

Editorial	3
Um País com Dor	4
Acupunctura e Efeito Placebo	6
Potencial Terapêutico dos Canabinóides	9
A Terapêutica Farmacológica da Dor Neuropática: Linhas Orientadoras Recomendadas	14
Formulação de Pastilhas Moles para o Tratamento da Mucosite Oral	21
El Ácido Hialurónico en el Tratamiento del Dolor Articular	27
Polimedicação no Doente Idoso com Dor Crónica	33
Comentário Crítico	37



Director da revista

Sílvia Vaz Serra

EditoresCristina Catana
Graça Mesquita
Ricardo Pestana
Rosário Alonso

Editorial Sílvia Vaz Serra	3
Um País com Dor Carlos Paulo	4
Acupunctura e Efeito Placebo António Paulo Martins da Encarnação	6
Potencial Terapêutico dos Canabinóides Gisela Costa e Manuel P. Silva	9
A Terapêutica Farmacológica da Dor Neuropática: Linhas Orientadoras Recomendadas Daniela Rodrigues Amorim	14
Formulação de Pastilhas Moles para o Tratamento da Mucosite Oral Filipa Cosme Silva, Joana Marto, Ana Salgado, Vasco Rodrigues, Maria Piedade Ferreira, Paula Machado, Alexandra Silva e António J. Almeida	21
El Ácido Hialurónico en el Tratamiento del Dolor Articular Miguel Ángel Caramés Álvarez y María Prats Peña	27
Polimedicação no Doente Idoso com Dor Crónica Filipa Madeira, Adriana Santos, Paulo Roberto, Teresa Lapa e Ana Valentim	33
Comentário Crítico Patrícia R. Pinto e Armando Almeida	37

Ilustração da capa: José Carlos Silva

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.

Currículo do autor da capa

José Carlos Silva, 50 anos, engenheiro civil de formação e administrador do Grupo Porto Bay de profissão, é um candidato a artista, que agarrou os pincéis e as telas há 10 anos, procurando algo que lhe assegurasse uma paz interior e uma absorção da mente, que ajudasse a esquecer o vício do tabaco, recém deixado.

Numa primeira fase aderiu ao abstrato, talvez pela aparente facilidade, mas sobretudo, por ser uma forma de espelhar as sensações e sentimentos sentidos. Mais tarde experimentou algumas incursões pelo figurinismo, inspirado na beleza feminina.

Baseado num autodidatismo total, onde apenas a experimentação constante de materiais, feitos e cores, permite obter alguns dos efeitos pretendidos, é possível vê-lo aplicar numa tela, areia, brita fina, impermeabilizante, cola de madeira, cola para azulejos, madeiras, desperdício e gesso, claramente influência da sua vida profissional.

Errata

Artigo «Aquí na Dor, Aquém do Prazer – Inês Oliveira» publicado na Revista Dor 2/2015, páginas 38 a 40.

Na página 38, coluna da direita, 2.º parágrafo, a referência 7 à bibliografia deve ler-se 8: Gard DE, Gard MG, Kring AM, John OP. Anticipatory and consummatory components of the experience of pleasure: a scale development study. Journal of Research in Personality. 2006;40:1086-110.

Na página 40, coluna da esquerda, final do 2.º parágrafo, faltava a referência 21 à bibliografia, assim a nova referência 21 passa a ser: Damásio, A. (2000). O erro de Descartes. Mem-Martins: Publicações Europa América.

A anterior referência 21 passa a ser a referência 22.



© 2015 Permanyer Portugal

Av. Duque d'Ávila, 92, 7.º E - 1050-084 Lisboa
Tel.: 21 315 60 81 Fax: 21 330 42 96



ISSN: 0872-4814

Dep. Legal: B-17364/2000

Ref.: 2428AP153



Impresso em papel totalmente livre de cloro

Impressão: CPP – Consultores de Produções de Publicidade, Lda.



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.

Editorial

Sílvia Vaz Serra

Olá, uma vez mais. Este volume não poderia começar de melhor forma. Um caminho para Portugal, a visão deste país por um «médico das almas», que culmina com um estrondoso poema de Manuel Alegre. E este texto lembrou-me o poema de Adriano Correia de Oliveira «Cantar de Emigração»... Mas há caminhos enunciados: educação, ciência e cultura. E é destas matérias que falamos nesta revista. Uma vez mais, velhas, novas técnicas cruzam-se com novas e promissoras abordagens e técnicas, o velho que se faz novo... um caminho infinito e, necessariamente, profícuo.

A importância e relevância da acupunctura como técnica terapêutica complementar em dor é inquestionável. A possibilidade dos efeitos terapêuticos se deverem exclusivamente a efeito placebo tem sido uma preocupação desde que a acupunctura passou a ter maior visibilidade no ocidente. Será que o efeito analgésico da acupunctura, uma das principais indicações para esta técnica terapêutica, é apenas dependente de efeitos inespecíficos e relacionado com atividade cerebral nas áreas que se sabe estarem relacionadas com a expectativa de analgesia? Não será o efeito placebo um contributo importante no resultado final de qualquer procedimento terapêutico, incluindo a acupunctura? Importante ler este pertinente artigo.

O texto que se segue é o rosto da expressão «várias faces da mesma moeda»: a possível utilização dos canabinóides para efeitos terapêuticos, requerido o cumprimento das regras da boa arte médica e das normas de segurança e eficácia, confirmadas pelos estudos exigidos pelas autoridades reguladoras da comercialização de fármacos. O contexto do debate é centrado no uso médico dos canabinóides, em diversas situações terapêuticas, que vale a pena sublinhar, e estar atento às conclusões. Vai querer sabê-las, estou certa.

O presente ano de 2015 é o ano que a YASP decidiu consagrar à dor neuropática, e nada mais oportuno que o presente artigo. A autora procedeu à recolha de literatura na base de dados *Medline* e *Cochran*, à análise e comparação de diversos guidelines publicados por várias organizações mundiais, e conclui considerando as opções terapêuticas orais e tópicos disponíveis atualmente no mercado nacional. Importante a sua leitura.

O artigo seguinte reflete o caráter inovador e a procura de formas farmacêuticas orais que melhorem a adesão, facilitem a administração e garantam a eficácia de terapêuticas (também em ambulatório) numa situação tão particular como a mucosite oral, infelizmente tão comum em doentes oncológicos. Não é esquecida uma proposta de continuidade de trabalho: o desenvolvimento de uma formulação isenta de sacrose. A ler com atenção.

O próximo texto aborda a utilização do ácido hialurónico. Após uma descrição da molécula, mecanismo de ação e formas de utilização, o autor efetua uma exaustiva análise de trabalhos conducentes à procura de uma resposta clara sobre a eficácia e segurança da infiltração desta substância em distintas articulações. Conclusões surpreendentes? Ou talvez não...

A nossa população encontra-se envelhecida, é um dado objetivo, tal como o é o grande número de pessoas institucionalizadas. Neste trabalho, os autores pretenderam avaliar o nível de polimedicação nos doentes idosos que frequentam a consulta de dor crónica de um centro hospitalar e detetar quais os princípios ativos potencialmente inapropriados que contribuem para esta prescrição. Foi encontrada uma correlação positiva entre doentes institucionalizados e polimedicação. Da análise dos resultados, concluem pela necessidade da revisão exaustiva da prescrição em cada consulta, e pela importância da diminuição do número de princípios ativos prescritos de modo a reduzir os riscos associados a esta prática. A assinalar.

O último texto encerra em si uma inovação nesta revista: a inclusão de comentários críticos a artigos nacionais ou internacionais publicados. A opinião, a discussão é um elemento essencial da luz, do conhecimento. Um artigo que aborda uma temática particularmente pertinente e atual (dor crónica pós-cirúrgica) é o ponto de partida para a opinião crítica destes autores. Obrigatório ler e reter.

Termino com uma estrofe de um poema de Sebastião da Gama:

“Meu país desgraçado!...

*E no entanto há sol a cada canto
e não há Mar tão lindo noutro lado.*

*Nem há Céu mais alegre do que o nosso,
nem pássaros, nem águas”.*

Até breve.

Um País com Dor

Carlos Paulo

Meus senhores doutores, é para mim uma honra e um embaraço participar nesta mesa porque fiz uma escolha, há 48 anos, que me separou e me juntou a vocês para sempre.

Sonhava, nessa altura, ser médico, porque queria curar o corpo das pessoas e dar-lhes mais qualidade de vida. Mas descobri o teatro e pensei: vou ser médico também, mas vou curar a alma das pessoas e dar-lhes, por isso, mais qualidade de vida. E comecei esta profissão cheio de paixão e humildade: ser médico das almas.

Fui sempre o corpo e a voz que deram vida aos textos que fazem parte do ADN cultural da humanidade. Podem imaginar o privilégio que é viver e transmitir textos de Sófocles, Shakespeare, Becket, Ionesco, Gil Vicente, Fernando Pessoa, Pablo Neruda, John Ford e tantos, tantos outros em mais de 100 peças que representei até hoje?

Cresci e tenho vivido com os melhores companheiros do mundo.

Depois mergulhei na obra dos grandes poetas da língua portuguesa, desde Camões, Sá de Miranda, Gomes Leal, Teixeira de Pascoaes, José Régio, todos os Pessoas, Mário Sá Carneiro, Jorge de Sena, Sophia de Mello Breyner, tantos, tantos, que permitem ter hoje mais de 50 espetáculos sobre 50 poetas de língua portuguesa, aquilo a que eu carinhosamente chamo os anti-depressivos da dor portuguesa.

Porque Portugal, tal como o humano, não sabe viver com a dor, e também para a dor portuguesa há que encontrar uma forma de a tornar transformadora e não apática, vivida e não adormecida.

Por feliz coincidência, estou neste momento a preparar um espectáculo em que irei dar voz aos grandes pensadores e filósofos da alma portuguesa, Eduardo Lourenço, José Gil, Agostinho da Silva, Padre António Vieira, os verdadeiros psicólogos e psiquiatras desta forma de sermos e não outra. Um país com dor! Um país profundamente desequilibrado, que nunca teve uma classe média duradoura e que oscila entre quatro complexos:

- O complexo de Viriato – segundo o qual somos pobres e simples, mas puros e virtuosos.
- O complexo do Padre António Vieira – que nos põe como uma nação superior, com um destino glorioso no mundo, e como criadores do quinto império de Cristo.
- O complexo do Marquês de Pombal – segundo o qual somos uma nação inferior no contexto europeu, por culpa da igreja católica, da incultura, da mentalidade atrasada e, por fim, o pior de todos.
- O complexo canibalista – que leva a que cada corrente política, ideológica ou cultural só fique satisfeita com a destruição completa dos adversários.

Cada um sonha com a hegemonia, não tolera a coexistência. Isto verifica-se também a nível individual, com este clima de agressão e hostilidade (políticos, dirigentes desportivos, comentadores) a atingir os limites do insuportável, como acontece em épocas de maior desnorreio como esta em que vivemos.

Quem está por cima faz os negócios que quer... A sociedade está abafada, esmagada.

Eu estou convencido que o nosso teto é tão baixo, tanto culturalmente como em ambição e capacidade de crescer e que, por essas razões, ficámos sempre sozinhos. E percebe-se porquê: 80% da nossa população vive entre Setúbal e Braga, numa faixa de 80 quilómetros, do mar para o interior. Desde que a palavra Portugal existe, há 900 anos, 80% da população anda a casar-se entre si numa faixa de 80 quilómetros.

Por isso é que nós somos um país unido, na religião, na fala, porque somos unos, vivemos e casamos uns com os outros há milhares de anos.

Há um facto que nem sempre se teve a coragem de olhar de frente: o país é pobre, em recursos e em nível de instrução.

O único grande ato de emancipação possível tem sido a emigração. Os próprios descobrimentos fazem parte desse fenómeno. Mas o efeito principal dessa constante histórica é muito perverso: os mais corajosos, os mais capazes, partem.

Há uns 600 ou 700 bolseiros desempregados. Desses, uns 400 já começaram a partir.

E quem fica cá? Os que têm medo, os mais passivos. E são esses que vão dominar a nível das instituições a investigação em Portugal.

Actor e encenador
Um dos Fundadores do Teatro Comuna
Lisboa
E-mail: cpaulo3@sapo.pt

Esta será talvez uma explicação possível para a incompetência das elites, e para a sua estratégia de se fecharem aos mais capazes e inovadores. A prova é o facto de vermos sempre os mesmos apelidos de família nas elites políticas, sociais e culturais, ao longo de gerações.

Também não podemos esquecer as clivagens de natureza religiosa. Portugal foi um país onde a maioria da população foi analfabeta até quase ao final do século XX.

Dos vários mitos fundadores da nossa nacionalidade, o único que talvez contenha uma chave de progresso é o mito do quinto império, que já não é o do império português, mas sim universal. É a necessidade de compreendermos que o futuro terá sempre de ser construído a partir da aceitação das nossas limitações. A ideia de que não somos piores nem melhores do que os outros. É a aceitação da imperfeição. A maravilhosa imperfeição de que falava Pessoa.

É a diferença entre a decadência e a emancipação.

Decadência é viver esses mitos como realidades estáticas e passadas.

Emancipação é a procura de novos fatores que nos mobilizem, fatores de desenvolvimento. E fazer uma aposta na educação. É a ideia de abertura ao outro.

Para que isso aconteça, o debate deve ser aberto para nós e para o mundo. Uma das características do Portugal de hoje deve ser também a valorização da ciência.

Devemos apostar no triângulo composto por educação, ciência e cultura.

E o novo mito será então o da racionalidade. A crença de que a razão nos poderá levar ao progresso, esse sim, será um mito útil para o futuro. Ter um país normal é o sonho de todos os portugueses. E aí, a dor deste país será atenuada pela esperança e finalmente por mostrar novos mundos ao mundo. Um país, tal como um ser humano, não pode viver com uma morte anunciada.

E despeço-me com um poema de grande dor de Manuel Alegre que nos poderá ajudar a refletir sobre a dor deste país e a necessidade urgente de a ultrapassar, confiando no outro.

Outubro 2015

CANTO PENINSULAR

Estar aqui dói-me. E eu estou aqui
há novecentos anos. Não cresci nem mudei.
Apodreci.
Doem-me as próprias raízes que criei.

Foi a guerra e a paz. E veio o sol. Veio e passou
a tempestade.
Muita coisa mudou. Só não mudou
este monstro que tem a minha idade.

E foi de novo a guerra e a paz. Muita coisa mudou
em novecentos anos.
Eu é que não mudei. Neste monstro que sou
só os olhos ainda são humanos.

Quantas vezes gritei e não me ouviram
quantas vezes morri e me deixaram
nos campos de batalha onde depois floriram
flores e pão que do meu sangue se criaram.

Andei de terra em terra
por esse mundo que de certo modo descobri.
E fui soldado contra a minha própria guerra
eu que fui pelo mundo e nunca saí daqui.

Mil sonhos eu sonhei. E foram mil enganos.
Tive o mundo nas mãos. E sempre passei fome.
Eis-me tal como sou há novecentos anos
eu que não sei escrever o meu próprio nome.

Falam de mim e dizem: é um herói.
(Não sei se por estar morto ou porque ainda não
morri)
Mas nunca ninguém disse a razão porque me dói
estar aqui.

Manuel Alegre

Acupunctura e Efeito Placebo

Antônio Paulo Martins da Encarnação

Resumo

A acupunctura é atualmente considerada uma técnica terapêutica complementar que exerce os seus efeitos terapêuticos através da estimulação dos aferentes sensitivos periféricos, modulando, dessa forma, a atividade do sistema nervoso periférico e central. A possibilidade dos efeitos terapêuticos se deverem exclusivamente a efeito placebo tem sido uma preocupação desde que a acupunctura passou a ter maior visibilidade no ocidente. O efeito placebo está relacionado com alterações funcionais em áreas específicas do cérebro e encontra-se presente em todas as modalidades terapêuticas. São revistos os mecanismos fisiológicos responsáveis pelo efeito placebo e as alterações que ocorrem durante a realização de acupunctura.

Palavras-chave: Acupunctura. Efeito placebo. RMf funcional.

Abstract

Acupuncture is considered a complementary therapeutic technique, the effects of which are achieved by stimulation of peripheral sensory afferent fibers, thus modulating the activity of the peripheral and central nervous system. The possibility that the therapeutic effects are solely related to unspecific or placebo effects has been a main concern since this technique became more popular in the western world. Placebo effects are related to activity in specific central nervous system areas, and can manifest in any therapeutic modalities. In this paper, some of the physiological mechanisms related to placebo effects are reviewed and a comparison is made to brain activity changes during acupuncture. (Dor. 2015;23(3):6-8)

Corresponding author: Antônio Paulo Martins da Encarnação, antonipauloencarnacao@yahoo.co.uk

Key words: Acupuncture. Placebo effect. fMRI.

Introdução

A acupunctura é uma técnica terapêutica que teve a sua origem na China e que tem vindo a ser alvo de maior interesse da comunidade científica ocidental desde os anos 70. Atualmente, não só no ocidente, a acupunctura é vista como uma modalidade terapêutica complementar que consiste na inserção de agulhas finas e sólidas nos tecidos corporais, com o objetivo de modular a atividade do sistema nervoso e central, e que se fundamenta no conhecimento de anatomia, fisiologia e patologia, e nos princípios da medicina baseada na evidência¹.

Os efeitos terapêuticos são obtidos pela estimulação do sistema nervoso, nomeadamente através da estimulação dos aferentes musculares, e os seus mecanismos de ação incluem reflexos neuronais antidrômicos (libertação na periferia de neuro-péptidos e outros mediadores pelos recetores sensitivos cutâneos e musculares);

neuro-modulação segmentar (a nível dos segmentos da medula espinhal onde fazem sinapse os aferentes cutâneos e musculares estimulados pelas agulhas); efeitos extrassegmentar (ativação das vias descendentes modulatórias a nível de tronco cerebral) e outros efeitos fisiológicos em diferentes áreas do sistema nervoso central, nomeadamente o córtex somato-sensorial, pré-frontal e em diferentes áreas do sistema límbico².

Apesar de atualmente os mecanismos fisiológicos que explicam os efeitos terapêuticos da acupunctura estarem já relativamente bem conhecidos, tem sido difícil comprovar o seu efeito terapêutico através da realização de estudos clínicos populacionais, estando esta dificuldade relacionada com a dificuldade (eventualmente impossibilidade) de serem realizados estudos controlados e com dupla ocultação, devido à inexistência de uma técnica que possa ser utilizada de forma eficaz como placebo nesses estudos³.

Apesar das dificuldades em comprovar que a acupunctura tem um efeito terapêutico para além dos efeitos inespecíficos (efeitos placebo ou efeitos relacionados com o contexto) desta técnica, recentemente um artigo de revisão em que foram recolhidos dados não tratados de vários ensaios

Fisiatra

Competência em acupunctura médica

E-mail: antonipauloencarnacao@yahoo.co.uk

clínicos comprovou que «a acupunctura é eficaz no tratamento da dor crónica e é assim uma opção terapêutica defensável. Existem diferenças significativas entre a acupunctura e a acupunctura *sham* (uma das técnicas utilizadas como uma tentativa de ter um placebo)³, mas estas diferenças são relativamente modestas, sugerindo que outros fatores que não os efeitos específicos da acupunctura contribuem para o efeito terapêutico»⁴.

É uma questão importante para um clínico saber se uma técnica terapêutica tem sucesso, não apenas devido a efeitos inespecíficos ou relacionados com o contexto, mas se existe evidência de que a técnica tem efeitos específicos. Será eticamente defensável e desejável a utilização de uma técnica terapêutica cujo efeito seja totalmente devida a efeitos inespecíficos (efeito placebo)⁵?

Os efeitos inespecíficos de uma técnica terapêutica (o efeito placebo) dependem de vários fatores, sendo a expectativa, condicionamento e aprendizagem^{5,6}, e a interação com o terapeuta⁷, fatores fundamentais na magnitude destes efeitos.

A importância da expectativa no efeito terapêutico de qualquer técnica fica bem patente no estudo de Bingel, et al.⁸, no qual foi verificado que o efeito analgésico de um opiáceo (remifentanil) pode variar significativamente quando existe ou é inexistente a expectativa de analgesia.

Neste estudo, foi avaliado o efeito da expectativa de analgesia no efeito analgésico do opiáceo remifentanil. Doentes que tinham sido previamente submetidos a um procedimento doloroso (aplicação de um estímulo térmico nódico numa das mãos) tinham reportado diminuição da dor quando foi injetado, com o seu conhecimento, o remifentanil. No dia seguinte, foi aplicado o mesmo estímulo térmico nódico, e o analgésico foi infundido, mas apenas foi comunicado que o analgésico estava a ser infundido alguns minutos após ter sido iniciada a infusão. Os valores de intensidade de dor foram registados através de uma escala numérica de dor, tendo sido obtidos valores na fase inicial (apenas estímulo nódico), após o início da infusão de remifentanil e após ter sido comunicado aos sujeitos que o analgésico estava a ser infundido. Verificou-se que a maior redução na intensidade reportada da dor aconteceu apenas após a comunicação de que a infusão tinha começado. No mesmo estudo, continuaram a infusão mas avisaram os sujeitos que a mesma iria cessar; os valores de dor reportada pelos sujeitos foi novamente registada, tendo sido obtidos valores quase iguais aos obtidos antes do início da infusão do remifentanil.

Neste mesmo estudo foram registados, através de imagiologia com ressonância magnética funcional, os padrões de atividade cerebral durante as várias fases do protocolo de estudo. Na fase inicial, em que o estímulo nódico estava a ser aplicado sem infusão de analgésico, verificou-se um aumento da atividade nas áreas

cerebrais relacionadas com o processamento da dor: córtex somato-sensorial primário e secundário, ínsula e córtex cingulado medial, e em regiões sub-corticais como o tálamo, gânglios da base, tronco cerebral e cerebello.

Após o início da infusão de remifentanil, sem conhecimento dos sujeitos, verificou-se uma diminuição significativa da atividade em todas estas regiões, e especialmente no córtex somato-sensorial primário, no córtex cingulado anterior, na ínsula e no estriado. Quando foi comunicado aos sujeitos que tinha começado a infusão do analgésico, verificou-se um aumento da atividade no córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC), no córtex cingulado anterior e no estriado (incluindo o núcleo caudado e o putamen), e no opérculo frontal. Durante a expectativa negativa (após terem dito aos sujeitos que o analgésico iria deixar de ser infundido), houve um aumento da atividade no córtex somato-sensorial, no córtex cingulado medial, na ínsula e no tálamo. Adicionalmente, foram observados aumentos na atividade cerebral, no hipocampo peri-amigdalino, no córtex frontal medial e no cerebello.

O efeito placebo ou inespecífico de um procedimento analgésico está positivamente relacionado com um aumento da atividade em áreas específicas do cérebro, no córtex pré-frontal dorso-lateral do hemisfério direito e no córtex cingulado anterior pré-geniculado⁹. Esta última área encontra-se fortemente relacionada com os componentes afetivos da dor e controlo vegetativo do organismo.

A importância da atividade do córtex pré-frontal dorso-lateral na analgesia relacionada com a expectativa foi confirmada num elegante estudo de Krummenacher, et al.¹⁰. Neste estudo, a função do DLPFC foi interrompida de forma passageira através da aplicação de estimulação magnética trans-craneana e a analgesia relacionada com a expectativa de analgesia foi totalmente abolida.

Será que o efeito analgésico da acupunctura, uma das principais indicações para esta técnica terapêutica, é apenas dependente de efeitos inespecíficos e relacionada com atividade cerebral nas áreas que se sabe estarem relacionadas com a expectativa de analgesia?

O estudo de Kong, et al.¹¹ demonstrou que o padrão de atividade cerebral observado durante a realização de uma sessão de eletroacupunctura, em sujeitos submetidos a um procedimento nódico (estimulação térmica), difere conforme os doentes tenham ou não expectativa de analgesia, ainda que a intensidade da dor reportada seja semelhante em ambas as situações. Neste estudo, em que os doentes nunca tinha antes experienciado acupunctura, foi também utilizado como grupo-controlo a colocação de um dispositivo não penetrante («agulha-placebo») ¹². Neste estudo, apesar de em ambos os procedimentos (eletroacupunctura e grupo controlo) a redução da EVA ter sido sobreponível, os efeitos no

padrão de atividade cerebral das áreas relacionadas com o efeito analgésico de cada um dos procedimentos foram distintos.

Durante o procedimento de eletroacupuntura, houve uma maior diminuição da atividade na ínsula esquerda, putamen, claustro, giros temporal superior e giro frontal inferior esquerdo, relativamente ao procedimento controlo. A diminuição de sinal foi ainda mais intensa nessas áreas, na situação de expectativa de analgesia. Na situação de expectativa de analgesia, foi ainda verificada uma diminuição significativa da atividade nos giros mediais frontais (bilateral), no lóbulo parietal inferior, no córtex cingulado anterior dorsal e rostral, e nos giros frontais inferior, médio e superior direitos.

No grupo controlo, a diminuição da atividade foi maior na situação de expectativa de analgesia no opérculo esquerdo, e a diminuição da atividade foi maior na situação em que não havia expectativa de analgesia na ínsula direita, nos giros frontais inferior, médio e superior.

Este estudo demonstrou que o padrão de atividade cerebral elicitado pela eletroacupuntura é distinto do padrão de atividade cerebral elicitado pela estimulação superficial com um dispositivo não-penetrante. Mostrou também que a expectativa potencia os efeitos neuro-fisiológicos da eletroacupuntura mas que esse efeito, durante a punctura intramuscular e eletroacupuntura, utiliza vias neurológicas diferentes das que estão envolvidas na analgesia relacionada com a expectativa durante a estimulação superficial. Não foi neste trabalho mencionada uma alteração na atividade do DLPFC.

Conclusão

É importante no tratamento da dor reconhecer a importância dos mecanismos responsáveis pela analgesia relacionada com a expectativa e outros fatores relacionados com o contexto, efeitos que são transversais a qualquer técnica terapêutica. Estes efeitos têm um contributo importante no resultado final de qualquer procedimento terapêutico, incluindo a acupuntura.

A acupuntura exerce o seu efeito terapêutico através de efeitos específicos e efeitos inespecíficos, relacionados com o contexto. A contribuição dos efeitos específicos e não específicos para o resultado terapêutico poderá variar em diferentes situações clínicas em que a modulação do componente afetivo e emocional da dor

possa ser mais importante que a modulação da nociceção periférica.

É importante reconhecer que, no tratamento de um doente com dor crónica, em qualquer intervenção terapêutica, o resultado dependerá tanto dos efeitos específicos dessa terapêutica, como dos efeitos inespecíficos ou relacionados com o contexto («placebo»). O estabelecimento de uma relação empática e de confiança mútua com o doente, tornando-o um parceiro no processo terapêutico é fundamental e, não o fazer, resultará, a maior parte das vezes, na falência da intervenção. Essa mesma constatação é encontrada numa passagem do livro mais antigo de medicina chinesa, o Huang Di Nei Jing Su Wen (Classico de medicina do Imperador Amarelo), escrito no 1.º século da era comum: «Se um paciente não consente no tratamento e se compromete com o seu resultado, o médico não deve proceder ao tratamento, pois não terá sucesso»¹¹.

Agradecimentos

Professor Doutor Armando Almeida, pela leitura do manuscrito inicial e sugestões de edição.

Bibliografia

- White A, and Editorial Board of Acupuncture in Medicine. Western medical acupuncture: a definition. *Acupunct Med.* 2009;27(1):33-5.
- White A, Cummings M, Filshie J. An introduction to western medical acupuncture. Churchill Livingstone. 2008 Nov, Chapters 3-6.
- Enck P, Klosterhalfen S, Zipfel S. Acupuncture, psyche and the placebo response. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.* 2010; 157(1-2):68-73.
- Andrew J, Vickers, et al. Acupuncture for chronic pain - individual patient data meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2012;172(19):1444-53.
- Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet.* 2010;375(9715): 686-95.
- Colloca L, Benedetti F. Placebo analgesia induced by observational learning. *Pain.* 2009;144(1-2):28-34.
- Fuentes J, Armijo-Olivo S, Funabashi M, et al. Enhanced therapeutic alliance modulates pain intensity and muscle pain sensitivity in patients with chronic low back pain: An experimental controlled study. *Phys Ther.* 2014;94(4):477-89.
- Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, et al. The effect of treatment expectation on drug efficacy: Imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Transl Med.* 2011;3(70):70ra14. doi: 10.1126/scitranslmed.3001244.
- Lui F, Colloca L, Duzzi D, Anchisi D, Benedetti F, Porro CA. Neural bases of conditioned placebo analgesia. *Pain.* 2010;151(3):816-24.
- Krummenacher P, Candia V, Folkers G, Schedlowski M, Schön-bächler G. Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain.* 2010;148(3):368-74.
- Kong J, Kaptchuk TJ, Polich G, et al. Expectancy and treatment interactions: a dissociation between acupuncture analgesia and expectancy evoked placebo analgesia. *Neuroimage.* 2009;45(3):940-9.
- Streitberger K, Kleinhenz J. Introducing a placebo needle into acupuncture research. *Lancet.* 1998;364-5.

Potencial Terapêutico dos Canabinóides

Gisela Costa¹ e Manuel P. Silva²

Resumo

A descoberta de recetores canabinóides é recente (finais do século XX) e, tal como ocorrera com os opióides, veio alertar para a existência de canabinóides endógenos, com uma função fisiológica específica. Concomitantemente, levanta a questão da óbvia legitimidade e bondade da sua utilização: não como uso de diversão ou de alienação, mas segundo as doses, finalidades e funções destas substâncias no organismo humano. Neste artigo, apresentamos um breve resumo da história e características farmacológicas dos canabinóides, bem como dos ensaios clínicos já realizados para testar a eficácia e segurança destas substâncias.

Palavras-chave: Cannabis. Canabinóides. THC (Δ_9 -tetrahydrocannabinol). Recetores CB1. Ensaio Clínicos. Efeitos adversos.

Abstract

The discovery of cannabinoid receptors is recent (late 20th century) and, as occurred with opioids, has drawn attention to the existence of endogenous cannabinoids, with a specific physiological function. Concurrently, this raises the question of obvious legitimacy and benefit of its use: not use for fun or recreation, but according to the doses, purposes, and functions of these substances in the human organism.

This article presents a brief overview of the history and pharmacological characteristics of cannabinoids as well as clinical trials already conducted to test the efficacy and safety of these substances. (Dor. 2015;23(3):9-13)

Corresponding author: Manuel P. Silva, manuepedropain@gmail.com

Key words: Cannabis. Cannabinoids. THC. Δ_9 -tetrahydrocannabinol. CB1 receptor. Clinical trial. Adverse effect.

A utilização de fármacos com efeitos adversos graves (incluindo os de natureza social) não pode ser indiferente a considerações de ordem política, ideológica e securitária; mas deve também estar solidamente fundamentada em bases científicas. A descoberta de recetores canabinóides é recente (finais do século XX) e, tal como ocorrera com os opióides, veio alertar para a existência de canabinóides endógenos com uma função fisiológica específica. Concomitantemente, levanta a questão da óbvia legitimidade e bondade da sua utilização: não como uso de diversão ou de alienação, mas segundo as doses, finalidades e funções destas substâncias no organismo humano; será sempre requerido o cumprimento das regras da boa arte médica e das normas de segurança

e eficácia confirmadas pelos estudos exigidos pelas autoridades reguladoras da comercialização de fármacos.

Consideramos importante centrar neste contexto o debate sobre o uso médico dos canabinóides, e não em considerações de índole ideológica, por mais atrativas que estas se apresentem. Opinamos que tão nefasta seria uma visão proibicionista como uma moda libertária - ambas acabariam por constituir uma desconsideração pela verdade biológica e pelo rigor da ciência farmacológica e da arte médica.

Características farmacológicas da Cannabis e dos canabinóides

A *Cannabis*, originária da Ásia Central, é dos fármacos psicotrópicos mais antigos conhecidos da humanidade. A inclusão da *Cannabis* nos textos de medicina e farmácia remonta a 3000 anos AC, com a primeira referência na farmacopeia do imperador chinês Shen Nung¹. Existem evidências de que a *Cannabis* era uma planta conhecida há mais de quatro mil anos na Ásia, sendo utilizada como recurso terapêutico pelos curandeiros ancestrais².

¹Farmacêutica, Serviços Farmacêuticos
²Anestesista, Assistente hospitalar
Unidade de Dor

Existem várias espécies de *Cannabis*, sendo as mais relevantes a *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis*. Na planta da *Cannabis* encontram-se mais de 400 produtos químicos conhecidos, estando cerca de 60 agrupados no grupo dos canabinóides. Canabinóide é a designação genérica que inclui substâncias, naturais ou artificiais, que ativam os recetores canabinóides (CB1 e CB2). Atualmente, e devido à enorme diversidade de substâncias que atuam nestes recetores, ampliou-se a classificação para canabinóides endógenos (endocanabinóides) e canabinóides exógenos. Estes incluem os fitocanabinóides (origem vegetal) e os canabinóides sintéticos.

O principal canabinóide natural com ação psicoativa é o Δ_9 -tetrahydrocannabinol (THC). Existem outros canabinóides presentes, mas em menor quantidade e sem efeito psicotrópico significativo comparativamente com o THC, como por exemplo Δ_8 -tetrahydrocannabinol, canabinol (CBN), canabidiol (CBD), canabicitol (CBL) e canabigerol (CBG). O Δ_9 -tetrahydrocannabinol e o Δ_8 -tetrahydrocannabinol mimetizam a ação da anandamida, um neurotransmissor produzido naturalmente no organismo.

Os endocanabinóides encontram-se a nível do sistema nervoso e imunológico dos animais e seres humanos. Foram identificados como endocanabinóides endógenos a anandamida, 2-araquidonilglicerol, 2-araquidonilglicerol éter e N-araquidonildopamina, produzidos no tecido humano à semelhança de outros neurotransmissores endógenos.

Os canabinóides sintéticos englobam uma variedade de classes químicas distintas: canabinóides clássicos (estruturalmente relacionados com THC), canabinóides não-clássicos (quinolinas, arilsulfonamidas) e os eicosanóides (relacionados com os endocanabinóides). Os canabinóides sintéticos são produtos semelhantes ao THC e CBD produzidos a nível laboratorial, nomeadamente o dronabinol, a nabilona e o rimnabant.

Os endocanabinóides e os fitocanabinóides atuam nos recetores CB1 existentes em estruturas neurológicas centrais (tálamo, amígdala, substância cinzenta periaqueductal, bulbo rostral ventromedial, medula) e também nos gânglios das raízes dorsais. No entanto, os recetores CB1 estão também presentes a nível do fígado, pâncreas, pele, coração, pulmão, vasos sanguíneos, trato urogenital e gastrointestinal; os recetores CB2 localizam-se essencialmente a nível periférico; expressam-se em células inflamatórias periféricas (macrófagos, mastócitos, monócitos e linfócitos, por ex.), podendo também ser induzidos nas células da microglia (mas não em neurónios do SNC) em determinadas situações patológicas¹.

A ativação dos recetores CB1 conduz à inibição da libertação de alguns neurotransmissores nomeadamente, acetilcolina, dopamina, GABA,

histamina, serotonina, glutamato, aspartato e noradrenalina, para além da diminuição da excitação neuronal. Apenas a ativação dos recetores CB1 conduz ao aparecimento dos efeitos psicotrópicos conhecidos.

Os canabinóides podem ser consumidos de três formas diferentes: marijuana ou «erva» (preparada a partir de folhas secas, flores e caules de plantas); haxixe (preparado a partir da resina prensada da planta fêmea, que é transformada numa barra de cor castanha, sendo o conteúdo em THC (20%) superior ao da marijuana (5-10%) e óleo de *Cannabis* (preparado a partir da mistura de resina com um dissolvente, acetona ou álcool que, ao evaporar-se, permite obter uma mistura viscosa sendo a quantidade de THC muito elevada (85%). A administração da *Cannabis*, por via oral ou inalatória, condiciona a quantidade de THC absorvida e a velocidade de absorção. Por via inalatória (cigarros, vaporizadores, cachimbo de água), a absorção é rápida (pico de ação 3-5 min) e a quantidade absorvida depende da forma como se fuma. A biodisponibilidade varia entre 18-50%, consoante a profundidade das inspirações e a retenção do fumo a nível pulmonar, atingindo-se o efeito máximo entre 30-60 min. Por via oral, a absorção do THC é lenta, irregular e variável entre os indivíduos, o pico de ação é lento (30-60 min), sendo o efeito progressivo e menos duradouro. A biodisponibilidade varia apenas entre 6-20% devido à destruição parcial pelo suco gástrico e à metabolização hepática. A concentração plasmática de THC, após administração oral, é modificada por uma refeição rica em lípidos, aumentando a absorção até 90-95%¹.

A concentração plasmática de THC aumenta rapidamente após administração por via inalatória, desaparecendo rapidamente do plasma após 3-4 h. Quando atinge a circulação sanguínea, o THC distribui-se rapidamente pelos tecidos mais irrigados, acumulando-se posteriormente no tecido adiposo. Atravessa rapidamente a barreira hemato-encefálica, concentrando-se no sistema límbico e a nível central. A sua concentração no cérebro é 3-6 vezes superior à do sangue.

Os canabinóides são metabolizados a nível hepático, pelo citocromo P450 (CYP2C), e em menor grau pelo intestino e pulmão. O tempo de semivida de eliminação do THC é menor nos consumidores crónicos comparado com os consumidores ocasionais (28 h versus 56 h)³. Os metabolitos ativos e inativos são eliminados pela urina e fezes. Os canabinóides atravessam a placenta e são excretados no leite materno.

Os efeitos imediatos do consumo incluem o aumento da frequência cardíaca, o aumento da pressão arterial sistólica em decúbito e a sua diminuição em ortostatismo; a congestão dos vasos conjuntivais; a dilatação dos brônquios; a diminuição da pressão intraocular; fotofobia; tosse; náuseas e diminuição da coordenação. No que diz respeito aos efeitos psíquicos, temos a euforia,

Quadro 1. Utilização Terapêutica de Canabinóides sintéticos em Portugal		
Nome comercial	DCI	Uso terapêutico
Marinol®*	Dronabinol	Estimulante apetite/antiemético (oncologia/HIV)
Cesamet®†	Nabilona	Estimulante apetite/antiemético (oncologia/HIV)
Sativex®‡	THC + Canabidiol	Tratamento da rigidez muscular na esclerose múltipla
Acomplia®§	Rimonabant	Redução apetite/tratamento obesidade

*Revogado em 2005.
†Não comercializado em Portugal.
‡Autorizado em 2012 (não está comercializado).
§Revogado em 2009.
Fonte – Infarmed

sonolência; ideias paranóides; maior sensibilidade aos estímulos externos; instabilidade no andar e alteração da memória imediata. O consumo crónico pode levar à destruição de alguns recetores a nível dos neurónios, que resultam num défice de atenção, perda de memória e capacidade de aprendizagem debilitada.

As propriedades medicinais da *Cannabis* resultam principalmente do seu teor em THC. Os principais efeitos com interesse clínico resultam da atividade nos recetores CB1 e consistem na ação analgésica; diminuição da pressão intraocular; estimulação do apetite; atividade ansiolítica e antiemética. O seu uso clínico foi impedido devido aos efeitos psicotrópicos, o potencial de dependência/adição/abuso e aos efeitos adversos. A utilização da *Cannabis* para fins medicinais tem como principal desafio encontrar uma forma de balancear os usos terapêuticos benéficos com os efeitos adversos.

O quadro da utilização terapêutica de canabinóides sintéticos em Portugal, segundo dados do Infarmed, encontra-se resumido na quadro 1.

Uso médico de *Cannabis*

Em 2006, com o fim de avaliar o potencial terapêutico dos canabinóides, Amar BA publicou uma meta-análise¹ na qual identificou 72 ensaios clínicos para avaliação dos efeitos terapêuticos destas substâncias. A meta-análise, após validação da qualidade dos ensaios, identificou 10 patologias nas quais se ensaiou o benefício terapêutico dos canabinóides.

Efeito antiemético

A eficácia da nabilona e do dronabinol, em contexto de emese relacionada com a quimioterapia no doente oncológico, foi amplamente comprovada em ensaios clínicos (mais de 19). Por esta razão, está autorizada a prescrição de dronabinol nos EUA desde 1985 e no Canadá desde 1995, neste país também a nabilona foi autorizada em 1982.

No entanto, a eficácia antiemética destes dois canabinóides foi significativamente prejudicada pela alta incidência de efeitos adversos, algu-

mas vezes graves. Por outro lado, o interesse dos canabinóides como antieméticos declinou consideravelmente com o advento dos antagonistas dos recetores 5-HT₃ (dolasetron, granisetron, ondansetron, etc.)⁴⁻⁷ Estes fármacos são mais potentes, não apresentam efeitos psicotrópicos significativos e podem ser administrados por via endovenosa.

Estimulantes do apetite

Os canabinóides utilizados como estimulantes do apetite foram avaliados em cinco estudos, em doença oncológica e em SIDA. O principal destes estudos comparou 469 doentes oncológicos⁸ com perda de peso grave e comparou os efeitos de THC oral (dronabinol) com o megestrol – nas doses utilizadas, o megestrol estimulou o apetite em 75% dos doentes e conseguiu o aumento de peso em 11%; o grupo tratado com dronabinol apresentou resultados inferiores e estatisticamente significativos: 49 e 3%, respetivamente. Mais ainda, a terapêutica combinada (megestrol associada a dronabinol) não apresentou benefício adicional quando comparada com o megestrol isoladamente.

Um ensaio com marijuana (THC inalados) e com dronabinol (THC oral) versus placebo⁹ revelou resultados positivos em doentes infetados com HIV. Na sequência deste estudo, foi autorizado o uso destas substâncias, pela autoridade reguladora do Canadá, como estimulante do apetite em anorexia e perda de peso relacionadas com HIV.

Analgesia

Na meta-análise de 2006, citam-se dois estudos controlados com um total de 46 doentes oncológicos, em que ficou demonstrada a eficácia analgésica com THC oral nas doses de 10, 15 e 20 mg. No entanto, a sonolência e alterações cognitivas foram frequentes. A terapêutica com 5 mg de THC oral não demonstrou eficácia analgésica^{10,11}.

Lynch e Campbell publicaram em 2011 uma revisão sistemática de ensaios randomizados¹² em dor crónica não oncológica. Todos os ensaios

foram publicados a partir de 2003, envolvendo um total de 766 doentes. Foram identificados dezoito ensaios que, no seu conjunto, demonstraram um efeito analgésico modesto em dor crónica não oncológica, 15 deles em dor neuropática e cinco incluindo outros tipos de dor (um em fibromialgia, um em artrite reumatóide, outro como adjuvante de opióides em doentes com dor crónica mista e outros dois em dor crónica mista).

Vários destes ensaios reportaram melhorias significativas na qualidade do sono, efeito este especialmente importante no tratamento da dor crónica. O efeito terapêutico teve uma duração média de 2,8 semanas.

Os efeitos adversos relatados foram, em geral, bem tolerados, de intensidade ligeira a moderada e consistiram essencialmente em sedação, tonturas, xerostomia, náuseas e perturbações da concentração.

As principais limitações nestes ensaios foram o reduzido tamanho das amostras e duração dos mesmos, inviabilizando conclusões sobre eficácia e segurança, incluindo o potencial de abuso.

Em conclusão, esta revisão sistemática de 18 ensaios aleatórios e controlados, recentes e de boa qualidade, demonstrou que os canabinóides são uma opção terapêutica para dor crónica (sobretudo neuropática) de eficácia analgésica modesta e aparentemente segura, tendo em conta as limitações referidas.

Esclerose múltipla

A esclerose múltipla é uma doença neurodegenerativa acompanhada de espasticidade, câibras dolorosas, dor crónica nas extremidades, parestesias de mãos e pés, bem como ataxia, tremores e disfunção vesical e intestinal.

Na meta-análise de 2006 foram avaliados 13 ensaios sobre os efeitos dos canabinóides nesta patologia. As preparações estudadas foram marijuana e haxixe fumados e THC oral e sublingual (dronabinol e sativex®).

Os resultados destes ensaios são mistos, apenas nalguns casos os doentes referiram melhorias na espasticidade e espasmos musculares, na dor, na qualidade do sono, nos tremores e no estado geral.

A conclusão mais confiável sobre a eficácia e inocuidade dos canabinóides nesta patologia provem de dois estudos realizados na Grã-Bretanha^{13,14} e que recrutaram grandes amostras populacionais. Globalmente, demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa da espasticidade, da qualidade de sono, da mobilidade e da disfunção vesical. Os efeitos adversos foram geralmente ligeiros e bem tolerados.

Lesão medular

Os doentes apresentam, com frequência, sintomas semelhantes aos da esclerose múltipla: espasticidade, câibras dolorosas e incontinência urinária.

Os dados disponíveis sobre os efeitos terapêuticos dos canabinóides nesta patologia são limitados pela muito pequena dimensão das amostras estudadas – apenas três estudos, com 10 doentes no total¹⁵⁻¹⁷. No entanto, parece existir uma melhoria na espasticidade, espasmos musculares, dor e qualidade do sono.

Síndrome de Gilles de la Tourette

Disfunção neuro-comportamental caracterizada por tiques motores e verbais associados a diversas alterações comportamentais e cognitivas.

Apenas dois estudos^{18,19} (com um total de 29 doentes avaliados) apontaram para uma redução dos tiques e ausência de efeitos adversos major.

Epilepsia

Em estudos em modelo animal, o canabidiol apresentou uma ação anticonvulsivante potente e neurotoxicidade mínima.

Para além de casos clínicos avulsos, apenas um estudo controlado testou a eficácia desta terapêutica com 15 doentes inadequadamente controlados com anticonvulsivantes clássicos²⁰. Os resultados foram positivos com canabidiol oral (220-300 mg/dia durante 8-18 semanas) mas nenhum outro estudo confirmou esta indicação terapêutica.

Glaucoma

Vários relatórios episódicos apontavam para a potente redução de pressão intraocular causada pela *Cannabis*. No entanto apenas dois ensaios controlados aparecem na literatura^{21,22}. Um deles com THC inalados (marijuana fumada) e outro com aplicação em colírio de THC. Ambos os ensaios confirmaram a redução significativa da pressão intraocular. O seu uso terapêutico ficou, no entanto, limitado pelo curto tempo de ação e por efeitos adversos significativos, especialmente importantes na população idosa.

Doença de Parkinson

Dois ensaios controlados avaliaram a ação dos canabinóides como anti-Parkinsonianos e também o seu efeito na discinesia induzida pela levodopa^{23,24}. Nenhum dos ensaios (com THC oral) confirmou a eficácia desta indicação terapêutica.

Distonia

Num estudo randomizado e controlado, foram recrutados 15 doentes sofrendo de distonia primária, generalizada ou segmentar²⁵. A terapêutica com nabilona oral não demonstrou redução significativa dos movimentos distónicos.

Conclusão

No âmbito da medicina da dor, é já conhecido o papel fundamental dos canabinóides na fisiologia

da nocicepção, tanto na neurotransmissão pré-sináptica (receptores CB1); no tônus fisiológico antinociceptivo (essencialmente através dos endocanabinóides); nos mecanismos relacionados com a ativação da microglia (receptores CB2) e no sinergismo com a terapêutica opióide e com as endorfinas. No entanto, ainda são necessários progressos na investigação dos canabinóides até se chegarem a indicações terapêuticas seguras, segundo os padrões atuais da farmacoterapia.

Tendo em conta a provável correlação entre os receptores CB1 centrais e os efeitos adversos mais graves, a estratégia atual da investigação de novos fármacos canabinóides²⁶ inclui agonistas dos receptores CB2, inibidores das enzimas que degradam os endocanabinóides, análogos dos endocanabinóides e fármacos dirigidos aos receptores CB1 periféricos (para a dor neuropática periférica).

Ainda não há evidência suficiente para recomendar os canabinóides como primeira linha de tratamento de nenhuma patologia. No entanto, há já conhecimentos suficientes e ensaios clínicos para se poder afirmar que têm o seu lugar na fisiologia humana e poderão vir a tê-lo como terapêutica médica.

Numa revisão sistemática que acaba de ser publicada na revista *Jama*²⁷, Whithing e Col concluem de forma semelhante quanto às indicações e evidência de eficácia terapêutica (entre baixa e média evidência). Mas chamam a atenção para a necessidade da realização de ensaios aleatorizados e controlados que utilizem metodologias mais exigentes, incluindo resultados relevantes no que respeita às especificidades de cada indicação, à qualidade de vida e aos efeitos adversos.

Para cada patologia está ainda por determinar o tipo de canabinóide e a via de administração mais adequados para maximizar os efeitos pretendidos e minimizar a incidência de efeitos adversos.

A evidência mais consistente do seu benefício é no tratamento da dor central neuropática e na dor associada à esclerose múltipla, não tendo praticamente efeito na dor aguda.

Bibliografia

1. Amar BA. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *Journal of Ethnopharmacology*. 2006;105:1-25.
2. Pamplona F. Quais são e para que servem os medicamentos à base de Cannabis? *Rev Biologia*. 2014;13(1):28-35.
3. Fundació Institut Català de Farmacologia, *Uso terapeutico del Cannabis: Farmacologia basica*. 2007.
4. Iversen L. Medical uses of marijuana. Fact or fantasy? In L. Iversen, & L. Iversen (Ed.), *The Science of Marijuana*. Oxford: Oxford University Press. 2000;121-75.
5. Robson P. Therapeutic aspects of Cannabis and cannabinoids. *British Journal of Psychiatry*. 2001;178:107-15.
6. Soderpalm A, Schuster A, Wit H. Antiemetic efficacy of smoked marijuana. Subjective and behavioral effects on nausea induced by syrup of ipecac. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 2001; 69:343-50.
7. Jordan K, Kasper C, Schmol H. J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and new standards in the antiemetic prophylaxis and treatment. *European Journal of Cancer*. 2005;41:199-205.
8. Jatoi A, Windschitl H, Loprinzi C, Sloan J, Dakhil S, Mailliard Christensen B. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North central cancer treatment group study. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20:567-73.
9. Abrams D, Hilton J, Leiser R, Shade S, Elbeik T, Aweeka Schambelan M. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Annals of Internal Medicine*. 2003;139:258-66.
10. Noyes Jr R, Brunk S, Avery D, Canter A. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1975a;18:84-9.
11. Noyes Jr R, Brunk S, Avery D, Canter A. Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1975b;15: 139-43.
12. Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain: a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacology*. 2011;72(5):735-44.
13. Zajicek J, Fox P, Sanders H, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicenter randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2003;362:1517-26.
14. Wade D, Makela P, Robson P, Houre H, Bateman C. Do Cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Multiple Sclerosis*. 2004; 10:434-41.
15. Hanigan W, Destree R, Truong X. The effect of 9-THC on human spasticity. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1986;39:198.
16. Maurer M, Henn V, Dittrich A, Hofmann A. Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 1990;240:1-4.
17. Wade D, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant Cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clinical Rehabilitation*. 2003;17:21-9.
18. Muller-Vahl K, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Emrich H, Schneider U. Treatment of Tourette syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (9-THC): no influence on neuropsychological performance. *Neuropharmacology*. 2003b;28:384-8.
19. Muller-Vahl K, Schneider U, Prevedel H, et al. 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2003a;64:459-65.
20. Cunha J, Carlini E, Pereira A, et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*. 1980;21:175-85.
21. Merritt J, Crawford W, Alexander P, Anduze A, Gelbart, S. Effect of marijuana on intraocular and blood pressure in glaucoma. *Ophthalmology*. 1980;87:222-8.
22. Merritt J, Olsen J, Armstrong J, McKinnon S. Topical 9-tetrahydrocannabinol in hypertensive glaucomas. *Journal of Pharmacy*. 1981; 33:40-1.
23. Sieradzan K, Fox S, Hill M, Dick J, Crossman A, Brotchie, J. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurology*. 2001;57:2108-11.
24. Carroll C, Bain P, Teare B, et al. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease. A randomized double-blind crossover study. *Neurology*. 2004;63:1245-50.
25. Fox S, Kellett M, Moore A, Crossman A, Brotchie J. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to assess the potential of cannabinoid receptor stimulation in the treatment of dystonia. *Movement Disorder*. 2002;17:145-9.
26. Rice AS. Cannabinoids for neuropathic pain? - where next? IASP - SIG on Neuropathic Pain - Topical Review. 2008; February.
27. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use: a Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015;24: 2456-73.

A Terapêutica Farmacológica da Dor Neuropática: Linhas Orientadoras Recomendadas

Daniela Rodrigues Amorim

Resumo

Objetivos: Comparar as linhas terapêuticas propostas por *guidelines* atuais, em pacientes que manifestam dor neuropática definida.

Métodos: Procedeu-se à recolha de literatura na base de dados *Medline* e *Cochrane*. Foram analisadas e comparadas *guidelines*, publicadas por varias organizações mundiais, e implementadas em doentes com diversas condições de dor neuropática clinicamente reconhecida. Consideram-se opções terapêuticas orais e tópicas, disponíveis atualmente no mercado nacional.

Resultados: O tratamento subdivide-se segundo a condição de dor neuropática manifestada. De forma generalista, o tratamento da dor neuropática é fundamentado por 3 linhas terapêuticas. A primeira linha inclui fármacos antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina, ligandos $\alpha_2\text{-}\delta$ dos canais de cálcio. A segunda linha terapêutica é constituída por tramadol, lidocaína tópica e capsaicina tópica e, como terceira linha terapêutica, sugerem-se outros antidepressivos e anticonvulsivantes, opióides fortes, antagonistas NMDA e agonistas específicos do recetor GABA_B. A combinação de fármacos também é aconselhada.

Palavras-chave: Dor neuropática. Tratamento farmacológico. *Guidelines* de dor neuropática. Antidepressivos. Anticonvulsivantes. Opióides. Síndromes de dor neuropática.

Abstract

Background and objectives: To compare the therapeutic lines proposed by clinically established guidelines in adult patients who manifest defined neuropathic pain.

Methods: We collected literature from *Medline* and *Cochrane* databases. The guidelines analyzed and compared were proposed by several global organizations and implemented clinically in patients with different neuropathic pain conditions. Recommendations are based on oral and topical drugs available in the market in Portugal.

Recommendations: The treatment is subdivided according to the condition of neuropathic pain manifested. In general, the treatment of neuropathic pain is substantiated by three therapeutic lines. The first line includes tricyclic antidepressants, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, calcium channels $\alpha_2\text{-}\delta$ ligands. The second-line therapy consists of drugs like tramadol, topical lidocaine, and topical capsaicin, and as third therapeutic lines we suggest other antidepressants and anticonvulsants, strong opioids, N-Methyl-D-aspartate receptor antagonists and gamma-aminobutyric acid B receptor agonists. The drug combination is also advised.

Conclusions: The first step is based on a confirmatory diagnosis of the neuropathological process. Once the variant of neuropathic pain is identified and characterized, it is necessary to evaluate the comorbidities and establish an individualized profile, allowing implementing a targeted treatment. (Dor. 2015;23(3):14-20)

Corresponding author: Daniela Rodrigues Amorim, daniela.amorim@sapo.pt

Key words: Neuropathic pain. Pharmacological treatment. Neuropathic pain guidelines. Antidepressants. Anticonvulsants. Opioids. Neuropathic pain syndromes.

Resumo

A dor neuropática define-se como a dor causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial²⁻⁴. Devido à sua múltipla etiologia, exprime-se como um síndrome doloroso caracterizado por um formato único que o diferencia totalmente da dor nociceptiva e psicossomática. A lesão nervosa pode ser parcial ou total, afetando o sistema nervoso periférico e/ou central³. As causas comuns que provocam danos neuronais e subsequentemente a dor são variáveis. Doenças metabólicas, trauma, compressão de nervos, infeção, isquemia, cirurgia, inflamação, doenças degenerativas, fármacos entre outros, são situações que prevalecem no diagnóstico de dor neuropática^{5,22}. A gestão terapêutica da dor neuropática é efetuada com base num diagnóstico corroborante da lesão nervosa e/ou doença¹⁴, centrando-se em fármacos como antidepressivos, anticonvulsivantes, tramadol, agentes tópicos, opióides fortes, agonistas específicos do recetor GABA_B e antagonistas dos recetores NMDA^{28,29,30,31,34}. As recomendações terapêuticas são fundamentadas na eficácia e segurança reportada por diversos estudos controlados randomizados, revisões sistemáticas da literatura e *guidelines* que evidenciam a superioridade clínica destes fármacos.

Introdução e objetivos

A dor neuropática é uma dor crónica e incapacitante, provocada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial¹⁻³. Os mecanismos subjacentes à dor neuropática são múltiplos, sendo um processo patológico multifatorial²². As propriedades fisiopatológicas da dor neuropática baseiam-se na geração de impulsos ectópicos por fibras aferentes primárias danificadas, interação entre fibras, sensibilização periférica e central, desinibição e plasticidade^{8,16,18,23-25}. O tratamento da dor neuropática tem como objetivo primordial promover a analgesia e aliviar eficazmente a dor, melhorando substancialmente a qualidade de vida do doente. A eficácia do tratamento é determinada pela dose dos fármacos e consequentes ajustes, tolerância, condição de dor neuropática manifestada e linhas terapêuticas anteriormente utilizadas^{20,26,37}. As recomendações terapêuticas apresentadas, resultam da análise de diversas linhas orientadoras desenvolvidas noutros países, permitindo estabelecer critérios e estratégias concretas de modo a obter procedimentos coerentes e simplificados.

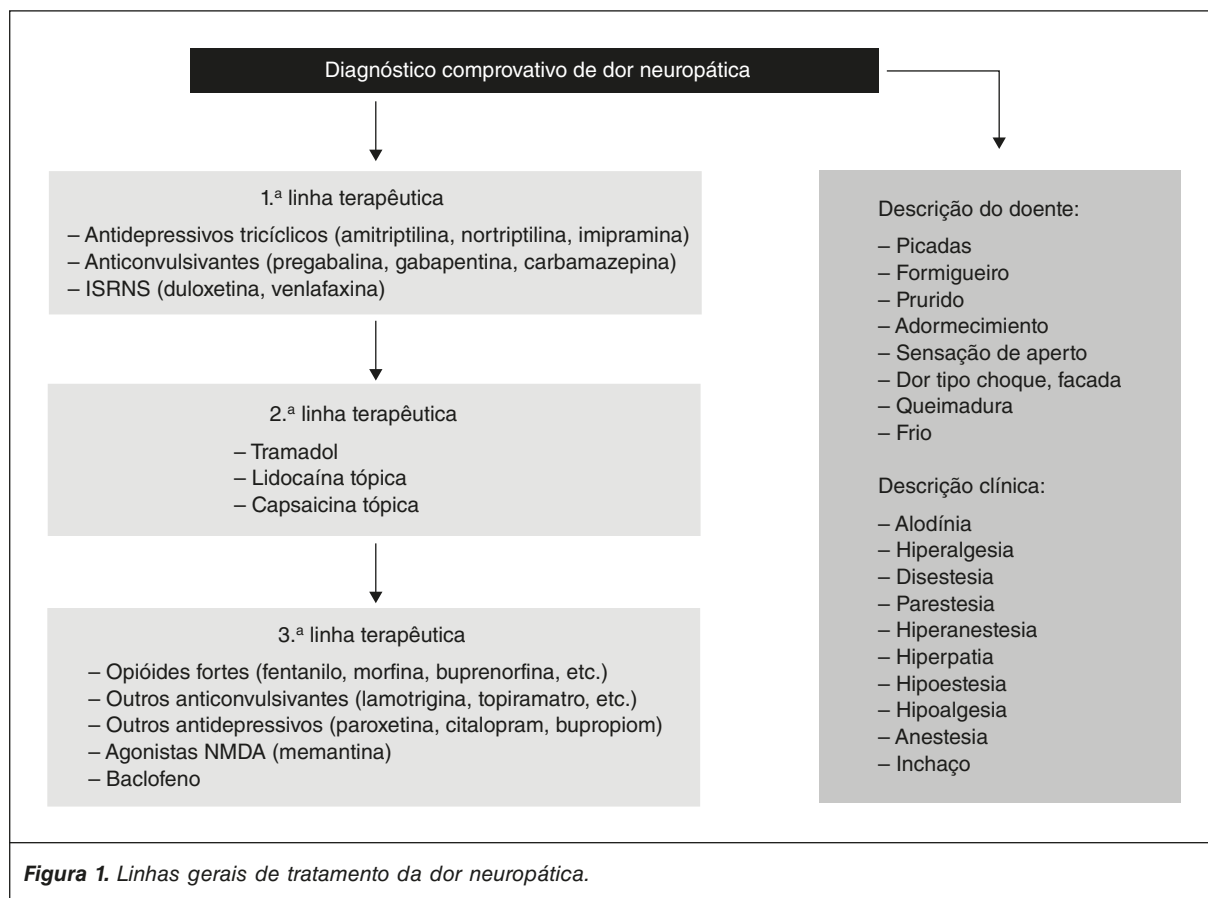
Métodos

As linhas terapêuticas recomendadas são baseadas na revisão de diretrizes referenciadas e clinicamente comprovadas no tratamento da dor neuropática. Foram recolhidas e analisadas *guidelines* internacionais (Canadá, Estados Unidos, Europa), realizadas por organizações especializadas

no tratamento da dor como a *International Association for the Study of Pain (IASP)*, *European Federation of Neurological Societies (EFNS)*, *Canadian Pain Society* e *National Institute for Health and Clinical Excellence (NHS)*, recentemente publicadas ou atualizadas (2002-2011). Para adquirir estes artigos, fez-se uma pesquisa na base de dados Medline e Cochrane na qual se obtiveram 26 documentos. Para filtrar a pesquisa utilizaram-se limites temporais (2002-2011), cujas publicações sejam do tipo *guideline*, *guidelines* práticas, estudos controlados randomizados e revisões sistemáticas. Utilizaram-se, como critérios de inclusão, publicações atualizadas, clinicamente implementadas em pacientes com dor neuropática definida, escritas em inglês, que apresentassem opções terapêuticas orais e tópicas, viáveis e presentemente disponíveis. Excluíram-se condições dolorosas não inflamatórias, ausentes de lesão do sistema nervoso (por ex.: fibromialgia, dor lombar), artigos centrados no diagnóstico e tratamentos preventivos. Feita esta análise, impôs-se a necessidade de uma atualização quanto às recomendações para o tratamento da dor neuropática, sugeridas por uma nova revisão sistemática e meta-análise elaborada pelos membros da *NeuPsig* e publicada em fevereiro de 2015.

Considerações e recomendações gerais

Atualmente, a classificação da dor neuropática parte da existência de um dano no sistema nervoso, subdividindo-se segundo um critério anatómico (periférico, central ou misto) e a origem (lesão e/ou doença)⁶. A sua etiologia é comum a diferentes patologias^{22,48}, sendo crucial para a diferenciação do processo patológico a presença de uma lesão ou dano no sistema nervoso, ponto em comum a todas as condições de dor neuropática^{1-3,21}. A escolha da linha terapêutica tem como base o diagnóstico confirmativo e a identificação do síndrome doloroso^{14,47}, no entanto outros aspetos podem influenciar a decisão como a presença de comorbidades, interações medicamentosas e reações adversas. O tratamento da dor neuropática segue uma ampla possibilidade de opções terapêuticas em monoterapia e/ou terapia conjugada^{13,19,20,37,40}. Embora as recomendações baseadas na evidência encorajam o uso de medicamentos específicos, a abordagem global deve ser reconhecida como um processo por etapas destinado a identificar o medicamento ou combinação de medicamentos que proporcionem maior alívio da dor e menores efeitos adversos para o paciente³⁴. De um modo geral, a primeira linha terapêutica são os antidepressivos tricíclicos, os inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina e serotonina, ligandos α_2 - δ dos canais de cálcio; a segunda linha terapêutica consiste em fármacos como o tramadol, lidocaína tópica e capsaicina tópica e, como terceira linha



terapêutica, utilizam-se opióides fortes, inibidores seletivos da recaptção de serotonina, inibidores da recaptção de dopamina e noradrenalina, outros anticonvulsivantes, agonistas dos recetores NMDA e agonistas específicos do recetor GABA_B^{12,28,29,31,34,35,48,49}.

Resultados

A dor neuropática caracteriza-se por uma diversidade de quadros clínicos que variam segundo a origem e a localização. A descrição da dor é subjetiva. O doente emprega palavras que adequa à experiência dolorosa que vivencia.

Na figura 1 é apresentado um resumo do tratamento da dor neuropática, assim como uma descrição da dor neuropática segundo uma perspetiva simplista por parte do doente, e segundo um conceito clínico. O tratamento será orientado segundo essa condição, com base no critério anatómico de divisão da dor neuropática-central ou periférica. Os quadros clínicos mais comuns centram-se na polineuropatia diabética; neuralgia pós-herpética; neuralgia do trigémio; neuropatia por *HIV*; dor neuropática central (pós-AVC, lesão medular ou esclerose múltipla); dor neuropática cancerígena; neuropatias por encarceramento (túnel cárpico e radiculopatias); síndrome doloroso regional complexo e neuropatia do membro fantasma²⁷.

Polineuropatia diabética

Está associada a uma lesão uniforme das fibras pequenas (A δ e C), e posteriormente das fibras de maior calibre (A β)²⁷.

Trata-se de uma lesão mista, simétrica, distal e de predomínio sensitivo, acumulando-se produtos glicosilados e álcoois nos nervos periféricos³. A primeira linha terapêutica é amitriptilina ou nortriptilina, duloxetina, pregabalina ou gabapentina. Em presença de reações adversas que impeçam a continuação do tratamento ou doentes que apresentem precauções especiais, a segunda linha terapêutica será venlafaxina, tramadol, lidocaína ou capsaicina tópicas, que podem ser utilizados em associação com a primeira linha terapêutica⁴⁸. Como terceira linha terapêutica, encontra-se a carbamazepina, lamotrigina ou fármacos opióides como morfina, oxicodona, fentanilo ou buprenorfina⁴⁹. A combinação de opióides com gabapentina ou nortriptilina é plausível.

Neuralgia pós-herpética

Trata-se de uma consequência comum do herpes zóster cujos fatores que reativam o vírus latente são desconhecidos²⁷. O tratamento incide nos antidepressivos tricíclicos como amitriptilina e nortriptilina, pregabalina, gabapentina e/ou lidocaína tópica (emplastos a 5%) como primeira

linha terapêutica. Após período de avaliação e se a resposta ao tratamento não for positiva, sugere-se capsaicina tópica 0,025% ou lidocaína tópica (emplastos a 5%). A terceira linha terapêutica é considerada na ausência de evidência das linhas anteriores, optando-se por baclofeno, tramadol ou opióides como morfina, oxicodona ou fentanilo⁴⁹. Outras opções terapêuticas como memantina e lorazepam não apresentaram qualquer alívio da dor³⁷.

Neuralgia do trigémio

Esta condição resulta sobretudo de sequelas traumáticas ou processos degenerativos fisiológicos associados à compressão vascular^{7,42}. O tratamento de primeira linha é a carbamazepina ou oxcarbazepina. A oxcarbazepina pode ser a opção de eleição por apresentar menor potencial de interação farmacológico. A presença de alterações hematológicas, casos de insuficiência cardíaca ou hepática, ou reações adversas insuportáveis, recomenda-se como segunda linha lamotrigina ou baclofeno. Como terceira linha, sugere-se gabapentina, pregabalina, amitriptilina, duloxetina ou venlafaxina. Se não existir remissão da dor com os fármacos, pode considera-se a cirurgia.

Dor central

Localiza-se a nível da medula espinal ou cérebro, afetando o trato espino-talâmico, ou seja, o sistema nervoso central³. O tratamento de primeira linha recomendado é amitriptilina ou nortriptilina, pregabalina ou gabapentina. Como segunda e terceira linhas terapêuticas, sugere-se lamotrigina, tramadol ou opióides.

Neuropatia por HIV

Está associada à infeção pelo vírus da imunodeficiência humana. As recomendações para a primeira linha de tratamento são amitriptilina ou nortriptilina, pregabalina, gabapentina, duloxetina ou venlafaxina. Como segunda linha terapêutica, apresenta-se o tramadol ou tramadol em associação com paracetamol. Opióides fortes, lamotrigina ou capsaicina tópica, são as opções de terceira linha. A associação a agentes tópicos, como capsaicina e lidocaína, pode incrementar os resultados positivos do tratamento. Estudos controlados randomizados recentes encontraram eficácia em pacientes que fumaram cânabis (1-8% tetrahydrocannabinol por 5 dias)³⁷ no controlo da intensidade da dor (não autorizado em Portugal para fins terapêuticos).

Neuropatia do membro fantasma

Dor neuropática após a amputação traumática, apresentando-se como dor no membro perdido⁴⁵. Recomenda-se, como tratamento de primeira linha, opióides fortes como morfina e fentanilo ou tramadol. Em doentes com risco de

convulsão, abuso ou suicídio ou reações adversas intoleráveis, sugere-se, como segunda linha, amitriptilina ou nortriptilina, pregabalina ou gabapentina. A memantina ou carbamazepina podem ser opções de terceira linha. Para a maioria dos pacientes, esta dor pode resolver-se gradualmente ao longo do tempo, contudo, nas situações em que permanece, os opióides são a eleição como tratamento pós-amputação (controlo a dor aguda pós-cirúrgica), modificando posteriormente para outra classe de fármacos.

Dor neuropática oncológica

Está associada à presença de um tumor, podendo resultar de causas diretas e/ou indiretas intrínsecas ao processo oncológico⁹.

Recomenda-se, como primeira linha, amitriptilina ou nortriptilina, pregabalina, gabapentina, duloxetina, venlafaxina ou carbamazepina. Como segunda linha terapêutica, sugere-se tramadol e/ou lidocaína ou capsaicina tópicas. Em ausência de remissão da dor, a terceira linha de tratamento consiste em opióides fortes inibidores seletivos da recaptação de serotonina como paroxetina e citalopram, bupropiom, lamotrigina, topiramato ou memantina. O tratamento da dor neuropática oncológica ajusta-se às linhas convencionais do tratamento da dor neuropática.

Radiculopatias

Consequência da compressão das raízes nervosas do plexo cérvico-braquial, torácico e lombossacral³. Recomenda-se, como primeira linha, antidepressivos tricíclicos como amitriptilina ou nortriptilina, pregabalina ou gabapentina. A titulação deve ser realizada gradualmente e, em ausência de remissão da dor, sugere-se duloxetina, venlafaxina ou opióides. Outras opções terapêuticas como infiltrações epidurais de esteroides podem ser benéficas para alívio da dor aguda. Considerar a cirurgia se o tratamento farmacológico for ineficaz.

Síndrome do túnel cárpico

Resulta da compressão do nervo mediano que passa por debaixo do ligamento transversal do carpo^{10,43,44}. O tratamento passa pela imobilização do pulso, evitando atividades que precipitem a sintomatologia¹⁵. A utilização de esteroides orais e infiltrações à base de esteroides podem melhorar a condição patológica ao diminuir a inflamação, reduzindo assim a compressão do nervo. Contudo, trata-se de resultados pouco significativos e com alívio temporário da dor. Segundo a *American Academy of Orthopaedic Surgeons*, fármacos como anti-inflamatórios não esteroides, antiepiléticos, antidepressivos e piridoxina, carecem de recomendação¹⁰. Em casos moderados a graves, o tratamento pode incidir na cirurgia, no entanto, os resultados não são consistentes ao comparar o tratamento cirúrgico e as infiltrações com esteroides^{15,44}.

Quadro 1. Fármacos para tratamento da dor neuropática

Fármacos	Doses terapêuticas	Tempo	Principais efeitos secundários	Precauções especiais
Nortriptilina Amitriptilina Imipramina	25-150 mg/dia	6-8 semanas	Sedação, efeitos anticolinérgicos (boca seca, visão turba, retenção urinária)	Doenças cardíacas, glaucoma, convulsões, risco de suicídio, uso associado a tramadol
Duloxetina	30-120 mg/dia	4 semanas	Náuseas	Disfunção hepática, insuficiência renal, uso associado ao tramadol.
Venlafaxina	37,5-225 mg/dia	4-6 semanas	Náuseas	Doenças cardíacas, síndrome de abstinência com a descontinuação repentina. Uso associado ao tramadol
Gabapentina	100-3.600 mg/dia	3-8 semanas	Sedação, tonturas, edema periférico	Insuficiência renal
Pregabalina	150-600 mg/dia	4 semanas		
Carbamazepina*	100-1.200 mg/dia	4 semanas	Sonolência, náuseas, tonturas, ataxia	Insuficiência hepática, alterações hematológicas
Lidocaína	3 emplastos/dia	3 semanas	Eritema cutâneo, rash cutâneo	Insuficiência renal, disfunção hepática grave
Fentanilo	25-100 µg/h	4 semanas	Náuseas, vômitos, obstipação, sonolência, tonturas	Abuso, dependência, depressão respiratória
Morfina	15-200 mg/dia	4-6 semanas		Abuso, risco de suicídio, síndrome de abstinência
Buprenorfina	35 µg/h cada 4 dias	4 semanas		Abuso, dependência
Oxicodona	10 mg-60 mg/12h	4 semanas		Abuso, risco de suicídio, síndrome de abstinência
Tramadol	50-400 mg/dia	4 semanas		Abuso, aumento do risco de convulsões em pacientes epiléticos. Uso associado a antidepressivos
Lamotrigina	25-400 mg/dia	4-6 semanas	Sonolência, tonturas, vertigens, rash cutâneo	Disfunção renal e hepática
Oxcarbazepina	300-1.800 mg/dia	4 semanas	Fadiga, sonolência, tonturas, hiponatremia	Insuficiência cardíaca, insuficiência renal, hipersensibilidade
Citalopram	10-40 mg/dia	4 semanas	Náuseas, vômitos, sonolência, tonturas, agitação, tremores	Associação a IMAOs, convulsões, suicídio, glaucoma
Paroxetina		4 semanas		
Bupropiom	100-400 mg/dia	3 semanas	Insónia, anorexia, agitação, cefaleias, zumbidos	Doença convulsiva, doença hepática
Memantina	10-20 mg/dia	4-6 semanas	Tonturas, cefaleias, obstipação, sonolência	Risco em pacientes epiléticos
Capsaicina	0,025%	4-6 semanas	Irritação cutânea, queimadura	Sensibilidade cutânea
Baclofeno	40-80 mg/dia	4 semanas	Sonolência, tonturas, ataxia, sedação	Insuficiência renal, epilepsia, doenças nervosas, úlcera péptica

*Primeira linha na nevralgia do trigêmeo.

Síndrome doloroso regional complexo

Apresenta-se por uma lesão nervosa que se pode limitar ou não ao território de inervação do nervo lesado. Tem uma origem multifatorial¹⁷. O

tratamento é realizado com antiepiléticos (gabapentina e pregabalina) e antidepressivos tricíclicos (amitriptilina), tal como noutros síndromes neuropáticas. A utilização de opióides tem fraca evidência clínica, tal como os anti-inflamatórios

não esteroides. A utilização de agentes tópicos como lidocaína e capsaicina apresentam resultados positivos.

Conclusões

A dor neuropática é uma dor crónica, persistente e incapacitante²¹. Define-se como um síndrome doloroso devido à diversidade de signos e sintomas, e à multiplicidade etiológica⁴⁷. As recomendações para o tratamento farmacológico da dor neuropática incidem na eficácia, segurança e evidência demonstrada. Para o sucesso da terapêutica, é essencial uma avaliação exaustiva e um diagnóstico confirmativo da presença de lesão e/ou doença que afete o sistema nervoso somatossensorial^{2,3,6,47-49}. O tratamento da dor neuropática é dependente da condição clínica apresentada¹¹. A presença de comorbilidades, reações adversas e possíveis incompatibilidades farmacológicas em doentes polimedicados exige também um cuidado particular na seleção da linha terapêutica⁴⁷. De modo geral, o tratamento da dor neuropática considera oito classes de fármacos como os antidepressivos tricíclicos; anticonvulsivantes; inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina; inibidores seletivos da recaptção de serotonina; opióides; agentes tópicos; antagonistas dos recetores NMDA e agonistas específicos do recetor GABA_B^{28,29,31,34,35,37,39}. Na maioria das condições neuropáticas, os antidepressivos tricíclicos, os ligandos $\alpha 2-\delta$ dos canais de cálcio e os inibidores da recaptção de serotonina constituem a primeira linha terapêutica devido à eficácia demonstrada^{19,29,30,31,34,35,49}. Quando surge intolerância ou reações adversas com fármacos de primeira linha, utilizam-se, como segunda linha terapêutica, fármacos como tramadol, lidocaína e capsaicina tópicos que poderão ser utilizados em monoterapia. O uso concomitante com fármacos de primeira linha permite controlar mais eficazmente a dor, possibilitando utilizar doses inferiores, contornando os possíveis efeitos indesejáveis. Como terceira linha, sugerem-se outros antidepressivos e anticonvulsivantes, opióides fortes, antagonistas NMDA e agonistas específicos do recetor GABA_B^{30,31,34,37,49}. A titulação destes fármacos implica doses iniciais reduzidas, havendo aumentos graduais até atingir a dose efetiva⁴¹. A associação de antidepressivos tricíclicos com gabapentina, apresenta evidência consistente^{29,34,35}. A utilização simultânea de agentes tópicos, como a lidocaína ou capsaicina, com fármacos de primeira linha evidencia um controlo da dor mais eficaz em neuropatias periféricas, constituindo inclusivamente um fármaco de primeira linha na neuralgia pós-herpética^{29-31,36}. Especificamente na neuralgia do trigémio, o tratamento de primeira linha incide na carbamazepina ou oxcarbazepina^{28,29,31,34,35,42}. O síndrome do túnel cárpico é uma neuropatia por encarceramento, contudo o tratamento difere das outras condições

de dor neuropática, apresentando pouco ou nenhum benefício com as classes de fármacos consideradas^{3,36,38,43}. A coerência do tratamento é sustentada, após uma avaliação cuidadosa do estado clínico do doente, onde se comprova a efetividade da terapêutica pela remissão dos signos e sintomas neuropáticos⁴¹. Em algumas circunstâncias, poderá considerar-se a neurocirurgia³³ quando as opções farmacológicas falham, derivando em duas modalidades: ablativa ou modulativa, sendo a técnica neuromodulativa a de eleição na maioria dos casos. A proposta de neurocirurgia será baseada na topografia da lesão, que constitui o principal requisito para o sucesso do procedimento analgésico.

Bibliografia

1. Backonja MM. Defining neuropathic pain. *Anesth Analg.* 2003;97:785-90.
2. Ballantyne J, Cousins M, Giamberardino M, et al. *Diagnosis and classification of neuropathic pain.* Seattle:IASP. 2010;vol 18.
3. Gálvez Mateos R. *Manual práctico del dolor neuropático.* Elsevier. 2010.
4. Qudsia Anjum. *Neuropathic pain.* Rawal medical journal. 2004;29(1):26-9.
5. Haanpää M, Hietaharju A. *Central neuropathic pain. Guide to pain management in low-resource settings.* Seattle:IASP. 2010:25.
6. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. *Advances in Neuropathic Pain.* Arch Neurol. 2003;60:1524-34.
7. Frizzo H, Hasse P, Veronese R. *Trigeminal neuralgia: an analytic review of the literature.* Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial. 2004;4:212-7.
8. Scadding J. *Neuropathic Pain.* ACNR. 2003;vol. 3.
9. McDonald A, Portenoy R. *How to Use Antidepressants and Anticonvulsants as Adjuvant Analgesics in the Treatment of Neuropathic Cancer Pain.* J Support Oncol. 2006;4:43-52.
10. *Clinical Practice Guideline on the Treatment of Carpal Tunnel Syndrome.* American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2008.
11. Finnerup NB, Jensen TS. *Mechanisms of Disease: mechanism-based classification of neuropathic pain—a critical analysis.* Nature Pub. 2006;2:2.
12. Backonja MM. *Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain.* Neurology. 2002;59:S14-17.
13. Carter GT, Galer BS. *Advances in the management of neuropathic pain.* Phys Med Rehabil Clin N Am. 2001;12:447-59.
14. Ballantyne J, Cousins M, Jamison R, et al. *Diagnosis and classification of neuropathic pain.* Seattle:IASP. 2010;vol. 18.
15. Verdugo RJ, Salinas RA, Castillo JL, Cea JG. *Surgical versus non-surgical treatment for carpal tunnel syndrome.* Cochrane database. 2008.
16. Boroujerdi et al. *Injury discharges regulate calcium channel $\alpha 2\delta$ subunit upregulation in the dorsal horn that contributes to initiation of neuropathic pain.* Pain. 2008;139:358-66.
17. Bruhl S, Harden RN, Galer BS, et al. *External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria.* IASP. Pain. 1999;81(1-2):147-54.
18. Ji RR, Woolf CJ. *Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain.* Neurobiol Dis. 2001;8:1-10.
19. *Pharmacological management of chronic neuropathic pain consensus statement and guidelines from Canadian pain society.* Pain Res Manage. 2007;vol. 12.
20. *EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain.* European Journal of Neurol. 2010.
21. *Direção-Geral da Saúde e Associação Portuguesa para o estudo da dor: Plano Nacional de Luta Contra a Dor.* Direção-Geral da Saúde. Lisboa. 2001.
22. Clifford JW, Richard JM. *Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management.* Lancet. 1999;353:1959-64.
23. William AC, Alan LG, Stephen GW. *Voltage-gated sodium channels, introductory chapter.* 2009. IUPHAR-DB.
24. Clifford JW. *Pain: Moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management.* Ann Intern Med. 2004;140:441-51.
25. Kress M, Izydorczyk I, Kuhn A. *N- and L- but not P/Q type calcium channels contribute to neuropeptide release from rat skin in vitro.* Neuroreport. 2001;12:867-70.

26. Long-Sun R, Kuo-Hsuan C. Neuropathic pain: mechanisms and treatments. *Chang Gung Med J.* 2005;28:597-605.
27. Sadosky A, McDermott AM, Brandenburg NA, Strauss M. A review of the epidemiology of painful diabetic peripheral neuropathy, postherpetic neuralgia and less commonly studied neuropathic pain conditions. *Pain Practice.* 2008;8:45-56.
28. Pharmacological management of chronic neuropathic pain-consensus statement and guidelines from Canadian Pain Society. *Pain Res Manage.* 2007;vol. 12.
29. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurol.* 2010.
30. Ballantyne J, Cousins M, Giamberardino M, Jaminson R, McGrath P, Rajagopal M, Smith M, Sommer C, Wittink H. Pharmaceutical management of neuropathic pain. *IASP.* 2010;vol. 18.
31. Brainin M, Barnes M, Baron JC. Guidance for preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces-revised recommendations. *Eur J Neurol.* 2004;11:577-81.
32. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DV. Efficacy of um-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: systematic review of randomized controlled trials. *Europ J Pain.* 2006;10:667-76.
33. Sindou M, Meterns P, Garcia-Larrea L. Surgical Procedures for Neuropathic Pain. *Neurosurgery Quarterly.* 2001;11(1):45-65.
34. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(3)(suppl):S3-S14.
35. Oxley J, Tighe E, Daniel T, McHugh M, Willmot N. Guideline for treating patients with neuropathic pain. *NHS.* 2009.
36. Hansson PT, Dickenson AH. Pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain conditions base don share commonalities despite multiple etiologies. *Pain.* 2005;113:251-4.
37. Dworkin R, O'Connor A, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *IASP.* 2007;132:237-51.
38. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Europ J Pain.* 2006;13:1153-69.
39. *Neuropathic Pain Guide.* National Institute for Health and Clinical Excellence. 2010.
40. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;3:CD005454.
41. Neurogenic Pain: Diagnosis and Treatment. *IASP.* 1994;vol II, ed. 3.
42. Trigeminal Neuralgia and Persistent Idiopathic Facial Pain. *IASP.*2011.
43. Clinical Practice Guideline on the Treatment of Carpal Tunnel Syndrome. *American Academy of Orthopaedic Surgeons.* 2008.
44. Verdugo RJ, Salinas RA, Castillo JL, Cea JG. Surgical versus non-surgical treatment for carpal tunnel syndrome. *Cochrane database.* 2008.
45. Ramachandran VS, Hirstein W. The perception of phantom limb. *Brain.* 1998;121:1603-30.
46. Neurogenic Pain: Diagnosis and Treatment. *IASP.* 1994;vol II,ed.3.
47. Direção-Geral da Saúde. Norma 043/2011 de 23/12/2011 da Direção Geral de saúde. Terapêutica da Dor Neuropática. Disponível em: <http://www.dgs.pt/diretrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n0432011-de23122011.aspx>.
48. CEMBE da FMUL - Norma de Orientação Clínica para tratamento da Dor Neuropática Localizada. Disponível em: <http://www.aped-dor.org/index.php/sobre-ador/recomendacoes-aped/22-norma-de-orientacao-clinica-para-tratamento-da-dor-neuropatica-localizada>.
49. Finnerup N, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;162-73.

Formulação de Pastilhas Moles para o Tratamento da Mucosite Oral

Filipa Cosme Silva^{1,2}, Joana Marto², Ana Salgado², Vasco Rodrigues¹, Maria Piedade Ferreira¹, Paula Machado, Alexandra Silva³ e António J. Almeida²

Resumo

O tratamento da mucosite oral é um desafio para todos os profissionais de saúde por poder comprometer a nutrição dos doentes, a higiene oral, a qualidade de vida e ainda aumentar o risco de desenvolvimento de infeções orais. Um dos tratamentos atuais consiste na utilização de colutórios, soluções para bochechar, contendo um anestésico local (lidocaína) e um antifúngico (nistatina). Porém, estes apresentam uma ação limitada devido ao curto tempo de contacto entre a solução e a mucosa, à palatabilidade inadequada e à dificuldade dos doentes com mucosite em bochechar. Estes aspetos tornam premente o desenvolvimento de formas farmacêuticas orais que melhorem a adesão à terapêutica, facilitem a administração e garantam a eficácia do medicamento.

As pastilhas são preparações sólidas que atuam por dissolução controlada na cavidade oral e que constituem uma alternativa eficaz aos colutórios, sobretudo pela sua versatilidade de aplicação, comodidade de administração e maior tempo de permanência na cavidade oral.

O presente trabalho teve como objetivo o desenvolvimento, caracterização e estudo de estabilidade de uma formulação inovadora de pastilhas moles contendo nistatina e lidocaína para o tratamento da mucosite oral. Para o efeito, foram formuladas pastilhas moles contendo lidocaína (0,25 g/g pastilha) e nistatina (0,4 g/g pastilha). Os estudos incluíram a otimização das propriedades físico-químicas das pastilhas, acompanhada de um controlo farmacotécnico para as preparações bucais. Foram igualmente realizados ensaios de análise de textura das pastilhas, determinação da atividade antifúngica da formulação e ensaios de estabilidade físico-química e microbiológica.

Recorrendo a uma técnica facilmente executável em farmácia hospitalar, foi desenvolvida uma formulação de pastilhas com potencial para ser utilizada na veiculação de nistatina e lidocaína.

Palavras-chave: Mucosite oral. Pastilhas moles. Nistatina. Lidocaína.

Abstract

Oral mucositis is often challenging to manage as it can compromise nutrition, oral hygiene, and quality of life as well as increase the risk for infection. It is important to develop oral formulations that enhance therapy compliance, improve the administration, and ensure the effectiveness of the drug.

Pastilles are solid products that act by slow dissolution and disintegration in the oral cavity. They are described as an effective alternative to mouthwash, especially for their versatility, ease of administration, and extended time in the oral cavity.

The present work describes the development and stability studies of an innovative formulation of nystatin and lidocaine pastilles for the treatment of oral mucositis. An optimized formulation was developed to obtain chemical and physical properties suitable for administration, storage, and therapeutic compliance.

Full pharmaceutical quality testing specific for this dosage form was carried out. Appropriate stability-indicating analytical methodology (high-performance liquid chromatography) was developed to quantify nystatin and lidocaine as well as a microbiological test.

¹Hospital de Santa Maria

Serviço de Gestão Técnico-Farmacêutica
Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE

²Research Institute for Medicines (iMed.Ulisboa)

Faculty of Pharmacy
Universidade de Lisboa

³Laboratório de Controlo Microbiológico, ADEIM
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa
Lisboa

E-mail: aalmeida@ff.ulisboa.pt

A stable formulation of soft pastilles was obtained with suitable pharmaceutical characteristics. Nystatin/lidocaine pastilles can be an effective alternative to mouthwashes for the treatment of oral mucositis due to their versatility, palatability, and easier administration. The major advantage of this formulation is the fact that patients can control the retention time of the drugs in the oral cavity and consequently manage their pain treatment. (Dor. 2015;23(3):21-6)

Corresponding author: António J. Almeida, aalmeida@ff.ulisboa.pt

Key words: Oral mucositis. Pastilles. Nystatin. Lidocaine.

Introdução

A mucosite consiste numa inflamação da superfície da mucosa e surge como a complicação mais significativa em oncologia¹. De facto, vários estudos indicam que os doentes oncológicos reportam a mucosite oral como o efeito adverso com o qual têm maior dificuldade em lidar e que mais contribui para a diminuição da sua qualidade de vida². Em relação ao doente adulto, as ulcerações orais foram seleccionadas como os sinais clínicos mais debilitantes, bem como a dificuldade na alimentação³. No doente pediátrico, a dor é referenciada como o sintoma mais problemático, e a dificuldade na alimentação como o maior potenciador de tensão e ansiedade nas relações familiares, na medida em que os doentes sentem apetite mas não conseguem alimentar-se⁴.

A mucosite oral pode ser caracterizada por eritema, edema, atrofia, inflamação e ulceração bilaterais do epitélio que reveste a cavidade oral. Associa-se a xerostomia, alterações do paladar e aumento do risco de incidência de infeções orais⁵. A dor é um dos principais sintomas associados e que de facto conduz a restrições alimentares, hídricas e ainda dificuldade na fala⁶. São igualmente comuns alterações do olfato e paladar⁷.

Como fatores de risco não modificáveis, referem-se a etnia (maior incidência nos caucasianos), a idade (crianças e idosos), o género feminino, polimorfismos genéticos (que retardam a metabolização de fármacos), a imunossupressão, história prévia de gastrite, patologia peridentária e/ou mucosite e outras comorbilidades. Como fatores modificáveis, salienta-se o baixo ou elevado índice de massa corporal, higiene oral pouco cuidada, xerostomia (uma vez que a perda de lubrificação dos tecidos leva a um aumento de irritação e trauma) e défices nutricionais (ferro, ácido fólico, zinco, vitaminas). Como fatores evitáveis, referem-se o tabagismo e o alcoolismo⁸. Todavia, não existe nenhum modelo preditivo de mucosite aquando da iniciação de terapêutica⁹.

A incidência de mucosite oral é muito variável e está dependente, como já referido, de fatores de risco associados ao doente, à patologia e respetivo tratamento. Estima-se que cerca de 20-40% dos doentes a realizar ciclos de quimioterapia

convencional e 80% dos doentes em regimes de condicionamento para preparação para transplante de medula óssea apresentem, como reação adversa, mucosite oral⁵. Relativamente aos doentes com neoplasia da cabeça e pescoço que façam terapêutica concomitante de radioterapia e quimioterapia, a sua incidência é de aproximadamente 100%¹⁰.

O seu diagnóstico baseia-se nas manifestações clínicas apresentadas. A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a mucosite oral em cinco graus: grau 0 – ausência de sintomas; grau 1 – eritema e dor; grau 2 – eritema, ulceração e capacidade de deglutir alimentos sólidos; grau 3 – ulceração com eritema extenso, incapacidade para deglutir alimentos sólidos; grau 4 – incapacidade de alimentação e hidratação.

Relativamente às suas consequências, referem-se um maior risco de infeções; um aumento do número de dias de internamento hospitalar; uma diminuição da qualidade de vida; um aumento do número de doentes em nutrição artificial; um agravamento do prognóstico por diminuição de doses ou até interrupção do tratamento e um maior custo associado ao doente^{1,8}. Apesar da existência de novas abordagens clínicas no tratamento da mucosite, ainda não foi identificada uma intervenção única eficaz, ou um agente profilático suficientemente efetivo para evitar o agravamento clínico dos doentes.

Numa situação de mucosite oral, são 3 os principais sintomas/sinais clínicos que se procura prevenir ou tratar: xerostomia, infeções e dor.

A dor é particularmente importante na medida em que afeta a higiene oral dos doentes (e consequentemente a propensão para infeções), o estado nutricional e ainda compromete a adesão a terapêuticas orais⁷. Deste modo, recomendam-se analgésicos/ anestésicos tópicos, reservando-se os agentes opióides para a dor moderada a grave¹¹. De facto, apesar de os anestésicos tópicos não protegerem a integridade da mucosa oral, a sua importância é indubitável no controlo da dor por permitirem um alívio rápido^{10,12}. No entanto, o anestésico local mais efetivo ainda não foi determinado, nem existe nenhuma recomendação que favoreça a seleção de um em detrimento de outro^{5,6}. A lidocaína, um anestésico do tipo amida, é frequentemente utilizada pelo seu rápido início de ação¹³.

Apesar dos fungos não serem os principais agentes responsáveis no desenvolvimento de mucosite, são os principais agentes de infeção. A *Candida albicans* é o agente etiológico que mais frequentemente causa infeções e a sépsis causada por fungos é responsável por 1/3 das mortes em doentes imunocomprometidos. Em acréscimo, a terapêutica antifúngica tópica é recomendada como terapêutica de primeira linha para a candidíase oral não complicada, sendo a nistatina o antifúngico mais utilizado¹⁴. A sua efetividade depende diretamente do tempo de contacto com a mucosa, e este pode ser reduzido quando se administram formulações líquidas¹⁵.

Em relação à xerostomia, estão recomendadas soluções/sprays/nebulizadores salinos, substituintes de saliva, lubrificantes artificiais, colocação de gelo na cavidade oral e a utilização de pastilhas para mastigar¹⁶.

Enquadramento

Os medicamentos manipulados são fórmulas magistrais ou preparados officinais produzidos e dispensados sob a responsabilidade de um farmacêutico. Constituem alternativas terapêuticas vantajosas em relação aos medicamentos preparados a nível industrial por permitirem uma adaptação às necessidades do doente.

Em relação à mucosite oral, estão comercialmente disponíveis soluções tópicas para estimulação da produção de saliva ou, para a substituir, soluções anestésicas tópicas, agentes antimicrobianos igualmente tópicos e ainda agentes barreira como o sucralfato⁵. Em relação a medicamentos manipulados, são frequentemente utilizadas formulações líquidas para bochechar. Contêm combinações de antibióticos (para reduzir a flora bacteriana existente em redor da lesão), anti-histamínicos, antifúngicos, corticosteroides (para redução da inflamação), anestésicos locais e agentes barreira (para proteção da mucosa lesionada e promoção da cicatrização)¹⁴. Nos Estados Unidos da América, é frequente a preparação e administração dos *magic mouthwash* contendo fármacos como lidocaína, nistatina, dexametasona, difenidramina, entre outros¹⁷. A sua principal vantagem reside no facto de existir uma verdadeira adaptação dos constituintes da formulação às necessidades do doente, quer em termos de dose de fármacos, como preferência de edulcorantes, viscosantes, etc¹⁸. Em Portugal, é frequente a utilização de colutórios de nistatina, lidocaína e bicarbonato de sódio.

Estas soluções têm uma ação limitada por apresentarem um período curto de permanência na cavidade oral, tornando-se pouco efetivas¹². Em acréscimo, e no caso de colutório utilizado em Portugal, por possuir um paladar desagradável, pode existir dificuldade na administração, o que limita a adesão à terapêutica. Se por um lado, o simples ato de bochechar pode ser útil

na prevenção da mucosite, por facilitar a limpeza mecânica da cavidade oral, por outro, por em doentes com mucosite ser doloroso, pode diminuir a adesão à terapêutica⁹.

Os colutórios não se encontram recomendados em crianças abaixo dos 12 anos¹⁹, e dificultam o processo de mascarar o sabor das substâncias ativas²⁰. O grupo de trabalho da *United Kingdom Oral Mucositis in Cancer Group* (UKOMIC) apenas recomenda a utilização de soluções salinas, uma vez que outros colutórios poderão conter constituintes que exacerbem o desconforto oral ou que dificultem a cicatrização¹⁶.

Pastilhas como forma farmacêutica

A velocidade de remoção de formas farmacêuticas é, do mais rápido para o mais lento, comprimidos/cápsulas; soluções; suspensões; comprimidos mastigáveis e pastilhas²¹. Assim, sempre que se pretenda um efeito local prolongado, as pastilhas poderão ser uma boa opção. Estas são designadas para obtenção de um sabor agradável, não requerem grandes meios/equipamentos para a sua preparação e são fáceis de administrar. De referir que estando a xerostomia intimamente associada à mucosite, a utilização frequente de pastilhas poderá favorecer a produção de saliva e por isso promover o conforto do doente²². Uma outra vantagem é o facto de não necessitarem de veículos para a correta administração, o que é indubitavelmente útil para doentes com dificuldade na deglutição ou com restrições hídricas²³.

Em termos de efetividade, um estudo de Mogensen et al. revelou que as pastilhas de lidocaína, em comparação com a administração do mesmo fármaco em forma de *spray*, obtiveram uma melhor tolerabilidade pela melhor palatabilidade e textura¹³.

O tempo de dissolução destas formas farmacêuticas é, na generalidade, de 30 minutos, porém este parâmetro estará sempre dependente do doente. Pode manter as pastilhas por mais tempo na cavidade oral ou, por outro lado, acelerar a sua decomposição, trincando ou sugando. Deste modo, a velocidade de libertação dos fármacos poderá ser muito variável²³.

Como desvantagens, refere-se o facto de as crianças as poderem confundir com doces, recomendando-se aos pais de as manter fora do seu alcance; a limitação de dose (doses de fármacos muito elevadas não poderão ser administradas sob esta forma farmacêutica); a distribuição dos fármacos na saliva não homogênea e o facto da deglutição involuntária poder conduzir à perda de fármaco no local de ação.

Em suma, não existe nenhuma ação completamente eficaz no tratamento da mucosite oral. Reconhece-se que o controlo da dor e o suporte nutricional são preponderantes na gestão desta situação clínica^{5,10}. Em acréscimo, deverão ser administradas formas farmacêuticas

adaptadas à patologia a que se aplicam e que promovam um maior tempo de contacto entre as substâncias ativas e a mucosa, de forma a aumentar a sua efetividade e promover o conforto do doente.

Objetivos

Desenvolvimento de uma formulação de pastilhas moles de nistatina e lidocaína a utilizar no tratamento da mucosite oral, que permita uma dosagem correta das substâncias ativas e cuja administração seja facilitada em relação aos colutórios. Caracterização do medicamento através de ensaios farmacotécnicos delineados para o efeito e avaliação da estabilidade físico-química e microbiológica da formulação no seu acondicionamento final.

Métodos

Com o intuito de alcançar uma formulação com as características requeridas, foram testados vários excipientes como veículo, nomeadamente polietilenoglicol e gelatinas de diferentes origens. O cloridrato de lidocaína a 0,25% (m/m) foi utilizado como substância ativa. Relativamente à nistatina, utilizou-se a especialidade farmacêutica Mycostatin®, Bristol-Myers Squibb como fonte, pela conhecida dificuldade, face à conjuntura atual, que os hospitais possuem em adquirir novas matérias-primas.

Como humectante, foi utilizada a glicerina. Incorporou-se um agente ligante, a goma arábica, de forma a aumentar a muco-adesão à formulação final e assim tornar o efeito tópico mais eficaz. Devido ao sabor desagradável das substâncias ativas, tornou-se necessário adicionar um edulcorante à formulação de forma a mascarar o paladar. A sacarose foi selecionada, uma vez que é um excipiente já existente na especialidade farmacêutica Mycostatin®.

Foram efetuados ensaios de caracterização (descrição de caracteres organolépticos, avaliação do pH e texturometria), de interação entre excipientes e substâncias ativas (através da técnica termoanalítica de calorimetria diferencial de varrimento, DSC), estudos *in vitro* de libertação da substância ativa (ensaio de desagregação e ensaio de dissolução) e estudos de atividade antifúngica da formulação e estudos de estabilidade físico-química e microbiológica.

O método escolhido para efetuar o doseamento das substâncias ativas formuladas em pastilhas moles foi o de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) com deteção espectrofotométrica na região do UV. A estabilidade físico-química foi definida como doseamento de nistatina e lidocaína compreendido entre 90-110%²⁴, e sem alterações significativas em qualquer outro parâmetro estudado.

O estudo da estabilidade microbiológica (Ph. Eur. 2.6.12) consistiu na avaliação da contaminação microbiana em produtos não estéreis

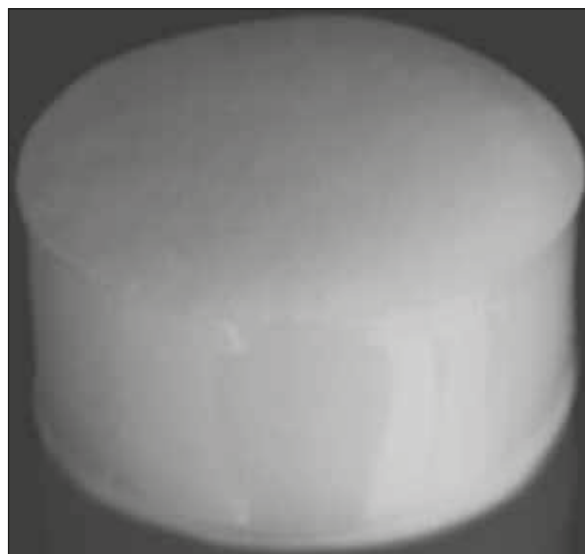


Figura 1. Aspecto macroscópico das pastilhas moles de nistatina e lidocaína.

(determinação do número total de germes aeróbios viáveis totais) para determinar o número de bactérias mesófilas, fungos e leveduras capazes de crescer em aerobiose. Procedeu-se ainda à pesquisa microbiológica de *Escherichia coli*.

Resultados e discussão

De acordo com os objetivos definidos, a formulação deverá permitir uma libertação controlada das substâncias ativas, apresentar uma textura agradável (uma vez que a agressão torna o epitélio de revestimento muito sensível e intolerante), um sabor adequado a doentes oncológicos (que frequentemente reportam aversões alimentares)^{25,26} e finalmente um pH adequado à administração oral. A formulação que apresentou as características mais adequadas contém cloridrato de lidocaína, nistatina (sob a forma de Mycostatin®), gelatina, sacarose, glicerina, goma arábica e conservantes antimicrobianos (metilparabeno e propilparabeno). O aspecto macroscópico da formulação desenvolvida pode ser observado na Figura 1 e as principais características obtidas encontram-se descritas no Quadro 1.

Para além da compatibilidade com a saliva e da tolerabilidade oral, a importância do valor de pH desta formulação relaciona-se com a colonização da mucosa oral por agentes patogénicos, como a *C. albicans*. De facto, esta levedura pode provocar infeções em locais anatómicos distintos²⁷, o que exige uma capacidade de adaptação a diferentes meios. Essa adaptação só é possível devido aos fatores de virulência que o fungo possui. Um dos fatores de virulência mais descrito é a morfogénese, definida pela capacidade de transição entre fungo unicelular e filamentosos, sob a forma de hifa ou pseudo-hifa²⁸. A forma de hifa é considerada mais virulenta uma vez que,

Quadro 1. Resumo dos resultados obtidos nos ensaios farmacotécnicos efetuados

Ensaio	Resultado
Cor	Amarela
Aspeto	Homogéneo
Dimensões	1 cm altura x 2 cm diâmetro
Sabor	Ligeiramente adocicado
pH	5,7 5 ± 0,03
Tempo de desintegração	17 ± 2 min
Tempo de dissolução	45 ± 2min

aderindo com maior facilidade ao tecido epitelial, tem uma maior capacidade de estabelecer uma infeção. Por outro lado, existem vários mecanismos de defesa do hospedeiro contra a *C. albicans*, nomeadamente a fagocitose, que serão mais efetivos se o fungo se encontrar na sua forma unicelular. O estudo de Nadeem et al. revelou que um meio com a temperatura de 37 °C e o pH 7,4 reuniu condições ótimas para o crescimento filamentoso da levedura. Num pH de 5,4 registou-se uma fraca indução de crescimento filamentoso, e a 6,4 ainda era ainda moderadamente baixo²⁹. Deste modo, tendo as pastilhas moles um pH de 5,7, através de uma administração oral continuada poderá ser favorecido a passagem do fungo à forma unicelular, facilitando a atuação das defesas do hospedeiro.

O tempo de dissolução obtido permite dizer que esta forma farmacêutica permite, tal como pretendido, uma libertação prolongada das substâncias ativas.

A análise da textura permitiu avaliar as propriedades físicas do medicamento e correlacioná-las com a sua perceção sensorial (Quadro 2).

Como se pode verificar, após submersão, a dureza das pastilhas diminuiu, assim como a sua gomosidade. Tal é bastante vantajoso na promoção do conforto do doente na medida em que uma consistência mais macia poderá ser melhor tolerada. Por outro lado, o aumento da adesão da pastilha poderá permitir uma ação tópica mais eficaz que aquela que era conferida pelo colutório de nistatina e lidocaína.

O ensaio da eficácia da formulação teve como intuito avaliar a capacidade antifúngica da formulação em estudo. Pretendeu-se, deste modo, avaliar se o crescimento da levedura seria inibido

pela presença dos conservantes na formulação ou se pela ação da nistatina. A avaliação foi efetuada por comparação com o Mycostatin® (controlo positivo) e com uma pastilha placebo (controlo negativo), tendo a formulação revelado resultados idênticos aos observados com o controlo positivo. Pode então concluir-se que é efetiva na inibição do crescimento da principal levedura responsável por infeções em doentes com mucosite oral - *C. albicans*.

Segundo os resultados obtidos através da técnica de DSC, não se verificaram incompatibilidades entre os excipientes da formulação e das substâncias ativas.

Relativamente à estabilidade físico-química, a percentagem de recuperação das substâncias ativas mantiveram-se dentro do intervalo da especificação de 90-110%, para todos os lotes acondicionados à temperatura de frigorífico (2-8 °C). No dia 30 foram obtidos alguns valores de recuperação das substâncias ativas nos lotes armazenados à temperatura ambiente abaixo do limite inferior. Deste modo, a formulação é estável em termos físico-químicos por 30 dias, quando conservada entre 2-8 °C.

Em relação à estabilidade microbiológica, verificou-se ao longo do estudo, para todos os lotes em ensaio, e independentemente da temperatura, a ausência de crescimento microbiano. De acordo com os resultados obtidos, pode concluir-se que a formulação é microbiologicamente estável durante o período de 30 dias de utilização. Confirmou-se ainda a ausência de *E. coli* na formulação em estudo.

Conclusões

Foi obtida uma formulação de pastilhas moles de nistatina e lidocaína estável durante 30 dias, quando armazenada entre 2-8 °C, com características adequadas ao fim a que destinam. A formulação traz vantagens importantes em relação aos colutórios frequentemente utilizados, nomeadamente pelo facto de ter uma palatabilidade adequada a doentes oncológicos, de permitir um maior tempo de contacto das substâncias ativas com a mucosa da cavidade oral espelhada por um tempo de dissolução de 45 ± 2 min, da facilidade de administração e de ter um prazo de validade que possibilita a manutenção desta terapêutica em ambulatório. Por outro lado, a sua textura suave permite conferir um maior conforto ao doente.

O facto de a fonte de nistatina utilizada ter sido uma especialidade farmacêutica conduziu

Quadro 2. Análise texturométrica antes e após submersão de uma pastilhas em saliva artificial a 37 °C (média ± DP, n = 6)

Condições de ensaio	Dureza (g)	Adesão [(g. seg)]	Gomosidade	Elasticidade
Antes da submersão	1181,7 ± 52,7	3,6 ± 0,6	1108,4 ± 33,4	1,3 ± 0,1
Pós-submersão	185,4 ± 54,4	6,5 ± 1,2	181,8 ± 56,9	1,2 ± 0,1

a uma formulação com maior número de excipientes, à partida desnecessários. Um desses excipientes foi a sacarose, uma vez que teria sido vantajosa a obtenção de pastilhas para o tratamento local da mucosite sem açúcar. Em doentes imunocomprometidos, esta pode favorecer o aparecimento de cáries e é desaconselhado em doentes diabéticos. No futuro pretende desenvolver-se isenta de sacarose.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer à Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares (APFH), à Sociedade Portuguesa de Farmácia Clínica e Farmacoterapia (SPFCF) e à Grünenthal-ASTOR pelos prémios atribuídos. Este projecto foi apoiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia, Portugal (UID/DTP/04138/2013 iMed.Ulisboa).

Bibliografia

- Bensinger W, Schubert M, Ang K, et al. NCCN task force report: prevention and management of mucositis in cancer care. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2008;6(1).
- Sonis ST. Oral mucositis in cancer therapy. *J Support Oncol*. 2004;2(6 Suppl 3):3-8.
- Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A, Martin P FH. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer*. 2000;8(1):33-9.
- Cheng KK. Oral mucositis: a phenomenological study of pediatric patients and their parents perspectives and experiences. *Support Care Cancer*. 2009;17(7):829-37.
- Lalla R V, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014;120(10):1453-61.
- Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA A Cancer J Clinicians*. 2001;51(5):290-315.
- Cawley MM, Benson LM. Current trends in managing oral mucositis. *Clin J Oncol Nurs*. 2005;9(5):584-92.
- Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*. 2003;98(7):1531-9.
- Harris DJ. Cancer treatment-induced mucositis pain: strategies for assessment and management. *Ther Clin Risk Manag*. 2006;2(3):251-8.
- Peterson DE, Bensadoun R-J, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22(Supplement 6):vi78-84.
- Silverman S. Diagnosis and Management. *J Support Oncol*. Illinois. 2007;1:13-21.
- Saunders DP, Epstein JB, Elad S, et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21(11):3191-207.
- Treldal C, Feldager E, Pulis S. New lidocaine lozenge as topical anesthesia compared to lidocaine viscous oral solution before upper gastrointestinal endoscopy. *Dove Press J local Reg Anesth*. 2012;5:17-22.
- Linda F. Magic Mouthwashes: A Literature Review and Discussion of Common Compositions. *Int J Pharm Compd*. 2011;15(5):376-78.
- Wiseman M. The treatment of oral problems in the palliative patient. *J Can Dent Assoc (Tor)*. 2006;72(5):453-8.
- Cancer DBQNC, Haematology MDRN, Haematology JHCNS (CNS), et al. Mouth care guidance and support in cancer and palliative care. 2014.
- Sussex W. Guidelines for Prevention and Management of Oral Mucositis. 2014.
- Loyd V, Allen Jr, PhD Rp. Oral Mucositis and Compounded Mouthwashes. *Oncol suppl*. 2011;36(7):12-5.
- Jordaan K. Sore throats: a review of gargles and lozenges. *SA Pharm Assist*. 2013;12-4.
- Van Schoor J. Using gargles and mouthwashes. *Med Cupboard*. 2009;(44):26.
- Allen LV, City O. Troches and Lozenges. *Secundum Artem*. 4(2).
- Didem A, Ayfer E, Ferda OA. The effect of chewing gum on oral mucositis in children receiving chemotherapy. *Heal Sci J*. 2014;8(3):373-82.
- Maheshwari R, Jain V, Mahajan S. A review on lozenges. *Br Biomed Bull*. 2013.
- Convention USP. United States Pharmacopeia 30 -National Formulary. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2007.
- Hong JH, Omur-ozbek P, Stanek BT, et al. Taste and odor abnormalities in cancer patients. *J Support Oncol*. 2009;7(2):58-65.
- Epstein JB, Phillips N, Parry J, Epstein MS, Nevill T, Stevenson-Moore P. Quality of life, taste, olfactory and oral function following high-dose chemotherapy and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Dec;30(11):785-92.
- Schulze J, Sonnenborn U. Yeasts in the gut: from commensals to infectious agents. *Dtsch Arztebl Int*. 2009 Dec;106(51-51):837-42.
- YL Y. Virulence factors of *Candida* species. *J Microbiol Immunol Infect*. 2003;36(4):223-8.
- Nadeem SG, Shafiq A, Hakim ST, Anjum Y, Kazm SU. Effect of growth media , pH and temperature on yeast to hyphal transition in *Candida albicans*. *Open J Med Microbiol*. 2013;3:185-92.

El Ácido Hialurónico en el Tratamiento del Dolor Articular

Miguel Ángel Caramés Álvarez y María Prats Peña

Resumen

El ácido hialurónico (AH) es un polisacárido glucosaminoglicano presente en muchos tejidos humanos, incluido el líquido sinovial que, dadas sus características físico-químicas, se ha utilizado desde principios de los años 90 para favorecer la lubricación articular, mediante la infiltración en las articulaciones degeneradas, generalmente por el efecto de la artrosis.

La articulación de la rodilla es la que ha sido tratada más frecuentemente con este producto, sin embargo, a pesar de los años transcurridos no hay una clara evidencia de eficacia o superioridad con respecto a la infiltración clásica y más económica, la infiltración con corticoesteroides.

Otras articulaciones tratadas con AH han sido: la articulación coxo-femoral, la temporo-mandibular, articulaciones del tobillo, articulación trapecio-metacarpiana y otras de la muñeca, y articulaciones facetarias lumbares. Repasamos en el presente artículo las diferentes presentaciones del AH, su mecanismo de acción y modo de empleo. Finalmente tratamos de determinar la eficacia y seguridad de esta técnica que se puede inferir de los múltiples trabajos publicados al respecto.

Palabras clave: Ácido Hialurónico. Osteoartritis. Inyecciones Intraarticulares. Dolor de rodilla.

Abstract

Hyaluronic acid (HA) is a glycosaminoglycan polysaccharide present in many human tissues including synovial fluid. Given its physical-chemical characteristics, it has been used since the early 1990s to promote joint lubrication by infiltrating the degenerate joints, usually the effect of osteoarthritis.

The knee joint is the joint that has most frequently been treated with this product. However, despite years of use, there is no clear evidence of efficacy or superiority over classical and cheaper infiltration with corticoids. Other joints have been treated with hyaluronic acid: hip, temporomandibular, ankle, metacarpal joint, ankle joint, and lumbar facet joints. In this article we review the different presentations of hyaluronic acid, its mechanism of action, and method of use. Finally, we sought to determine the efficacy and safety of this technique that can be inferred from the many published works about it. (Dor. 2015;23(3):27-32)

Corresponding author: Miguel Ángel Caramés Álvarez, cmarenales@centromedicoarenales.es

Key words: Hyaluronic acid. Knee osteoarthritis. Intraarticular injections. Knee pain.

Introducción

El ácido hialurónico (AH), también denominado hialuronato, es un polisacárido glucosaminoglicano no sulfurado, distribuido ampliamente en el cuerpo humano. Está constituido por cadenas de carbohidratos, disacáridos de N-acetilglucosamina y ácido glucurónico (Fig.1). Estas cadenas

forman espirales que tienen la propiedad de retener grandes cantidades de agua y extenderse, ello les confiere la facultad de contribuir a la lubricación y amortiguación de golpes en las articulaciones. Su peso molecular medio es de unos 4 millones de Da^{1,2}.

Fue descubierto en el humor vítreo del ojo bovino en 1934, aunque no fue hasta los años 70 cuando comenzó su uso médico, inicialmente en oftalmología y posteriormente en cirugía plástica, cirugía general, dermatología, medicina estética y traumatología.

El AH forma parte del tejido conectivo y del líquido sinovial, siendo especialmente abundante en el cordón umbilical, el cuerpo vítreo, la piel y el cartílago; tejidos en los que el AH juega un

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor
Unidad de Tratamiento del Dolor Crónico y Neurocirugía Funcional
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
Las Palmas de Gran Canaria
Las Palmas, España
E-mail: cmarenales@centromedicoarenales.es

papel importante. El AH contenido en el líquido sinovial es sintetizado y segregado por las células del propio líquido sinovial, fibroblastos y condrocitos. Las funciones que se le atribuyen al AH, además de la lubricación o amortiguación de golpes, se explican a través de mecanismos como el antiinflamatorio, anabólico, analgésico y condroprotector^{1,3,4}.

El uso de AH en forma de inyecciones intraarticulares en pacientes con artrosis de rodilla fue la primera indicación en traumatología y cirugía ortopédica, desarrollándose a principios de los años 90 bajo el concepto de viscosuplementación propuesto por Balazs. La finalidad de este tratamiento es conseguir un efecto lubricante, mecánico y bioquímico en la articulación afectada de artrosis, buscándose la obtención de un alivio, al menos parcial, de los síntomas dolorosos y una mejoría en la función. En los últimos años las infiltraciones con AH se han extendido a otras articulaciones, como el tobillo, la cadera, el hombro, pequeñas articulaciones de la mano, la articulación temporomandibular o las articulaciones facetarias^{3,4}.

El AH se obtiene de fuentes naturales, sobre todo de la cresta de gallo, pero también de la aleta de tiburón, articulaciones de vacas y otras fuentes animales, o mediante técnicas de bioingeniería por procesos de fermentación bacteriana. Se han desarrollado sistemas de enlaces o estabilización (AH reticulado) para mejorar la viscosidad y disminuir la degradación o frenarla y derivados como los hialanos.

El AH para uso intraarticular (viscosuplementación y aplicación artroscópica) se presenta en jeringas precargadas que suelen contener la sal sódica del AH en forma de solución acuosa estéril y apirógena. Hay comercializados numerosos preparados de diferentes orígenes, aunque la mayoría son biotecnológicos, con volúmenes comprendidos entre 0,7 y 10 ml, concentración de 0,5, 1 o 2% y peso molecular desde 500 hasta 2.400 kDa. Los preparados para infiltración intraarticular (viscosuplementación) suelen presentarse en volúmenes de 1 a 3 ml y concentraciones del 1 o 2%. En la tabla 1 vemos las características de algunas de las presentaciones comercializadas^{3,4}.

Los preparados de AH comercializados son, en general, considerados de bajo peso molecular (por debajo de 2.000.000 de Da), hablándose de alto peso molecular cuando superan los 6.000.000 de Da, como es el caso del Synvisc®, que contiene hilanos, productos derivados del AH².

La degradación del AH tiene lugar en los tejidos que rodean la articulación por la misma vía metabólica que el AH endógeno, se metaboliza en el hígado y se excreta por los riñones. Su tiempo de eliminación del líquido sinovial parece ser muy diferente según la presentación, así en la ficha técnica del Hyalgán se habla de 2 o 3 días y en el caso del Durolane de 4 semanas^{1,3,4}.

Existen también preparados orales de AH, comercializados como condroprotectores.

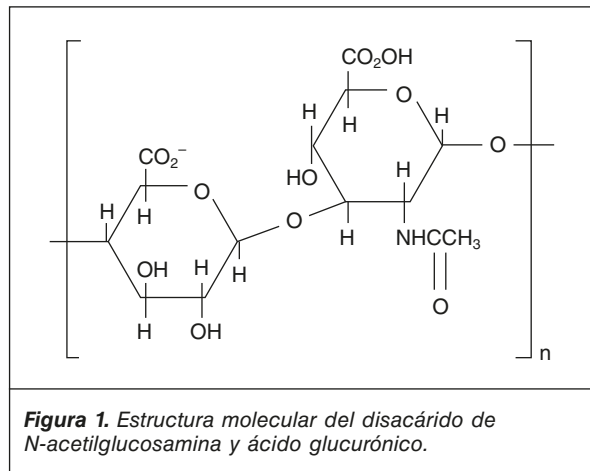


Figura 1. Estructura molecular del disacárido de N-acetilglucosamina y ácido glucurónico.

Mecanismo de acción del ácido hialurónico

En las articulaciones artrósicas se han demostrado cambios en el volumen y las características del líquido sinovial, como el incremento de los radicales libres, de citocinas inflamatorias o enzimas proteolíticas. Diversos cambios inflamatorios conducen al incremento de la permeabilidad para el AH y como consecuencia de todo ello finalmente se produce una disminución de la concentración de AH y de su peso molecular. Algunos estudios demuestran que citocinas como la interleucina (IL) 1 β o el factor de necrosis tumoral α , además de dañar directamente el cartílago articular, estimulan la AH sintetasa con el acúmulo inicial del AH y posteriormente su fragmentación^{2,5}.

Se han propuesto y defendido múltiples mecanismos de acción por los cuales el AH frenaría los cambios degenerativos en las articulaciones artrósicas y mitigaría el dolor relacionado con éstos, entre ellos los siguientes^{2,4-6}:

- Modulación de los mediadores de la inflamación: Diversos estudios han demostrado la disminución inducida por el AH de la producción de interleucinas o del factor de necrosis tumoral. La producción de PGE2 inducida por IL-1 α también se vio disminuida por el AH.
- Efecto antioxidante: En pacientes infiltrados con AH se ha comprobado la reducción del óxido nítrico, compuesto que disminuye la síntesis de prostaglandinas y colágeno tipo II.
- Efecto remodelador de los tejidos.
- Efecto directo antinociceptivo mediante la disminución de la síntesis de bradicinina y sustancia P.
- Protección del condrocito inhibiendo la apoptosis acelerada en la osteoartritis.
- Inhibición de la producción de metaloproteasas implicadas en la evolución de la artrosis.
- Inhibición de la degradación y estímulo de la síntesis de proteoglicanos del cartílago articular.

Tabla 1. Características de algunos de los preparados comerciales con ácido hialurónico

Nombre comercial	Empresa/Laboratorio	Peso Mol. (kDa)	Concentración	Volumen	Otras Considerac.
Adant	Tedec-Meiji	800.000	1%	2,5 ml	Producto sanitario
Durolane	Zambon	1.000.000	2%	3 ml	Producto sanitario
Hyalgán	Bioibérica farma	600.000	1%	2 ml	Medicamento. El que tiene más estudios
Arthrum H	LCA Pharm	2.400.000	2%	2 ml	Producto sanitario
Ostenil	Masterfarm	1.200.000	1%		Producto sanitario
Go-On	Rottapharm	1.100.000	1%	2,5 ml	Producto sanitario
Suprasyn	Meda	600.000	1%	2 ml	Producto sanitario
Synvisc/One	Sanofi	6.000.000	0,8%	2/6 ml	Medicamento

Modo de empleo

Antes de efectuar la técnica de inyección se descartarán todas las posibles causas de contraindicación, como trastornos de la coagulación, infección en la zona de punción, infección sistémica, infección articular, inflamación aguda, hipersensibilidad conocida al principio activo o a las proteínas procedentes de aves o condrocalcinosis (posibilidad de crisis aguda). Valoraremos la relación beneficio/riesgo en casos de estasis venosa o linfática. No está demostrada su seguridad en mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o en niños.

La técnica de inyección articular no variará respecto a la que se efectúe para cualquier tipo de infiltración intraarticular. Se utilizará la ecografía o el control fluoroscópico para articulaciones profundas como la de la cadera. Se recomienda pinchar con una aguja 18 a 22 G en condiciones de asepsia y evitando los desinfectantes que contengan sales amónicas cuaternarias, como el cloruro de benzalconio o de etilbencilo, pues pueden hacer precipitar el AH. Se aspirará y de existir derrame articular hemos de vaciarlo, comprobando que el líquido sinovial extraído no presenta características que hagan sospechar la existencia de infección. Calentaremos el fármaco hasta la temperatura ambiente y no mezclaremos el AH con otros productos, aunque puede utilizarse un pequeño volumen de contraste (1 ml) para comprobar la adecuada localización de la aguja dentro de la articulación.

El volumen a inyectar dependerá de la articulación a tratar: 2-3 ml para articulaciones grandes (rodilla, cadera u hombro), 1-2 ml para articulaciones medianas (codo o tobillo) y 1 ml para articulaciones pequeñas (temporo-mandibular, facetaria o trapecio-metacarpiana). La ficha técnica del Synvisc/One recomienda un volumen de 6 ml en la articulación de la rodilla.

El contenido de cada jeringuilla se utilizará para un solo uso.

Tras la inyección se movilizará pasivamente la articulación para garantizar la adecuada distribución intraarticular del producto. Recomendaremos reposo relativo las primeras 48 horas tras la administración del AH.

La periodicidad de administración dependerá de la presentación elegida, siendo recomendada la inyección única (Durolane o Synvisc) o de 3 o 5 infiltraciones separadas por una semana (Adant e Hyalgán, respectivamente). En general no se recomienda el repetir la infiltración hasta transcurridos al menos 6 meses. La jeringuilla precargada de AH ha de ser conservada a temperatura inferior a 25-30 grados y nunca se congelará²⁻⁴.

Eficacia y seguridad de la administración intraarticular del ácido hialurónico

Aunque la inyección intraarticular de AH se ha utilizado y se utiliza en múltiples articulaciones, es en la articulación de la rodilla donde se centra la mayor parte de la experiencia derivada de los tratamientos efectuados y, como consecuencia de ello, la mayoría de los trabajos sobre la eficacia y seguridad de esta técnica están referidos a esta articulación. Los trabajos publicados en los últimos 10 años sobre la viscosuplementación con AH en la articulación de la rodilla son abundantes, superando el centenar, e incluyen varias revisiones sistemáticas y metaanálisis a los que haremos referencia a continuación.

En 1995 Adams publicó un ensayo multicéntrico sobre 102 pacientes que tomaban AINE por osteoartritis de rodilla⁷. Los pacientes fueron distribuidos en 3 grupos:

- Continuaron con AINE y se les practicaron 3 artrocentesis de rodilla.

Tabla 2. Resultados del trabajo de Modawal⁸

Semana	1	5-7	8-12	15-22
Diferencia en EVA	4,4	17,7	18,1	4,4
IC	1,1-7,2	7,5-28, 0	6,3-29,9	-15,3-24,1

IC: intervalo de confianza.

- Interrumpieron los AINE y se inyectó intraarticularmente Hyalgán GF 20 semanalmente y durante tres semanas.
- Continuaron con AINE y además se inyectó el AH.

Se evaluó el nivel de dolor y la función en las semanas 1, 2, 3, 7, 12 y 26.

El estudio concluye que la viscosuplementación con Hyalgán GF 20 fue al menos tan buena o mejor que el tratamiento continuado con AINE y los resultados a las 26 semanas de los grupos que recibieron AH fueron significativamente mejores que el grupo de AINE solos.

Modawal publica en 2005 un metaanálisis sobre un total de 11 ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, encontrando los cambios en la Escala Visual Analógica (EVA) que se expresan en la tabla 2.

El autor concluye que el AH es moderadamente eficaz entre las 5 y las 10 semanas en la reducción del dolor articular.

Bellamy publica otro metaanálisis⁹ en 2006 en el que valora 76 trabajos simple o doble ciego y comparados con placebo (40 trabajos), corticosteroides intraarticulares¹⁰, AINE⁶, terapias físicas o ejercicio⁵, artroscopia², tratamiento convencional² u otro AH¹¹. Entre los resultados ofrecidos destaca la eficacia del AH frente al placebo con una mejoría del dolor, especialmente marcada entre las semanas 5 a 13, de entre el 28 y el 54%. La función mejoraría entre el 9 y el 32%. Comparativamente con los pacientes tratados con AINE la eficacia fue similar y frente a los sometidos a infiltraciones con corticosteroides parece existir un efecto más duradero en los pacientes tratados con AH. El autor concluye que este análisis apoya el uso del AH en el tratamiento de la artrosis de rodilla.

Entre 2003 y 2006 se publicaron otros 4 metaanálisis: Lo en 2003¹², Wang en 2004¹³, Arrich en 2005¹⁴ y Medina en 2006¹⁵. En todos ellos, excepto en el de Arrich, se determina que el AH es moderadamente superior al placebo, aunque no más allá de las 30 semanas en el mejor de los casos, habiendo grandes diferencias en el tiempo máximo de eficacia entre los diferentes estudios. Los efectos adversos son escasos y leves. Arrich sin embargo concluye que el AH es clínicamente inefectivo y se puede asociar con mayor riesgo de efectos adversos que el placebo.

La revisión sistemática/metaanálisis de Campbell¹⁶ publicada en 2007 trata de buscar

explicación a las diferencias de valoración plasmadas en los 6 metaanálisis previamente comentados. Plantea que estos 6 metaanálisis eligieron un número *x* de estudios a valorar de un total de 57 pero, al ser muy diferentes los criterios de inclusión, el *pool* de trabajos seleccionado fue muy diferente para cada uno. Por otro lado los tiempos de valoración, las técnicas de medida de resultados y los análisis estadísticos también fueron muy discordantes. Todo ello explica los resultados heterogéneos; no obstante concluye que hay un probable moderado beneficio en la terapia con AH, con un bajo riesgo de daño.

En el año 2011 Bannuru¹⁰ publica un nuevo metaanálisis en el que incluye 54 trabajos que suman un total de 7.545 pacientes. El tamaño del efecto encontrado en las semanas 4, 8 y 24 tras las infiltraciones con AH y los IC de un 95% son los expresados en la tabla 3.

Bannuru concluye que el AH es eficaz a las 4 semanas, tiene un pico de eficacia a las 8 semanas y un efecto residual a las 24.

Rutjes en 2012 publica una nueva revisión sistemática y metaanálisis¹⁷ estudiando 89 trabajos que involucraron a 12.667 pacientes y en la que valora los cambios en la intensidad del dolor, la función y los efectos adversos.

En cuanto a la disminución del dolor, que fue valorada en 71 trabajos con 9.617 pacientes, encuentra un tamaño del efecto de $-0,37$ (IC 95%: $-0,46/-0,28$), que en la discusión del trabajo lo califica como pequeño efecto y clínicamente irrelevante. Análisis estratificados revelan que la disminución del dolor fue mayor en las siguientes circunstancias: cuando el ocultamiento del pinchazo de AH no fue adecuado, la valoración ciega de resultados no fue clara, el grupo tratado fue menor de 100 pacientes, el estudio fue publicado (frente a los 5 no publicados; $p = 0,040$) y cuando el número de inyecciones fue de 1 o 2.

Los cambios en la función física fueron valorados en 52 trabajos y 7.904 pacientes, determinando un tamaño del efecto de $-0,33$ (IC 95%: $-0,43/-0,22$). Por último, encuentra diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo placebo ($p < 0,05$) en los efectos adversos serios, especialmente en los trabajos con evaluación de los resultados con simple o doble ciego, fueron descritos en 14 trabajos, afectando al 0,74% de los pacientes de los grupos AH frente al 0,57% de los grupos placebo, apreciándose una diferencia estadísticamente significativa, al igual que se

Tabla 3. Resultados del metaanálisis publicado por Bannuru¹⁰

	Tamaño del efecto	IC 95%
AH semana 4	0,3	0,17-0,45
AH semana 8	0,46	0,28-0,65
AH semana 24	0,21	0,10-0,31
Paracetamol	0,13	0,04-0,22
AINE	0,29	0,22-0,35
Inhibidores de la COX-2	0,44	0,33-0,55

Se incluyen los tamaños del efecto e IC del paracetamol, AINE e inhibidores de la COX-2 publicados en otros trabajos. Se considera tamaño del efecto clínicamente relevante, aunque pequeño, a partir de 0,2; efecto medio a partir de 0,5 y efecto grande a partir de 0,8.

Tabla 4. Resultados en seguridad de la Revisión Sistemática publicada por Rutjes¹⁷

Resultado en seguridad	Riesgo relativo (IC 95%)	Valor de p
Serio efecto adverso	1,41	0,039
Abandonos por efectos adversos	1,33	0,040
Eventos adversos locales	1,34/1,26	0,001/0,012

comprobó en los abandonos y en los efectos adversos locales y se refleja en la tabla 4.

Rutjes concluye diciendo que «el beneficio de la viscosuplementación en el dolor y la función en pacientes con osteoartritis sintomática de rodilla es mínimo o inexistente. Dado el incremento de riesgo de eventos adversos serios y eventos adversos locales, la administración de estos preparados debe ser interrumpida».

En 2013 Printz realiza una nueva revisión sistemática¹⁸, en la que se centra en un posible conflicto de intereses en los autores de los 48 trabajos que selecciona. Comprueba que 17 trabajos fueron financiados por la industria y 31 no lo fueron. En ningún estudio financiado por la industria se exponen conclusiones desfavorables, mientras que en 11 de los 31 estudios no financiados se determina que el AH no es más efectivo que el placebo.

En 2013 Trigkilidas¹⁹ selecciona 14 trabajos de un total de 188 testados, obteniendo las siguientes conclusiones: hay una débil evidencia que apoya la eficacia de las infiltraciones con AH, la evidencia de que es más eficaz que las infiltraciones con corticoesteroides es aún más débil, el pico de efecto es a las 8 semanas de la última infiltración, posiblemente los esteroides son más efectivos que el AH en las 4 primeras semanas, siendo el AH superior desde las 4 hasta las 8 semanas y el efecto a los 6 meses es dudoso.

Finalmente en 2014 Maratea²⁰ estudia la tendencia temporal de la efectividad de las infiltraciones de AH mediante la técnica de metarregresión en 68 trabajos, comprobando que con el paso del tiempo la efectividad cada vez se pone más en duda, aconsejando el abandonar esta técnica.

La eficacia y seguridad de las infiltraciones de AH ha sido comparada con otros fármacos y técnicas^{11,21-23}: tales como los corticoesteroides, como ya ha sido mencionado, plasma rico en factores de crecimiento o técnicas de rehabilitación como el TENS. La infiltración de plasma rico en plaquetas o factores de crecimiento, en auge en los últimos años, parece ser significativamente más efectiva que la de AH, aunque con más reacciones postinyección. El TENS con electrodos de punta de plata también parece mostrarse más efectivo que el AH intraarticular.

El AH no es un producto económico, como sí es el caso de los corticoesteroides, seguramente por ello se han realizado análisis de costes de la viscosuplementación, viéndose por ejemplo que ésta retrasa el implante de las prótesis de rodilla en 2,6 años de media, convirtiéndose en una intervención costo-efectiva²⁴.

Eficacia y seguridad del ácido hialurónico en otras articulaciones

Posiblemente la articulación en la que se ha utilizado más el AH, tras la de la rodilla, será en la articulación de la cadera, donde se han comunicado favorables efectos, sobre todo si la técnica de inyección se realiza con control ecográfico²⁵⁻²⁸, aunque estos estudios no fueron comparados con placebo.

En 2003 Shi publica una revisión sistemática²⁹ sobre 7 estudios, aleatorizados, ciegos y controlados con placebo, concluyendo que hay insuficiente y consistente evidencia que apoye o rechace el uso de hialuronato en el tratamiento de pacientes con alteraciones de la articulación temporomandibular.

En la articulación del tobillo no hay clara evidencia de eficacia, posiblemente, como plantea Abate³⁰, por tratarse de una articulación compleja y varios trabajos se realizaron en articulaciones postraumáticas o la técnica no utilizó control radiográfico³¹.

Hay trabajos no controlados que encuentran efectos positivos en la articulación trapecio-metacarpiana y articulaciones de la muñeca^{30,32} y modesta o nula eficacia en las articulaciones facetarias lumbares^{33,34}.

Conclusiones

La heterogeneidad de los trabajos publicados sobre la eficacia y seguridad de las infiltraciones de AH en la rodilla, los diferentes criterios seguidos para la selección de trabajos en los metaanálisis o revisiones sistemáticas, los resultados dispares de trabajos y metaanálisis, los posibles conflictos de intereses y la débil evidencia de eficacia mostrada en aquellos trabajos o revisiones que la encuentran, hacen que esta técnica haya de ser considerada pobremente eficaz, eficacia ésta que dudosamente compensará los riesgos que presenta, aunque éstos sean infrecuentes y de poca importancia.

La eficacia y seguridad en otras articulaciones está por demostrar.

Bibliografía

1. Goldberg VM, Buckwalter J. Hyaluronans in the treatment of the osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13:216-24.
2. Monfort J, Benito P. El ácido hialurónico en el tratamiento de la artrosis. *Reumatol Clin*. 2006;2(1):36-43.
3. Ácido hialurónico en osteoartritis (Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del CHU Juan Canalejo). http://gruposdetrabaja.sefh.es/genesis/informesgenesis/hialuronico_chjc_11_05.doc.
4. Fichas técnicas de Durolane®, Hyalgán® y Synvisc-One®.
5. Ayhan E, Kesmezacar H, Akgun I. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World J Orthop*. 2014;5(3):351-61.
6. Takahashi K, Goomer RS, Harwood F, et al. The effect of hialuronan on chondrocyte on matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), Interleukin-1 β and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) gene expression during the development of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999;7:182-90.
7. Adams ME, Adkinson MH, Lussier AJ, et al. The role of viscosupplementation with hylan in the treatment of osteoarthritis of the knee. A Canadian multicenter trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthritis Cartilage*. 1995;3(4):213-25.
8. Modawal A, Ferrer M, Choi HK, et al. Hyaluronic acid injection relieve knee pain. *J Fam Pract*. 2005;54(9):758-67.
9. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19(2):CD005321.
10. Bannuru R, Natov N, Dasi U, et al. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:611-9.
11. Leighton R, Akemark C, Therrier R, et al. NASHA Hyaluronic acid vs methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multicentre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22:17-25.
12. Lo GH, La Valley M, McAlindon T, Felson D. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis. A meta-analysis. *JAMA* 2003;290:3115e21.
13. Wang CT, Lin J, Change CJ, Lin YT, Hou SM. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg* 2004;86-A:538e45.
14. Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Mullner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005;172:1039e43.
15. Medina JM, Thomas A, Denegar CR. Knee osteoarthritis: should your patient opt for hyaluronic acid injection? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Fam Pract* 2006;55(8):669e75.
16. Campbell J, Bellamy N, Gee T. Differences between systematic reviews/meta-analyses of hyaluronic acid/hyaluronan/hylan in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15:1424-36.
17. Rutjes A, Jüni P, Costa B, et al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157:180-92.
18. Printz J, Lee J, Knesek M, et al. Conflict of interest in the assessment of Hyaluronic Acid for Osteoarthritis of the knee: An updated Systematic Review. *J Arthroplasty*. 2013;28:30-3.
19. Trigkilidas D, Anand A. The effectiveness of hyaluronic acid intra-articular injection in managing osteoarthritic knee pain. *Ann R Coll Surg Engl*. 2013;95:545-51.
20. Maratea D, Fadda V, Trippoli S, et al. Viscosupplementation in patients with knee osteoarthritis: temporal trend and benefits assessed by meta-regression. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014;24:829-30.
21. Vaquerizo V, Plasencia MA, Arribas I, et al. Comparison of intra-articular injections of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus Durolane Hyaluronic acid in the treatment of patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthroscopy*. 2013;29:1635-43.
22. Filardo G, Kon E, Di Martino A, et al. Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:229.
23. Chen W, Hsu W, Lin Y, et al. Comparison of intra-articular hyaluronic acid injection with transcutaneous electric nerve stimulation for the management of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94:1482-9.
24. Mar J, Romero M, Arrospe A, et al. Cost-analysis of viscosupplementation with hyaluronic acid in candidate knee replacement patients with osteoarthritis. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2013;57:6-14.
25. Migliore A, Massafra U, Bizzi E, et al. Intra-articular injection of hyaluronic acid (MV 1.500-2.000 kDa;HyalOne) in symptomatic osteoarthritis of the hip: a prospective cohort study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2011;131:1677-85.
26. Paoloni M, Di Sante L, Dimaggio M, et al. Kinematic and kinetic modifications in walking of hip osteoarthritis patients induced by intra-articular injections of hyaluronic acid. *Clin Biomech*. 2012; 27: 661-5.
27. Battaglia M, Guaraldi F, Vannini F, et al. Efficacy of ultrasound-guided intra-articular injection of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for hip osteoarthritis. *Orthopedics*. 2013;36:1501-8.
28. Migliore A, Tormenta S, Lagana B, et al. Safety of intra-articular injection of hyaluronic acid products by ultrasound guidance: an open study from ANTIGE register. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:1752-9.
29. Shi Z, Guo C, Awad M. Hyaluronate for temporomandibular joint disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1)CD002970.
30. Abate M, Schiavone S, Salini V. Hyaluronic acid in ankle osteoarthritis: why evidence of efficacy is still lacking? *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:277-81.
31. Lucas J, Darcel V, Chauveaux D, et al. Viscosupplementation of the ankle: a prospective study with an average follow-up of 45.5 months. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2013;99(5):593-9.
32. Schütz A, Dobner P. Effect of wrist arthroscopy with intraarticular hyaluronan substitution therapy: a randomized, controlled, prospective, non-blinded, single-centre, comparative trial. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2013;45:277-84.
33. Cleary M, Keating C, Poynton AR. Viscosupplementation in lumbar facet joint arthropathy: a pilot study. *J Spinal Disord Tech*. 2008;21:29-32.
34. DePalma M, Ketchum J, Queler E, et al. Prospective pilot study of painful lumbar facet joint arthropathy after intra-articular injection of hylan G-F 20. *PM R*. 2009;1:908-15.

Polimedicação no Doente Idoso com Dor Crónica

Filipa Madeira¹, Adriana Santos¹, Paulo Roberto², Teresa Lapa^{1,2} e Ana Valentim¹

Resumo

Introdução: A polimedicação é comum no doente idoso, e acarreta vários problemas relacionados não só com efeitos adversos e interações medicamentosas, como também na adequação e cumprimento das terapêuticas instituídas. **Objetivos:** Os autores pretenderam avaliar o nível de polimedicação nos doentes idosos que frequentam a consulta de dor crónica e, recorrendo a índices de qualidade da prescrição, de que forma medicamentos com efeitos potencialmente perigosos contribuem para a polimedicação nestes doentes. **Métodos:** Foi efetuado um levantamento de todas as primeiras consultas realizadas na consulta de dor crónica, no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), durante o ano de 2013. Foram incluídos apenas os indivíduos idosos (com idade igual ou superior a 65 anos – n = 223), tendo sido recolhidos dados demográficos e número de princípios ativos prescritos. Recorreu-se à aplicação dos critérios de Beers para o estudo do uso de medicação inapropriada na amostra. Para a análise estatística, foram utilizados o coeficiente de correlação de Pearson e regressão linear múltipla. **Discussão e conclusões:** A polimedicação está presente em cerca de 90% da amostra, sendo os analgésicos os fármacos que mais contribuem para este fenómeno. Encontra-se uma correlação positiva entre doentes institucionalizados e polimedicação (p < 0,01). Estes resultados reforçam a importância da revisão exaustiva da medicação prescrita, em cada consulta, e a necessidade de diminuir o número de princípios ativos prescritos por forma a diminuir os riscos associados a esta prática.

Palavras-chave: Polimedicação. Idoso. Dor crónica.

Abstract

Background: Polypharmacy is a common finding among older adults and is a known risk factor for adverse drug events, inappropriate prescribing, and drug-induced symptoms. The use of larger numbers of drugs is also associated with problems in compliance and adequacy to drug regimens. **Objective:** The aim of this study was to investigate the occurrence of polypharmacy in elderly chronic pain patients and analyze (using prescribing quality indicators) if inappropriate medication was contributing to this practice. **Methods:** Data from chronic pain consultation was analyzed. Only elderly patients (≥ 65 years) in their first visit were included (n = 223). The authors collected demographic information and number of drug active ingredients prescribed. Beers criteria were used as a proxy measure for inappropriate prescribing. Statistical associations were assessed by Pearson correlation coefficient and by multiple linear regression. **Discussion and conclusions:** Polypharmacy is a recurrent finding, being present in 90% of patients. The drugs that most contribute to these phenomena were analgesics. This data stresses the need for a higher vigilance against excessive and inappropriate prescribing. (Dor. 2015;23(3):33-6)

Corresponding author: Filipa Madeira, filipamadeira@sapo.pt

Key words: Polypharmacy. Elderly. Chronic pain.

¹Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)
Coimbra, Lisboa

²Faculdade de Ciências da Saúde
Universidade da Beira Interior
Covilhã, Lisboa
E-mail: filipamadeira@sapo.pt

Introdução

A prevalência de doença crónica e a necessidade de medicação aumentam à medida que a idade vai avançando¹. Foram identificados vários fatores de risco para instituição de medicação múltipla: características demográficas (idade, raça caucasiana, sexo, nível educacional, se reside só ou acompanhado), existência de patologias crónicas e características e número de técnicos de saúde envolvidos^{2,3}.

Embora a polimedicação esteja diretamente relacionada com o número de diagnósticos de doença crónica, tem-se observado, ao longo dos anos, um aumento da tendência para a polimedicação. Tal tendência parece estar correlacionada com o aumento crescente de protocolos e *guidelines* de tratamento (para diferentes ou múltiplas entidades clínicas), e com a disponibilidade e comparticipação de uma grande variedade de princípios ativos⁴.

Devido a particularidades da farmacocinética (alterações da composição corporal e da função renal e hepática) e farmacodinâmica (aumento da sensibilidade às drogas) do doente idoso, o risco de reações adversas e interações medicamentosas é superior neste grupo etário^{5,6}.

Outro dos riscos da polimedicação prende-se com o «*prescribing cascade*», isto é, quando um efeito adverso de um fármaco é incorretamente percebido como um novo problema nosológico e leva, por essa razão, à prescrição de mais fármacos, aumentando assim, ainda mais, o risco de interações e de novos efeitos adversos⁷.

A polimedicação está também diretamente relacionada com a diminuição da adesão aos tratamentos prescritos, tendo como consequência o tratamento desadequado de patologias crónicas como a diabetes, a doença mental e a hipertensão, com todas as consequências implicadas⁸.

O uso de medicação múltipla aumenta também a probabilidade de prescrição de medicação inapropriada⁹.

Na verdade, a escolha de fármacos na população idosa é frequentemente inapropriada, não só pela complexidade da prescrição, mas também por fatores relacionados com o doente, o médico e fatores relacionados com o sistema de saúde. A prescrição inapropriada é responsável por morbilidade importante, e acarreta um importante impacto económico e clínico, quer para os doentes, quer para a sociedade².

Pretendeu-se, com este trabalho, avaliar a existência de polimedicação no doente idoso que recorre à Unidade de Dor Crónica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (UDC-CHUC), e analisar se nessa medicação estão incluídos fármacos potencialmente inapropriados para este grupo etário.

Métodos

Estudo retrospectivo efetuado entre 1 de janeiro e 31 de dezembro de 2013, que incluiu doentes

(primeira consulta) em idade geriátrica (idade \geq 65 anos) seguidos na UDC-CHUC (N = 223). Procedeu-se à caracterização demográfica da população em estudo (grupo etário, género, estado civil, nível educacional, tipo de consulta, se vive em instituição ou na comunidade, se reside em área rural ou urbana, se vive só ou acompanhado, existência de comorbilidades).

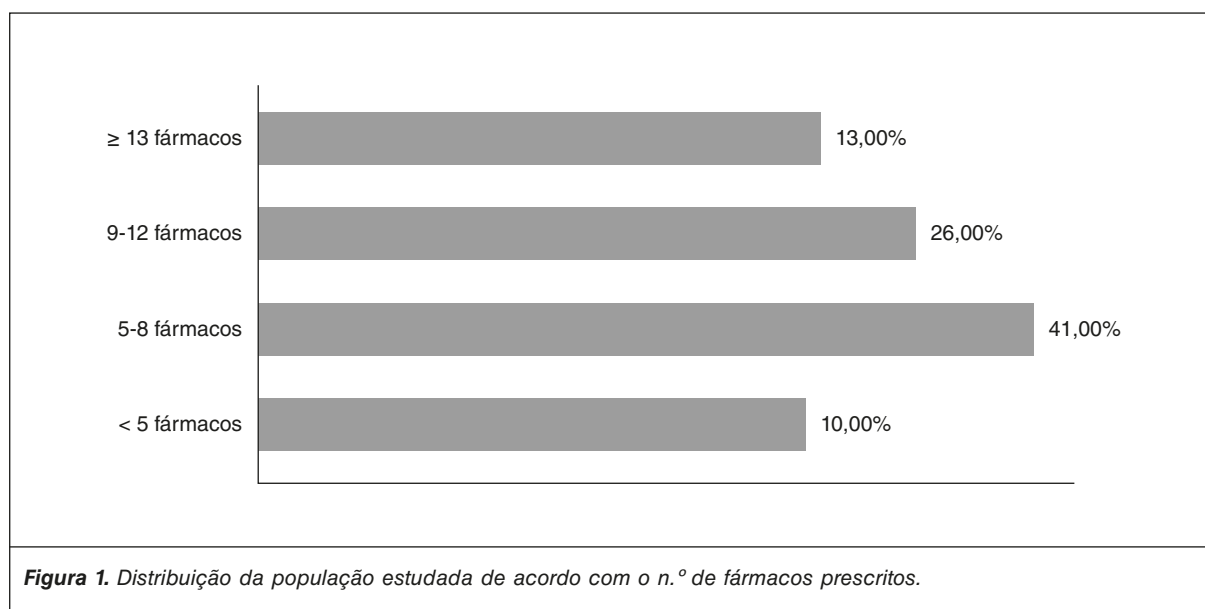
Embora não exista consenso na definição de polimedicação^{10,11}, o *cut-off* usado neste estudo para definição de polimedicação foi, à semelhança de outros^{12,13}, o uso de cinco ou mais princípios ativos. Além da polimedicação, foi ainda pesquisada a frequência de prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados, utilizando os critérios de Beers da Associação Americana de Geriatria/revisão de 2012¹⁴.

Os dados demográficos foram categorizados e, quando adequado, transformados em variáveis binárias. A idade foi categorizada em classes com cinco anos de extensão. A análise estatística foi realizada em SPSS 20.0. Utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson para determinar as variáveis implicadas na polimedicação. Foi considerado um intervalo de confiança de 99% para estabelecer correlação significativa (as variáveis excluídas não são referidas). Os fármacos foram classificados por grupo e caracterizados como presentes ou ausentes na medicação do doente. Foi realizada regressão linear múltipla para o número de fármacos pelo método *stepwise*, com critério de inclusão $p < 0,1$ e de exclusão $p < 0,05$. O valor do coeficiente de regressão foi utilizado para ordenar o impacto de cada grupo para o número total de medicamentos.

Resultados

Da análise efetuada, verifica-se que cerca de 34% dos doentes têm idade igual ou superior a 80 anos, são sobretudo mulheres (61,9%), casados (40,4%), residindo em área rural (65,9%), sendo que apenas 6,3% da amostra está institucionalizada. A grande maioria dos doentes é analfabeta (24,3%) ou têm frequência apenas do 1.º ciclo (59,5%). O motivo da consulta foi maioritariamente por dor não oncológica (64,1%) havendo quase sempre referência a comorbilidades (92,4%) (Quadro 1). Só em 10% dos doentes se verifica a prescrição de menos de cinco princípios ativos (Fig. 1). Da observação dos dados, verifica-se a existência de uma correlação positiva entre o número de princípios ativos e a residência em instituição ($p < 0,01$), não sendo o mesmo observado, ao contrário do que se poderia esperar, no que concerne ao tipo de consulta (oncológico/não oncológico). Observa-se que há uma tendência à polimedicação à medida que a idade avança, sendo esta muito prevalente (92,9%) na classe acima dos 80 anos. Dos doentes que vivem sozinhos, 87,8% são polimedcados, o que não é significativamente diferente dos

Quadro 1. Características demográficas da população estudada	
Características demográficas	Total
Número de doentes	223
Género (F:M)	138:85
Área de residência (Rural:Urbano)	147:69
Tipo de consulta (não oncológico: oncológico)	143:75
Comorbilidades	206



que vivem acompanhados (90,1%). As restantes variáveis recolhidas não parecem contribuir significativamente para a polimedicação.

As classes de fármacos que mais contribuem para o número de princípios ativos usados são, por ordem decrescente na regressão linear múltipla, os analgésicos (paracetamol e metamizol), os antidepressivos, os anticoagulantes e antiagregantes e os anti-inflamatórios não esteroides (AINE), antidemenciais, moduladores da função tiroideia, anticonvulsivantes, metoclopramida e relaxantes musculares não parecem contribuir significativamente tendo, por isso, sido excluídos.

Conclusões

Do estudo efetuado, verifica-se que um número significativo de doentes que recorre à consulta da dor está polimedicado. Observa-se ainda que princípios ativos potencialmente inapropriados contribuem, significativamente, para essa polimedicação (respetivamente, antidepressivos e AINE). Assim, a polimedicação coloca aos médicos que trabalham em unidades de dor crónica,

importantes questões, nomeadamente: a) a necessidade de identificação de medicação inapropriada no reportório farmacológico do doente idoso; b) a necessidade de prever que medicações, à partida inofensivas, podem tornar-se potencialmente inapropriadas quando associadas a outros princípios ativos e c) o impacto que a iatrogenia medicamentosa tem nas queixas apresentadas pelo doente.

Por outro lado, verifica-se ainda que os doentes que vivem sozinhos estão amplamente polimedcados, o que coloca o médico perante o problema da adequação e adesão ao plano terapêutico. Tal poderá condicionar o sucesso ou insucesso no tratamento da dor crónica. Assim, em estudos posteriores seria pertinente estudar com que frequência estes doentes recorrem ao serviço de urgência, na sequência de efeitos relacionados com as interações medicamentosas, ou avaliar qual o nível de adequação e adesão à terapêutica instituída em doentes idosos polimedcados, tratados no âmbito da unidade de dor crónica.

Bibliografia

1. Ferchichi S, Antoine V. Appropriate drug prescribing in the elderly. *Rev Med Interne*. 2004;25:582-90.
2. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*. 2007;370 (9582):173-84.
3. Veehof LJG, Stewart RE, Haaijer-Raskamp FM, Meyboom-de Jong B. The development of polypharmacy. A longitudinal study. *Fam Pract*. 2000;17:261-7.
4. Tinetti ME, Bogardus ST, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2870-4.
5. ElDesoky ES. Pharmacokinetic-pharmacodynamic crisis in the elderly. *Am J Ther*. 2007;14(5):488-98.
6. Koeberlein J, Gottschall M, Czarnecki K, Thomas A, Bergmann A, Voigt K. General practitioners' views on polypharmacy and its consequences for patient health care. *BMC Fam Pract*. 2013; 14:119.
7. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*. 1997;315(7115):1096-9.
8. Kumar A, Kumar J, Iyer B, Kumar S, Kempegowda P. Impact of pill burden and socioeconomic status of patients on adherence to pharmacologic therapy in elderly. *The West London Medical Journal*. 2014;6(1):23-8.
9. Gurwitz JH. Polypharmacy: a new paradigm for quality drug therapy in the elderly? *Arch Intern Med*. 2004;164(18):1957-9.
10. Haider SI, Johnell K, Thorslund M, Fastbom J. Analysis of the association between polypharmacy and socioeconomic position among elderly aged ≥ 77 years in Sweden. *Clin Ther*. 2008; 30(2):419-27.
11. Junius-Walker U, Theile G, Hummers-Pradier E. Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. *Fam Pract*. 2007;24(1):14-9.
12. Nobili A, Licata G, Salerno F, et al. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards - The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(5):507-19.
13. Gnjjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, et al. Polypharmacy cut off and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(9):989-95.
14. Lund BC1, Steinman MA, Chrischilles EA, Kaboli PJ. Beers criteria as a proxy for inappropriate prescribing of other medications among older adults. *Ann Pharmacother*. 2011;45(11):1363-70.

Comentário Crítico

Patrícia R. Pinto e Armando Almeida

«*The Toronto General Hospital Transitional Pain Service: development and implementation of a multidisciplinary program to prevent chronic postsurgical pain*» by Katz J, Weinrib A, Fashler SR, et al. *J Pain Res.* 2015 Oct 12;8:695-702.

Introdução

Em 1998, Crombie, Davis e Macrae¹ publicaram um artigo pioneiro, revelador e com um impacto considerável na área da dor cirúrgica. Concluía-se, nesse artigo, que a realização de cirurgias constituía a segunda causa de dor crónica, com 22,5% dos pacientes atendidos em clínicas de dor no Reino Unido, a relacionarem o seu problema de dor com o procedimento cirúrgico. Foi o primeiro artigo sobre dor crónica pós-cirúrgica (DCPC). Mais tarde, e já após a publicação de inúmeros trabalhos sobre o tema, Vissers (2006)² apelida a ocorrência de «epidemia silenciosa».

Ficou, assim, muito claro que seria da maior pertinência humana, social e científica, a realização de estudos que se focassem na identificação dos fatores de risco associados ao desenvolvimento de DCPC. Compreendeu-se que é de crucial importância a determinação de fatores de risco para a cronificação da dor, na medida em que pode orientar para a adoção de medidas de prevenção, nomeadamente através da conceção e implementação de intervenções direcionadas para a eliminação, gestão ou modificação desses mesmos fatores.

Efetivamente, nos últimos anos, e desde a supracitada pioneira e marcante publicação de 1998¹, que os avanços na identificação de fatores de risco para a DCPC têm sido substanciais. Aliás, em 2008, William Macrae publicou um outro artigo³, no *British Journal of Anaesthesia*, designado: «*Chronic post-surgical pain: 10 years on*» em que o autor reconhece como satisfatórios os avanços efetuados no estudo desta problemática.

De uma forma geral, e perspetivando esses fatores de risco em termos da sua ocorrência

temporal, estes têm sido sistematicamente agrupados em três tipos²⁻⁵: pré-cirúrgicos (ex: existência de dor pré-cirúrgica, fatores psicológicos, demográficos, genéticos); intracirúrgicos (ex: lesão de nervos, repetição de cirurgias, tipo de anestesia) e pós-cirúrgicos (ex: dor aguda pós-cirúrgica, fatores psicológicos, tipo de analgesia, quimioterapia ou radioterapia adjuvante). A identificação de pacientes que apresentam fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento de DCPC e a subsequente intervenção junto dos mesmos, no sentido de eliminar, gerir ou modificar esses fatores, é uma recomendação importante na prevenção da cronificação da dor. No sentido de facilitar este processo de intervenção preventiva, estes fatores de risco podem, também, ser divididos em três grupos⁶, de acordo com a sua natureza (sócio-demográfica, clínica e psicológica), isto é, de acordo com a sua maior ou menor suscetibilidade em serem alvo de estratégias de intervenção preventiva.

Atualmente, em 2015, e em face dos inúmeros estudos acerca de fatores de risco, a questão impõe-se: E agora? Bom, a este propósito, já em 2011, Burns e Moric⁷ assinaram um artigo com um título desafiador: «*Psychosocial factors appear to predict postoperative pain: Interesting, but how can such information be used to reduce risk?*» Efetivamente, neste contexto, os fatores psicológicos assumem particular destaque, pois têm emergido como preditores consistentes da cronificação da dor, constituindo simultaneamente fatores passíveis de intervenção, dada a sua suscetibilidade em serem trabalhados, moldados e geridos.

Efetivamente, a literatura é prolixa na divulgação de inúmeros artigos onde a eficácia das intervenções psicológicas é demonstrada, numa diversidade de patologias de dor crónica^{8,9}. Contudo, e a este propósito, citamos na íntegra Katz e Seltzer (2009, p. 737)¹⁰ que alegam precisamente que «A eficácia dos programas de intervenção psicológica para outros problemas de dor crónica está já bem estabelecida, mas os esforços de prevenção e tratamento para a dor crónica pós-cirúrgica têm ficado para trás. O desenvolvimento de um regime de tratamento multimodal é essencial, incluindo não apenas a modificação de fatores de risco cirúrgicos conhecidos e farmacoterapia de proteção, mas também a prestação de programas psicológicos peri-operatórios de gestão de dor direcionados para a prevenção e tratamento da dor crónica

Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde (ICVS)
Escola de Ciências da Saúde
Universidade do Minho
Braga, Portugal
ICVS/3B's – PT Government Associate Laboratory
Braga, Guimarães, Portugal
E-mail: patipinto@gmail.com

pós-cirúrgica. Atualmente, ainda será necessário percorrer um longo caminho para ser possível prever com certeza quem é que se vai recuperar sem intercorrências e quem vai desenvolver dor crónica debilitante». Os autores enfatizam, portanto, que é essencial o desenvolvimento de programas psicológicos de gestão da dor pós-cirúrgica direcionados para a prevenção e tratamento da DCPC.

O artigo de Katz, et al. (2015)

Em função destas considerações, o artigo¹¹ que apresentamos aqui foi selecionado precisamente pelo seu pioneirismo e pela sua veia inovativa e responsiva, em relação às questões colocadas. Após mais de uma década de publicações focadas na determinação de fatores de risco para a ocorrência de DCPC, eis que a equipa de Joel Katz, onde se destaca também Hance Clarke, da universidade de Toronto, no Canadá, apresenta e, mais importante ainda, implementa um projeto inovador.

Numa medicina imersa em sistemas de saúde orientados a partir de cálculos e contas e orçamentos, os autores muito pertinentemente iniciam o artigo fazendo uma exposição dos custos económicos associados à dor crónica em geral, e à dor crónica pós-cirúrgica em particular, e criticando a inaceitabilidade da resposta lenta a esta problemática. Os autores salientam a evolução positiva que os últimos 20 anos trouxeram para a gestão e controlo da dor aguda, realçando porém a ausência de avanços na minimização da transição de dor aguda para DCPC.

O artigo incide em duas vertentes: uma breve revisão acerca dos fatores de risco para a DCPC e a descrição do novo programa multidisciplinar de dor, o *Transitional Pain Service* - TPS.

Em relação aos fatores de risco, os autores apontam: dor pré-cirúrgica, dor aguda pós-cirúrgica, uso pré-cirúrgico de opióides e estados afetivos negativos pré-cirúrgicos (que incluem perturbação de stress pós-traumático, depressão, ansiedade e catastrofização da dor). Esta é a sistematização apresentada pelos autores, e que está na base da arquitetura funcional e interventiva do novo serviço que apresentam.

O TPS foi concebido precisamente para atuar, preventivamente, ao nível destes fatores de risco de DCPC, quer antes quer depois da cirurgia, com o objetivo de reduzir a dor, a incapacidade associada e o uso indevido de opióides, acarretando igualmente benefícios para o sistema de saúde através da facilitação da alta hospitalar e da redução de custos.

A missão do TPS é o tratamento de pacientes que se encontrem em risco de transição de dor aguda para DCPC, após cirurgia *major*. Situa-se no hospital de Toronto, no Canadá. Este hospital é especializado na realização de

cirurgia oncológica, cardíaca, vascular e de transplante de órgãos, com mais de 6.000 cirurgias realizadas anualmente. Segundo os autores, é o primeiro serviço a abordar de uma forma abrangente o problema da DCPC através do estabelecimento de cuidados coordenados e multidisciplinares que têm início no período pré-cirúrgico, estendem-se ao período agudo pós-cirúrgico e continuam após a alta hospitalar.

Os três objetivos principais deste Serviço são: 1) proporcionar uma abordagem inovadora e contínua na gestão da dor pós-cirúrgica para os pacientes que estão em risco aumentado para o desenvolvimento de DCPC e incapacidade associada à dor; 2) gerir a administração de opióides em pacientes clinicamente complexos, no período pós-alta e 3) melhorar o funcionamento e as estratégias de *coping* dos pacientes, de modo a assegurar uma qualidade de vida tão elevada o quanto possível após a cirurgia.

O TPS é constituído por cinco médicos anestesiológicos com formação avançada em gestão de dor aguda e/ou crónica; dois psicólogos clínicos e estagiários; três profissionais de enfermagem com especialização em dor aguda; dois fisioterapeutas especialistas em acupuntura; um médico de família especialista em cuidados paliativos; um fisiologista; um coordenador de cuidados do paciente e um assistente administrativo.

Há duas formas de seleção e encaminhamento dos pacientes para o serviço. Uma delas é realizada antes da cirurgia, através da consulta pré-cirúrgica, onde é feita uma triagem que resulta de uma avaliação clínica dos pacientes relativamente a condições médicas prévias, medicação habitual e considerações importantes para a anestesia. Segundo os autores, nesta fase, aproximadamente 12,5% de pacientes são identificados com o rótulo de «*pain alert*» devido a problemas de dor crónica conducentes ao consumo diário de opióides. Nesta fase também há a identificação dos chamados pacientes «altamente complexos» para quem é elaborado um plano personalizado de gestão da dor. A outra forma de encaminhamento dos pacientes para o serviço TPS é feita após a cirurgia, pelo serviço de dor aguda ou pela equipa cirúrgica. Nesta fase, todos aqueles pacientes que reportem dor aguda pós-cirúrgica intensa e/ou prolongada, consumo elevado de opióides ou perturbações emocionais significativas são encaminhados para o serviço.

Após a alta hospitalar, estes pacientes são contactados telefonicamente nos três dias seguintes para uma avaliação de *follow-up* e é agendada uma consulta no serviço TPS, que usualmente ocorre entre duas a três semanas pós-cirurgia, sendo que pode ser agendada para mais cedo em casos em que se considere haver uma necessidade mais urgente. Nessa consulta é avaliado o progresso do

paciente e discutido o plano de tratamento bem como o processo de desmame da medicação opióide.

Os pacientes mantêm consultas no serviço de duas em duas ou de três em três semanas, sendo que se pretende promover uma transição dos pacientes para os cuidados de saúde primários, entre seis semanas a seis meses após a alta hospitalar, sensivelmente após a realização de três a seis consultas.

Neste processo, os autores destacam a importância do papel do psicólogo nesta equipa, dado o papel inequívoco dos fatores psicológicos no desenvolvimento de DCPC e a sua permeabilidade à intervenção. Assim, os pacientes preenchem questionários de avaliação psicológica que incidem na avaliação daquelas variáveis cujo papel preditivo para o desenvolvimento de DCPC está amplamente estabelecido através da evidência científica, como é o caso da ansiedade, da depressão e da catatofização da dor. Adicionalmente, os pacientes também são alvo de uma entrevista breve de avaliação pelo psicólogo clínico. Esta visa dois objetivos: 1) avaliação mais detalhada da condição psicológica problemática detetada e estabelecimento de alvos de intervenção para lidar com a mesma e 2) avaliação de fatores de risco para abuso de opióides.

Os objetivos da intervenção psicológica no âmbito deste serviço TPS são: 1) elaborar um plano personalizado de gestão da dor; 2) gerir fatores psicológicos disfuncionais amplificadores da experiência de dor e do uso abusivo de opióides; 3) apoiar o desmame da medicação opióide, e 4) redução da incapacidade associada à dor em pacientes com dor persistente. Estes constituem os alvos da intervenção psicológica e devem ser trabalhados no âmbito de ações breves que sejam compatíveis com este contexto específico de intervenção, que é um contexto hospitalar de provisão de cuidados médicos e não um contexto de psicoterapia intensiva ou apoio psicológico tradicional.

A modalidade de intervenção psicológica usada é uma intervenção breve no âmbito da terapia de aceitação e compromisso (ACT)¹², uma forma específica de intervenção cognitivo-comportamental que integra *mindfulness*, aceitação e ênfase nas escolhas comportamentais baseadas em valores pessoais e que, segundo os autores, constitui uma modalidade comprovadamente eficaz de intervenção na dor crónica.

A intervenção é providenciada em grupo, num *workshop* a realizar antes da cirurgia, mas também em formato individual, ao longo de três sessões, após a cirurgia. Os autores têm como objetivo testar este tipo de intervenção psicológica no âmbito duma *randomized controlled trial* (RCT) de forma a avaliar o seu impacto a curto e a longo prazo na intensidade da dor, na quantidade de opióides consumidos,

no estado psicológico e na incapacidade associada à dor.

A título de comentário pessoal, sugeríamos que fosse dada uma maior ênfase à intervenção psicológica realizada logo no período pré-cirúrgico. Deste modo, a intervenção ocorreria também antes da cirurgia e estaria já direcionada para a transmissão de estratégias de *coping* para lidar com a dor aguda pós-cirúrgica. Sugeríamos ainda a implementação de outras técnicas de intervenção psicológica com eficácia evidenciada na gestão da dor, como é o caso da hipnose^{13,14}. Aliás, o teste da eficácia relativa de diferentes intervenções psicológicas, através de estudos comparativos do tipo RCT, deveria também ser um alvo neste serviço.

Atualmente, e após a implementação bem-sucedida do referido serviço, que iniciou em 2014, os autores estão a expandir o programa no sentido de: 1) aceitar a referenciação de pacientes com dor pós-cirúrgica moderada a severa, provenientes de outros hospitais; 2) aumentar a interação com os médicos de família; 3) passar a incluir também pacientes submetidos a cirurgia ortopédica, incluindo artroplastias totais do joelho e da anca; 4) direcionar a atenção igualmente para adolescentes submetidos a cirurgia *major* e 5) passar a incluir programas de reabilitação física e de promoção de resiliência psicológica como yoga e *mindfulness*. Pretendem ainda implementar um sistema de rastreamento farmacológico para monitorizar e controlar a prescrição de opióides e potenciar a utilização de tecnologia móvel (*e-health*), de forma a envolver os pacientes após a alta hospitalar e como um meio de melhorar a avaliação e a gestão da DCPC.

Os autores concluem que o estado atual do TPS e respetivas expansões pretendidas estão desenhados para colmatar as lacunas tradicionais na gestão da dor em pacientes cirúrgicos. O objetivo é transformar a gestão da dor pós-cirúrgica, providenciando cuidados que comecem logo no período pré-cirúrgico, continuando durante todo o período de internamento hospitalar e prolongando-se após a alta hospitalar. Finalmente, os autores enfatizam que os próximos passos importantes são a determinação da eficácia do TPS na prevenção da DCPC e a avaliação do impacto do TPS na redução do tempo de internamento hospitalar, nas taxas de readmissão hospitalar e nos custos totais para o sistema de saúde.

Conclusão

Ficaremos, assim, empolgados e expectantes, a aguardar os resultados dos estudos de eficácia deste serviço. Acreditamos que serão uma mais-valia em termos da estimulação à criação de serviços similares noutros hospitais, noutras

idades e noutros países. Acreditamos que a perspetiva remediativa de tratar o indivíduo após a instalação do problema e/ou da doença deve ser evitada e substituída pela perspetiva preventiva, pois a evidência demonstra inequivocamente que a prevenção primária e secundária acarretam benefícios em todas as dimensões: humana, institucional e económica! A aposta deve, portanto, incidir nisto, na criação de serviços em que o foco é a prevenção, no âmbito duma abordagem multidisciplinar e sistémica de gestão e controlo da dor, de forma a prevenir o desenvolvimento de DCPC.

Bibliografia

1. Crombie IK, Davies HTO, Macrae WA. Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. *Pain*. 1998;76(1):167-71.
2. Visser EJ. Chronic post-surgical pain: epidemiology and clinical implications for acute pain management. *Acute pain*. 2006;8(2):73-81.
3. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth*. 2008;101(1):77-86.
4. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. *Anesthesiology*. 2000;93:1123-33.
5. Kehlet H, Rathmell JP. Persistent Postsurgical Pain: The Path Forward through Better Design of Clinical Studies. *Anesthesiology*. 2010;112:514-5.
6. Pinto PR, Almeida A. Dor Persistente Pós-cirúrgica: Reflexão Crítica Acerca de Fatores de Risco e Estratégias Preventivas de Intervenção Psicológica. *DOR*. 2013;21(1):23-36.
7. Burns JW, Moric M. Psychosocial factors appear to predict postoperative pain: Interesting, but how can such information be used to reduce risk? *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*. 2011;15(3):90-9.
8. Morley S. Efficacy and effectiveness of cognitive behaviour therapy for chronic pain: progress and some challenges. *Pain*. 2011;152(3):S99-S106.
9. Williams A, Eccleston C, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;11. Art.No.: CD007407. DOI: 10.1002/14651858.CD007407.pub3.
10. Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(5):723-44.
11. Katz J, Weinrib A, Fashler SR, et al. The Toronto General Hospital Transitional Pain Service: development and implementation of a multidisciplinary program to prevent chronic postsurgical pain. *J Pain Res*. 2015;8:1-8.
12. Hayes SC, Strosahl KD, Wilson KG. *Acceptance and Commitment Therapy: The process and Practice of Mindful Change* (Second Edition). New York, NY: Guilford Press. 2011.
13. Lynn SJ, Kirsch I, Barabasz A, Cardena E, Patterson D. Hypnosis as an empirically supported clinical intervention: The state of the evidence and a look to the future. *Int J Clin Exp Hypn*. 2000;48(2):239-59.
14. Flammer E, Bongartz W. On the efficacy of hypnosis: a meta-analytic study. *Contemporary Hypnosis*. 2003;20(4):179-97.