fentanilo transdérmico. Mantém a dor do cotovelo que é aliviada durante três semanas após infiltração intra-articular de ropivacaína, triancinolona e ozono. Observa-se agravamento algíco lombar apesar do ajuste da posologia do fentanilo para 175 µg/h (EVA = 5). Foi proposta e realizada uma infiltração SI esquerda (Fig. 6), com poucas melhoras. Sugerida realização de radiofrequência (RF) da SI que recusou. Humor depressivo, inicia sertralina 50 mg ao jantar.

Até abril de 2009 apresenta agravamento da dor algíca (EVA = 7). É reajustada a dose de fentanilo transdérmico para 200 µg/h. Agravamento da depressão e da tristeza pela diminuição da autonomia e das suas atividades de vida diária. Sem alívio com o uso do citrato

de fentanilo, iniciando sulfato de morfina por via oral em SOS até 3/dia.

Em junho de 2009, agravamento da dor, da leucemia e da depressão. Novo aumento do fentanilo para 225 µg/h e da sertralina 100 mg ao jantar. Em consulta de decisão terapêutica é proposto implante de reservatório subcutâneo abdominal (bomba) para perfusão intratecal de morfina, ao que a doente ofereceu alguma resistência.

Em setembro de 2009, controle algíco, com necessidade de recurso a toda a medicação



Figura 5. Infiltração de ozono paravertebral.



Figura 6. Infiltração da articulação sacroilíaca.

prescrita disponível. Aceita o implante de bomba (Fig. 7). É observada pela Psicologia: melhoria do humor e da depressão, mas apresenta expectativas muito elevadas em relação à eficácia do dispositivo. Em outubro procedeu-se ao implante (Synchromed II[®] com sistema de *bolus*) (Fig. 8). Efetuou-se ajustes progressivos da dose de morfina e redução do fentanilo transdérmico até uma perfusão diária de 6 mg/dia, referindo dor controlada (EVA = 0/1).

Em junho de 2010 foi internada no serviço de Cirurgia Vascular por apresentar cianose, eritema e petéquias no membro inferior direito. O estudo velocímetro no Doppler revelou lesões distais. Verificou-se evolução posterior da lesão para uma infecção cutânea. A LLC estava controlada. A perfusão de morfina é alterada para 6,5 mg/dia.

Em maio de 2011, por apresentar agravamento da astenia e da adinamia, é internada na Hemato-Oncologia por apresentar uma anemia grave (2,7 mg/dl), tendo sido submetida a transfusão de concentrado eritrocitário.

Na consulta de 3 de junho 2011, refere dor nas articulações do membro superior (Figs. 9 e 10). Mantém a lesão cutânea no membro inferior direito, com uma evolução favorável, tendo permanecido em repouso no leito, por indicação clínica. Decide-se aumentar a perfusão intratecal de morfina para 7 mg/dia.



Figura 7. Implante de reservatório subcutâneo abdominal (bomba) para perfusão intratecal de morfina.



Figura 8. Reservatório subcutâneo abdominal (bomba) para perfusão intratecal de morfina.

Discussão

«No single treatment is appropriate for all patients with chronic pain and interventions are not effective in every case»⁸.

Muitos destes pacientes com dor crônica apresentam problemas multidimensionais complexos e uma intervenção integrada de natureza biopsicossocial é o mais adequado nestes doentes³.

É importante recordar o que parece óbvio e as evidências de natureza científica indicam que investigações clínicas inadequadas, mal orientadas ou mal conduzidas e as consequentes intervenções terapêuticas inapropriadas, prolongam e poderão perpetuar uma incapacidade⁹.

Nestes doentes, um tratamento multimodal é necessário e pode incluir, além de combinações da terapêutica farmacológica «tradicional», terapia física, apoio psicológico, reabilitação e técnicas invasivas com bloqueios do neuroeixo, se necessários. Está descrito que um tratamento multidisciplinar da dor reduz o número de admissões e a estada hospitalar por esse motivo¹⁰.



Figura 9. Lesões articulares.



Figura 10. Lesões articulares.

É de importância fundamental uma avaliação diagnóstica com compreensão plena da etiologia e fisiopatologia, estabelecer um plano de tratamento, com alternativas terapêuticas possíveis e com reavaliações adequadas, quantificando o alívio da dor.

É necessário ter em mente que não existe um tratamento único para todos os doentes com dor, e que algumas das nossas intervenções fracassam, não sendo obviamente eficazes em todas as situações clínicas⁸.

Contudo, muitas destas intervenções terapêuticas não estão bem validadas e o tipo de intervenção poderá eventualmente ser determinado ou condicionado pela capacidade técnica do profissional ou do Centro a que recorreu, e não apenas pelo seu quadro clínico, podendo existir um risco de este paciente receber um tratamento menos adequado³.

Evitar intervenções inadequadas ou pouco consequentes deverá ser um objetivo constante, minimizando as pressões do doente, dos familiares próximos e inclusive de alguns colegas, ultrapassando e racionalizando a «terrível lógica» do «fazer qualquer coisa; tentar qualquer coisa», gerindo com bom senso as dificuldades inerentes e coexistentes em qualquer sistema de saúde.

Se o descrito por Sydenham T, em 1680 («*Among the remedies which it has pleased Almighty God to give to man to relieve his sufferings, none is so universal and so efficacious as opium*») permanece perene e atual, os opióides no tratamento da dor crónica não-oncológica são alvo de inúmeras controvérsias, debates e discussões sobre a sua prescrição, protocolos, normas, regras, consensos terapêuticos, da necessidade ou não de um consentimento informado ou de uma avaliação psicológica prévia, a exigência ou não de um único prescritor, a adaptação à posologia prescrita, a tolerância inerente a estes fármacos, não se verificando uma unanimidade ou convergência absoluta de opiniões.

Observámos uma mudança de conceitos e de atitudes, desde o completo niilismo das décadas de 60 e 70 ao entusiasmo quase fundamentalista na prescrição destes fármacos da década de 90, o que implica para todos nós uma visão desapassionada, sem receios nem dogmas, naturalmente ponderada, baseada na ciência e no saber, refletidos nos inúmeros estudos, artigos e trabalhos dedicados a este tema muito complexo¹¹.

Sem dúvida que existem inúmeras regulamentações, barreiras, mitos, restrições e alterações legislativas que condicionam a prescrição, a monitorização e a terapêutica com opióides condicionando-a e implicando que «*Opioid monitoring is even more complex than anticoagulation oversight as a result of the many regulations and behavioral issues surrounding prescription of controlled substances*»¹².

Em Portugal, foi elaborado no âmbito do Plano Nacional de Luta Contra a Dor¹³, sob a coordenação científica do então presidente da comissão de coordenação nacional do referido Plano, Professor Doutor José Castro-Lopes, após audição prévia da Associação Portuguesa para o Estudo da Dor (APED), um documento que a Direção Geral da Saúde publicou em março de 2008 sob a forma de circular informativa, relativa à «Utilização dos medicamentos opióides fortes na dor crónica não-oncológica»¹⁴.

É fundamental o respeito por estas normas, a que acresce o necessário juízo crítico na prescrição destes fármacos (opióides fortes), pois apesar dos enormes progressos nas ciências «básicas», os opióides são fundamentais no tratamento da dor¹⁵.

É importante para minimizar e obviar eventuais situações futuras que a decisão de instituir esta terapêutica seja partilhada entre o médico e o doente, efetuada numa Unidade de Dor, implicando o consentimento expresso e informado (não necessariamente escrito) deste, definindo objetivos terapêuticos.

A enorme maioria dos estudos randomizados realizados para avaliar o tratamento com opióides

em dor crônica não-oncológica, são de curta duração¹⁶. Estes fármacos poderão estar indicados em situações de dor crônica não-oncológica, não sendo o tratamento da dor o único objetivo, mas também obter uma melhoria da qualidade de vida e da capacidade funcional¹⁷⁻¹⁹.

A administração continuada de opióides sem obter um benefício claro, evidente e reproduzível, é obsoleta, desprovida de sentido¹⁵. Para evitar o absurdo potencial destas situações, é necessário uma monitorização regular da eficácia destes fármacos no controlo da dor e melhoria da funcionalidade, da incidência e importância dos efeitos secundários, da adesão à terapêutica e na deteção dos sinais indicativos de tolerância, dependência e/ou adição.

Não existirá atualmente evidência científica suficiente para afirmar que diferentes opióides de longa duração estejam associados a diferentes níveis de eficácia ou de perfis de segurança²⁰, sendo a seleção do fármaco a prescrever dependente da situação clínica e da experiência do médico.

Os opióides intratecais só devem ser utilizados quando a terapêutica oral ou sistémica com posologias adequadas é insuficiente, associada com efeitos secundários muito importantes, sendo sempre precedida de provas-teste.

A morfina é indiscutivelmente o fármaco padrão. Os agonistas α_2 , anestésicos locais, baclofeno, ziconotido, poderão ser administrados isolados ou em associação com os opióides espinais.

Apesar de ser frequente o recurso ao tratamento destes doentes com perfusões subaracnoideias, não podemos obviar e temos que ponderar que «*This systematic review illustrates Level II-3 or Level III (limited) evidence for intrathecal infusion systems for long-term relief in chronic non-cancer pain*»²¹.

Os doentes propostos para técnicas invasivas deverão ser alvo de uma seleção criteriosa. Estas deverão ser eficazes e adequadas, considerando o seu custo/benefício, tendo em atenção as suas indicações, uso e prática clínica, ponderando as suas eventuais ou possíveis complicações, definindo sempre previamente o rácio aceitável do risco/benefício de uma intervenção. Não será um aforismo, uma questão de semântica, nem uma simples questão de prudência, a aplicação na prática clínica do conceito «*It would appear inappropriate to use invasive treatments that have potentially harmful side effects if the clinical conditions does not warrant taking such risk*»²².

Nestas técnicas, a avaliação micro e macroeconómica é essencial para manter os custos controlados, maximizar a rentabilidade dos procedimentos, porque, apesar do seu elevado custo inicial, estes são rentáveis a longo prazo. Os melhores resultados obtidos com aumento da eficácia em relação aos custos resultam de

uma abordagem multidisciplinar, da experiência dos médicos e toda uma equipa familiarizada com a técnica.

Se considerarmos que «*...Where life expectancy is greater than 3 months, a fully implanted pump may be more economical*»²³, teremos sempre que efetuar uma avaliação multidisciplinar, com apoio da Psicologia, permitindo uma seleção cuidada destes doentes, como um pré-requisito necessário, quando for ponderado o recurso a estes procedimentos, cuja inclusão e inserção na escada analgésica é para Van Buyten JP «*Placing these techniques within the WHO analgesic ladder is very difficult*»²⁴.

É indispensável uma monitorização periódica e uma avaliação regular dos efeitos da terapêutica e do estado clínico do doente que resultam numa melhoria do tratamento da dor e numa redução dos efeitos secundários direta ou indiretamente relacionados com esta^{25,26}.

A dor crônica não resulta apenas dos processos neurobiológicos de nociceção, mas é também influenciada por fatores psicológicos e sociais²⁷, existindo evidência que a eficácia analgésica dos opióides, inicialmente boa, não é sempre mantida durante a terapêutica continuada, de longa duração destes fármacos²⁸.

Por todos estes motivos, acreditamos que «*An integrated biopsychosocial approach is more appropriated for patients with chronic pain*»³ e que «*Newer technologies may influence a relative shift in practice from technology-focused care to patient-centered care*»²⁹.

Bibliografia

- Merskey H. Pain terms: a list with definitions and notes of usage. *Pain*. 1979;6:249-52.
- Merskey H, Bogduk N, eds. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2.^a ed. Seattle, WA: IASP Press; 1994.
- Justins D, Siemaszko O. Pain 2002 – an Update Review: Refresher Course Syllabus. Giambardino MA, ed. Seattle: IASP Press; 2002.
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe. Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10:287-333.
- Brennan B, Cousins MJ. Pain: Clin Updates. 2004;XII(5).
- Azevedo L. Estudo de Prevalência da Dor Crônica na População Portuguesa. Relatório parcial de resultados. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; 2007. In press.
- Miró J, Paredes S, Rull M, et al. Pain in older adults: A prevalence study in the Mediterranean region of Catalonia. *Eur J Pain*. 2007;11:83-92.
- Hicks NR. Some observations on attempts to measure appropriateness of care. *BMJ*. 1994;309:730-3.
- Kendall NAS, Linton S, Main CJ. Guide to Assessing Psychological Yellow Flags in Acute Low Back Pain: Risks factors for long term disability and work loss. Wellington, NZ: Accident Rehabilitation and Compensation Insurance Corporation of New Zealand and the National Health Committee; 1997.
- White PF, Kehlet H. Improving pain management: are we jumping from the frying pan into the fire? *Anesth Analg*. 2007;105(1):10-2.
- Harden RN. Chronic pain and opiates: a call for moderation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89 Suppl 1:72-6.
- Loder E. Who will prescribe? A proposal for specialized opioid management clinics. *Pain Practice*. 2003;3:218-22.
- Castro-Lopes J, ed. Plano Nacional de Luta Contra a Dor. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2001.

14. Direção-Geral da Saúde. Circular Informativa N.º: 09/DSCS/DPCD/DSQC de 24/03/08. Utilização dos medicamentos opióides fortes na dor crónica não oncológica.
15. Kress HG. Opioids in chronic non-cancer pain. *Pain Practice*. 2009;19 Suppl 1:11.
16. Chou R, Ballantyne JC, Fanciullo GJ, Fine PG, Miaskowski C. Research gaps on use of opioids for chronic noncancer pain: findings from a review of the evidence for an American Pain Society and American Academy of Pain Medicine clinical practice guideline. *J Pain*. 2009;10(2):147-59.
17. Kalso E. Opioids for persistent non-cancer pain. *BMJ*. 2005;330:156-7.
18. The British Pain Society. Opioids for persistent pain: Good practice. A consensus statement prepared on behalf of the British Pain Society, the Faculty of Pain Medicine of the Royal College of Anaesthetists, the Royal College of General Practitioners and the Faculty of Addictions of the Royal College of Psychiatrists. Londres: The British Pain Society; 2010.
19. Kalso E, Allan L, DelleMijn PL, et al. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. *Eur J Pain*. 2003;7:381-6.
20. Chou R, Clark E, Helfand M. Comparative efficacy and safety of long-acting oral opioids for chronic non-cancer pain: A systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2003;26(5):1026-48.
21. Patel VB, Manchikanti L, Singh V, Schultz DM, Hayek SM, Smith HS. Systematic review of intrathecal infusion systems for long-term management of chronic non-cancer pain. *Pain Physician*. 2009;12(2):345-60.
22. McQuay H, Moore. *An Evidence - Based Resource for Pain Relief*. Oxford: Oxford University Press; 1998.
23. Bedder G, Burchiel K, Larson A. Cost analysis of two implantable narcotic delivery systems. *J Pain Symptom Manage*. 1991;6:368-73.
24. Van Buyten JP. Radiofrequency or neuromodulation treatment of chronic pain, when is it useful? *European Journal of Pain*. 2008;2(S1):57-66.
25. Wilson PR, Caplan RA, Connis RT, et al. Periodic monitoring of the effects of therapy and patient status will result in improved pain management and reduced adverse health effects from therapy. *Practice Guidelines for Chronic Pain Management: a report by the American Society of Anaesthesiologists Task Force on Pain Management, Chronic Pain Section*. *Anesthesiology*. 1997;86:995-1004.
26. Fitzgibbon DR, Posner KL, Domino KB, Caplan RA, Lee LA, Cheney FW; American Society of Anaesthesiologists. Chronic pain management: American Society of Anaesthesiologists Closed Claims Project. *Anesthesiology*. 2004;100(1):98-105.
27. Schaible HG, Vanegas H. How do we manage chronic pain? *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000;14(4):797-811.
28. Ballantyne JC, Shin NS. Efficacy of opioids for chronic pain: a review of the evidence. *Clin J Pain*. 2008;24(6):469-78.
29. Viscusi ER. Emerging techniques in the management of acute pain: epidural analgesia. *Anesth Analg*. 2005;101S:23-9.

Estatutos da APED

Doc n.º 47
J.º A
L. Fis. 52

b)  cm
1
44

ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA PARA O ESTUDO DA DOR-APED ESTATUTOS

OBJECTIVOS e SEDE

Artigo 1.º

1. A Associação Portuguesa para o Estudo da Dor, adiante designada por APED, tem por objectivos promover o estudo, o ensino e a divulgação dos mecanismos fisiopatológicos, meios de prevenção, diagnóstico e terapêutica da dor, de acordo com os parâmetros estabelecidos pela *International Association for the Study of Pain*, adiante designada por IASP, e pela Organização Mundial de Saúde.
2. A APED encontra-se ligada à IASP, enquanto seu Capítulo Português.
3. Na prossecução dos seus objectivos, a APED recorrerá aos procedimentos que julgar convenientes, nomeadamente:
 - a) Promovendo a organização de reuniões científicas e de formação de profissionais na área da dor (congressos, conferências, cursos e demais actividades relacionadas).
 - b) Apoiando a realização de estudos científicos no âmbito da dor.
 - c) Mantendo contacto com Sociedades Científicas homólogas nacionais e estrangeiras.
 - d) Cooperando com as Unidades de Dor
 - e) Promovendo contactos com Organismos de Saúde nacionais e internacionais.
 - f) Promovendo a divulgação ao público das suas actividades.
 - g) Assegurando a publicação de uma revista científica, obrigatoriamente distribuída aos associados, e que constitui o órgão oficial de expressão da APED

Artigo 2.º

A APED, tem a sua sede no Instituto de Histologia e Embriologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Alameda Prof. Hernani Monteiro, no Porto, podendo ser alterada por simples deliberação da Assembleia Geral.

ASSOCIADOS

Artigo 3.º

1. A APED, tem quatro tipos de associados:
 - a) Fundadores
 - b) Efectivos
 - c) Honorários
 - d) Beneméritos

2. Sócios Fundadores são todos os indivíduos de nacionalidade Portuguesa inscritos na *International Association for the Study of Pain* na data de constituição da Associação.
3. Sócios Efectivos são todos os indivíduos interessados nas actividades contempladas nos objectivos da Associação, legalmente inscritos.
4. Sócios Honorários são os indivíduos de qualquer nacionalidade que, pelo mérito científico, assistencial ou de formação no domínio da Dor, ou pelos serviços prestados à APED, mereçam da Associação especial testemunho de consideração.
5. Sócios Beneméritos são os indivíduos, colectividades ou instituições que prestem à Associação serviços relevantes ou auxílio financeiro.

Artigo 4º

1. São condições de admissão de Sócios Efectivos:
 - a) Pedido de inscrição por escrito que ateste o interesse pelos objectivos da Associação, apoiado expressamente por dois sócios efectivos e informado com currículo breve; e
 - b) Aprovação em Assembleia Geral.
2. A admissão de Sócios Honorários ou Beneméritos será feita em Assembleia Geral, por proposta da Direcção da Associação, ou de pelo menos um décimo dos associados com assento na Assembleia Geral.
3. A re-admissão como Sócio Efectivo de associados excluídos por não pagamento de quotas de acordo com o artigo 5º, processar-se-á a seu pedido após regularização do pagamento das quotas e mediante deliberação da Direcção.

Artigo 5º

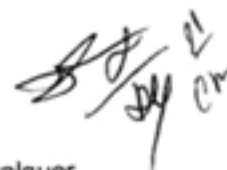
Perde-se automaticamente a qualidade de membro da Associação por:

- a) Demissão mediante justificação apresentada por escrito à Direcção
- b) Omissão de pagamento de quotas por dois anos consecutivos que se prolongue por mais de 30 dias após interpelação escrita para a regularização da situação.

QUOTIZAÇÕES

Artigo 6º

1. Cada Sócio Fundador ou Efectivo está obrigado ao pagamento de quota anual no valor determinado pela Assembleia Geral.
2. Compete à Assembleia Geral a actualização das quotas sempre que se justifique.



3. Os sócios efectivos com o estatuto de estudantes e não vinculados a qualquer actividade profissional, pagarão uma quota de valor não superior a vinte e cinco por cento da quota referida no número 1 deste artigo.

DIREITOS E DEVERES DOS ASSOCIADOS

Artigo 7º

1. Todos os associados têm direito a receber informações da APED, nomeadamente a revista e outras publicações, e a tomar parte nas suas actividades científicas, de formação e culturais.
2. A participação nos eventos organizados pela APED rege-se-á pelas regras estipuladas pela respectiva Comissão Organizadora ou pela Direcção da APED.
3. Todos os associados têm nomeadamente o dever de;
 - a) Exercer com Zelo e Diligência os cargos para que forem eleitos;
 - b) Contribuir para os fins e prestígio da associação;
 - c) Pagar pontualmente a quota anual a que estejam obrigados;
 - d) Manter actualizado o respectivo contacto, nomeadamente o domicílio postal.

ORGÃOS DA ASSOCIAÇÃO

Artigo 8º

São órgãos da Associação a Assembleia Geral, a Direcção e o Conselho Fiscal

ASSEMBLEIA GERAL

Artigo 9º

1. Têm assento na Assembleia Geral da APED, os Sócios Fundadores, Efectivos e Honorários.
2. Todos os associados com assento na Assembleia Geral têm direito a voto.
3. A Assembleia Geral é convocada, e os seus trabalhos dirigidos, pela Mesa da Assembleia Geral, constituída por um Presidente, um Secretário e um Vogal.
4. A Mesa da Assembleia Geral é eleita por um período de três anos através de voto secreto em Assembleia Geral da APED, mediante proposta sob a forma de lista e com indicação do cargo de cada elemento, apresentada por pelo menos 5 associados, não podendo qualquer dos membros exercer o mesmo cargo por mais do que dois períodos consecutivos
5. Realizar-se-á uma Assembleia Geral Ordinária anualmente, durante o primeiro trimestre do ano.

6. Para além da Assembleia Geral Ordinária, terão lugar Assembleias Gerais Extraordinárias, por solicitação da Direcção ou de pelo menos um décimo dos Sócios Efectivos, mediante justificação por escrito dirigida ao Presidente da Mesa da Assembleia Geral.

7. A convocatória para a Assembleia Geral, será publicada nos termos legalmente previstos para os actos das sociedades comerciais com pelo menos trinta dias seguidos de antecedência, e nela serão discriminados o local, o dia, a hora e a ordem de trabalhos da Assembleia.

8. Sempre que se trate de Assembleia Geral Ordinária, fará parte da ordem de trabalhos a apresentação, discussão e votação do Relatório de Contas, do Relatório de Actividades da Direcção relativo ao ano anterior e um Plano de Actividades do ano seguinte.

9. O Presidente da Mesa da Assembleia Geral deve mandar organizar a lista dos associados que estiverem presentes no início da reunião, da qual devem constar os respectivos nome e domicílio, que será assinada por cada um no lugar respectivo e que ficará anexa à acta da reunião.

10. Sem prejuízo do disposto quanto a Alteração dos Estatutos e Dissolução da associação a Assembleia Geral reunirá, em primeira convocatória, no local e hora designados com pelo menos metade do número de associados que nela tenham assento, e, em segunda convocatória, com qualquer número de associados.

11. Salva expressa previsão em contrário as deliberações da assembleia geral são tomadas por maioria absoluta dos votos validamente expressos

12. As deliberações da Assembleia Geral serão exaradas em acta elaborada pelo Secretário da Mesa da Assembleia Geral que será assinada por este e pelo Presidente.

Artigo 10º

Compete à Assembleia Geral:

- a) Eleger e destituir os Órgãos da Associação;
- b) Aprovar a admissão de Sócios Efectivos, Honorários ou Beneméritos,
- c) Estabelecer e alterar o valor da quota dos Sócios Efectivos.;
- d) Discutir e deliberar sobre os assuntos que digam respeito ao funcionamento da Associação.;
- e) Alterar os estatutos ou decidir sobre a dissolução da Associação;
- f) Aprovar o Relatório de Actividades, o Relatório de Contas e o Plano de Actividades.



DIRECÇÃO

Artigo 11º

1. A Direcção da APED, é constituída por um número ímpar de elementos nunca inferior a cinco, sendo um Presidente, um ou dois Vice-Presidentes, um Tesoureiro, um Secretário e os restantes Vogais.
2. Apenas os Sócios Fundadores e Efectivos podem fazer parte da Direcção.
3. A constituição da Direcção deverá obedecer ao critério da multidisciplinaridade.
4. A Direcção é eleita por um período de três anos através de voto secreto em Assembleia Geral da Associação, mediante proposta sob a forma de lista e com indicação do cargo de cada elemento, apresentada por pelo menos 5 associados, não podendo qualquer dos membros exercer o mesmo cargo por mais do que dois períodos consecutivos.
5. A Direcção é responsável perante a Assembleia Geral e pode ser destituída em Assembleia Geral Extraordinária especialmente convocada para o efeito.
6. A Direcção reúne por convocatória do seu Presidente ou por solicitação de, pelo menos, três dos seus elementos, com periodicidade nunca inferior a 2 vezes por ano.
7. As reuniões da Direcção só poderão ter carácter deliberativo com a presença de pelo menos metade dos seus membros.
8. As deliberações da Direcção terão a aprovação da maioria dos membros presentes, tendo o seu Presidente voto de qualidade.
9. As deliberações da Direcção serão exaradas em acta elaborada pelo Secretário da Direcção e assinada por todos os presentes.

Artigo 12º

1. Compete à Direcção:
 - a) Representar a Associação a nível nacional e internacional, podendo esta representação ser feita por outros associados efectivos nomeados expressamente para esse fim;
 - b) Elaborar anualmente um Relatório de Contas, um Relatório de Actividades e um Plano de Actividades a submeter à Assembleia Geral Ordinária;
 - c) Promover anualmente, a comemoração do Dia Nacional de Luta Contra a Dor;
 - d) Promover a realização anual da Assembleia Geral Ordinária e de eventuais Assembleias Extraordinárias;
 - e) Administrar os fundos da Associação;

- f) Divulgar a ocorrência de reuniões científicas nacionais e internacionais, bem como programas de financiamento na área da Dor;
- g) Apoiar financeiramente a participação activa de associados em reuniões científicas internacionais no âmbito da Dor, desde que os fundos existentes para este fim o permitam, e de acordo com regulamentação específica definida em Assembleia Geral;
- h) Conceder patrocínio a actividades no âmbito da Dor.

CONSELHO FISCAL

Artigo 13º

1. O Conselho Fiscal é constituído por três membros, sendo um Presidente e dois Vogais.
2. Apenas os Sócios Fundadores e Efectivos podem fazer parte do Conselho Fiscal.
3. O Conselho Fiscal é eleito por um período de três anos através de voto secreto em Assembleia Geral da Associação, mediante proposta sob a forma de lista e com indicação do cargo de cada elemento, apresentada por pelo menos 5 associados, não podendo qualquer dos membros exercer o mesmo cargo por mais do que dois períodos consecutivos.
4. Ao Conselho Fiscal compete emitir o parecer sobre o Relatório de Contas, bem como exercer a fiscalização da administração dos fundos da Associação.

RECEITAS DA ASSOCIAÇÃO

Artigo 14º

1. Os fundos da Associação serão constituídos pelas quotas, donativos ou legados, venda de publicações, juros e rendimentos de bens e valores que possua e, em geral, de todas as receitas autorizadas por lei.
2. Os fundos da Associação deverão ser depositados em conta bancária à ordem do Tesoureiro e de, pelo menos, um outro membro da Direcção.

ALTERAÇÃO AOS ESTATUTOS, DISSOLUÇÃO E LIQUIDAÇÃO

Artigo 15º

1. As propostas de alteração aos estatutos podem ser apresentadas pela Direcção ou por pelo menos um décimo dos Associados com assento na Assembleia Geral.
2. Qualquer alteração aos estatutos só poderá ser decidida em Assembleia Geral Ordinária, ou Extraordinária especialmente convocada para esse fim, que;
 - a) Em Primeira Convocatória tenha a presença de pelo menos metade dos sócios com assento na Assembleia Geral,

13
cm

- b) Em Segunda Convocatória tenha a presença de pelo menos um quinto dos associados com assento na Assembleia Geral;
 - c) Em Terceira Convocatória com qualquer número de associados com assento na Assembleia Geral
3. A proposta de alteração terá que ser enviada para a Direcção com pelo menos seis semanas de antecedência e será disponibilizada aos associados com assento na Assembleia, simultaneamente com a convocatória da reunião.
- 4 . A proposta terá de ser aprovada por maioria de quatro quintos dos associados presentes na Assembleia.

Artigo 16º

1. A dissolução da Associação só poderá ser deliberada em Assembleia Geral Extraordinária especialmente convocada para esse fim, que tenha a presença de pelo menos quatro quintos dos sócios Efectivos, e por aprovação de uma maioria que represente três quartos de todos os associados.
2. Uma vez decidida a dissolução da Associação, será constituída de imediato uma Comissão Liquidatária, à qual competirá dispor do espólio a favor de instituições com actividade de relevo na área da Dor, conforme o que vier a ser deliberado em Assembleia Geral.

Artigo 17º

Em tudo o que não estiver especialmente regulamentado, proceder-se-á de acordo com o disposto nas normas do Código Civil e as demais constantes da lei, e que sejam directamente aplicáveis a Associações sem fins lucrativos.

• Trecho do estatuto

A Notaria,
Assme - Portugal

Regulamento

REGULAMENTO

PRÉMIO REVISTA DOR / BENE FARMACÊUTICA 2010

MELHOR ARTIGO CIENTÍFICO CIÊNCIAS BÁSICAS

MELHOR ARTIGO CIENTÍFICO CLÍNICO

OBJECTIVO

1. O prémio Revista DOR / Bene Farmacêutica 2010 tem como objectivo premiar e distinguir os melhores artigos, publicados na *Revista DOR*.
2. O prémio é atribuído pela APED - Associação Portuguesa para o Estudo da Dor, patrocinado pela Bene Farmacêutica.

VALOR DO PRÉMIO

1. O prémio é anual com um valor pecuniário total de dois mil e quinhentos euros.
2. O montante, a que alude o número anterior, é repartido de forma equitativa, em dois prémios, atribuídos da seguinte forma:
 - a. Melhor artigo científico em Ciências Básicas na área da DOR, com o valor de mil duzentos e cinquenta euros;
 - b. Melhor artigo científico clínico na área da DOR, com o valor de mil duzentos e cinquenta euros.

CANDIDATURAS E CALENDÁRIO

1. Para efeitos de candidatura, consideram-se candidatados todos os artigos científicos publicados na *Revista DOR*, referentes aos números do ano de 2010.
2. As candidaturas serão apreciadas por um júri, constituído para este efeito e designado pela APED.

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

1. O júri será constituído por 5 elementos.
2. O presidente do júri será o Presidente da APED que terá direito, em caso de empate, a voto de qualidade.
3. As decisões do júri serão tomadas por maioria absoluta de votos, e delas não caberá recurso.

ENTREGA DOS PRÉMIOS

1. Os premiados serão informados da decisão do júri por escrito, onde será comunicada a data e local de entrega dos prémios.
2. Os prémios serão entregues e apresentados em sessão pública, até ao final do ano de 2011, em local e data a definir pela APED.

CASOS OMISSOS

Os casos omissos no presente regulamento serão resolvidos pela Direcção da APED.