

Analgesia Multimodal no Tratamento da Dor Aguda

*Beatriz do Céu Nunes**

Todo tipo de dor tem início de forma aguda, envolvendo o sistema nervoso periférico, central e componente psicológico, sendo necessário para o seu controle, além da abordagem farmacológica, o uso de métodos adjuvantes caracterizando o tratamento multimodal completo. A associação de fármacos analgésicos com mecanismos de ação diferentes permite usar doses menores para obter bom controle da dor com mínimo efeito adverso.

As diferentes vias de administração como a infiltração de ferida operatória com anestésico local, bloqueio de plexo braquial, bloqueio peridural e também a analgesia venosa, devem ser utilizadas com o mesmo objetivo sempre que houver indicação.

A lesão periférica causada por trauma, calor, cirurgia, etc, provoca dor decorrente da ação de mediadores químicos liberados pelos vasos sanguíneos, sistema imunológico e migração antidrômica das terminações nervosas. Alguns desses mediadores como óxido nítrico, cininas, bradicininas, prostaglandinas, serotonina, histamina, citocinas, S.P, glutamato, neurocinina A e peptídeo geneticamente relacionado a calcitonina ativam e/ou sensibilizam os nociceptores, constituindo o processo inflamatório, levando a hiperalgesia e sensibilização periférica.

A dor aguda não tratada, persistente e intensa leva à sensibilização central, principalmente na área correspondente ao corno posterior da medula espinhal (CPME), em que neurônios de 2ª ordem serão “ bombardeados” pelos estímulos provenientes da periferia conduzidos pelas fibras C levando a alterações na modulação da nocicepção.

Essa sensibilização central caracteriza-se por diminuição do limiar algico, expansão de campo receptivo, despolarizações ectópicas espontâneas decorrentes das alterações de permeabilidade dos canais iônicos e principalmente ativação dos receptores NMDA. Essas alterações permitem a entrada de Ca^{++} na célula ativando complexos enzimáticos e levando à expressão genética com

* Co-responsável CET-INCA

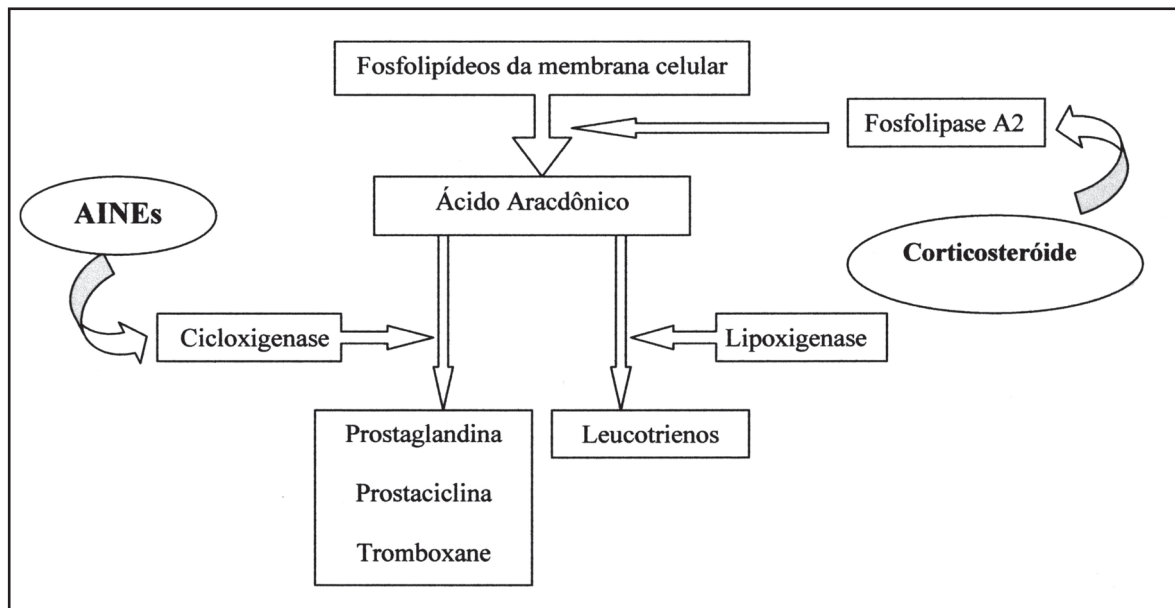
aumento na produção de receptores NMDA fenotipicamente alterados. Todas essas alterações centrais provocadas pela dor não tratada vão evoluir para hiperalgesia, cronificação da condição dolorosa e incapacidade funcional do paciente tornando mais difícil o tratamento da dor.

Os fármacos utilizados na analgesia multimodal pertencem a diferentes classes com mecanismo de ação diferentes; a dipirona e o acetaminofen produzem analgesia por inibir a produção de prostaglandinas principalmente a nível central, (seus efeitos antiinflamatórios periféricos são fracos).

Os AINEs bloqueiam a enzima cicloxigenase (COX-1 e COX-2) inibindo a síntese de prostaglandinas e impedindo seus efeitos sobre o nociceptor. Os efeitos adversos desse grupo de drogas decorrem da inibição da enzima constitutiva COX-1, provocando sangramento G.I, alteração da função plaquetária e renal mais acentuadamente em idosos. Devem-se evitar AINEs em pacientes com úlcera péptica, coagulopatias e em tratamento com anticoagulantes.

A COX-2 é induzida pela inflamação, e seus AINEs específicos produzem menos efeitos adversos nessa condição (Figura I).

Figura I - Mecanismo celular de ação dos antiinflamatórios



Os AINEs são importantes também no controle da dor aguda e pós-operatória, sendo utilizados em apresentação parenteral para aqueles pacientes que precisam ficar em dieta zero, são úteis associados a analgésicos opióides para controle da dor intensa, diminuindo suas doses, com melhora dos efeitos adversos como náuseas, vômitos e sonolência que retardam a alta do paciente. Eles são vantajosos por não levar à tolerância nem depressão respiratória o que é importante nos pacientes muito jovens e naqueles com doença pulmonar. A desvantagem é que apresentam dose teto, o que não acontece com os opióides (quadro I)

Em relação ao momento da administração dos AINEs, parece mais sensato usar o AINE por via oral no pré-operatório de cirurgias de pequeno porte e por via intravenosa ao final das cirurgias de grande porte, evitando assim sua contribuição em eventual sangramento intra-operatório.

O ceterolaco é um analgésico antiinflamatório de uso venoso com potência comparada à da morfina, pode ser usado na dor intensa por curto prazo, porém tem custo alto e seu uso deve levar em conta o risco benefício de analgesia x efeitos adversos.

Quadro I - AINEs utilizados

AINEs	via oral (adulto)		i.v.	
dipirona	30 mg.kg ⁻¹	4 a 6/6h	30 mg.kg ⁻¹	4 a 6/6h
acetaminofen	500 - 1000mg	4 a 6/6h	-	-
cetoprofeno	25 - 75mg	6 a 8/8h	-	-
cetorolaco	10 mg	6 a 8/8h	15 - 30mg	6 a 8/8h
diclofenaco	25 - 75mg	8/8h	-	-
ibuprofeno	400 - 800 mg	6 a 8/8h	-	-
indometacina	25 - 50 mg	8 a 12/12h	-	-
naproxeno	275 - 500 mg	8 a 12/12h	-	-
piroxican	10 - 20 mg	1x dia	-	-

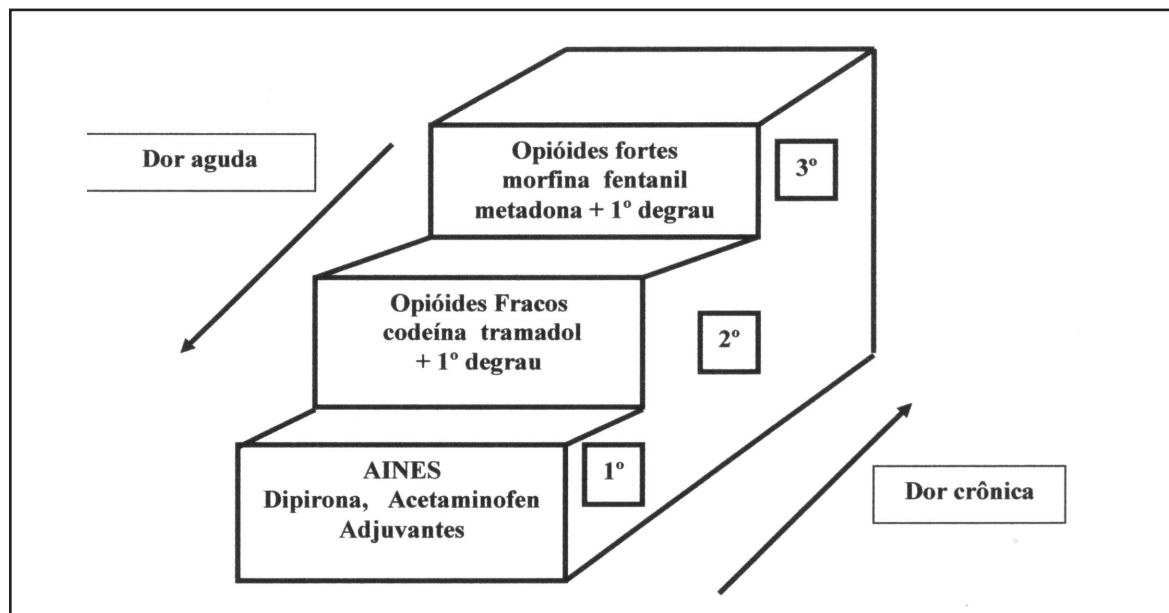
Outra classe muito importante de fármacos são os opióides que representam a base da analgesia para dores de pequena à grande intensidade. Podem ser usados praticamente por todas as vias e métodos de administração, não possuem dose teto, podendo ser aumentado até o limite do controle da dor ou dos efeitos adversos intratáveis.

A O.M.S recomenda a escada analgésica para orientação em relação à terapia com opióides, sendo a dor fraca tratada com AINEs, dipirona, acetaminofen e adjuvantes. Na dor moderada, associa-se o 1º degrau aos opióides fracos, como codeína e tramadol, e na dor intensa aos opióides fortes, como morfina, fentanil, metadona e oxicodona. (Figura II)

Os principais adjuvantes usados são os antidepressivos tricíclicos (ADT), anticonvulsivantes, corticosteróides etc.

O uso prolongado dos opióides causa dependência física, que se caracteriza por síndrome de abstinência quando da retirada abrupta ou uso de antagonista opióide. Outro efeito neuro farmacológico esperado é a tolerância que se desenvolve por várias causas, como a internalização dos receptores após o desacoplamento da proteína G e down-regulation de receptores, entre outros.

Figura II - Escada analgésica da Organização Mundial de Saúde



Quadro II - Opióides utilizados

Opióides	via oral	parenteral	dose única	infusão
codeína	30mg 4/4h	10mg 4/4h	-	-
tramadol	50-100mg 6/6h	50-100mg 6/6h	-	-
morfina	30mg 4/4h	10mg 4/4h	1 – 5 mg	0,3-0,9mg.h ⁻¹
morfina L.C.	15mg 12/12h	-	-	
metadona	5-10mg 8-12/12h	5mg 8-12/12h	1-5mg	0,3-0,5mg.h ⁻¹
oxicodona	10mg 8-12/12h	-	-	-
fentanil	-	1– 4 µg. kg ⁻¹ .h	50 –100 µg	25-50µg.h ⁻¹
sufentanil	-	0,25-30 µg.kg ⁻¹	20-50µg	10-25µg.h ⁻¹

Suas manifestações clínicas são o aumento freqüente das doses de opióides usados para se obter o mesmo efeito analgésico e/ou a ausência de efeitos adversos. É importante lembrar que a tolerância cruzada incompleta, torna necessária a redução da dose do novo opióide à metade ou mais, como por exemplo, na substituição de doses maiores que 300mg/dia de morfina por metadona.

A ação dos opióides ocorre pela inibição pré-sináptica da liberação de neurotransmissores excitatórios como a S.P e o glutamato, e pós-sináptica através da ligação ao receptor μ acoplado à proteína G, ativando a abertura do canal de K o que aumenta a sua condutância, levando à hiperpolarização e conseqüente inibição da transmissão do impulso nervoso e aferência nociceptiva.


A morfina é um opiáceo hidrossolúvel que uma vez administrado no espaço peridural, difunde-se rostralmente, proporcionando uma analgesia mais ampla comparada ao fentanil, que por ser lipossolúvel sofre reabsorção pelo plexo vascular peridural. A reabsorção sistêmica pode ser diminuída adicionando-se adrenalina à solução analgésica (quadro II)

A morfina na dose de 1 a 5 mg e o fentanil na dose de 50 a 100 µg no espaço peridural proporcionam boa analgesia no intra operatório, que deve estender-se ao pós-operatório, melhorando o controle da dor.

Para controle multimodal da dor é interessante associar anestésicos locais a esses fármacos, como por exemplo, a ropivacaína a 0,75% para o intra- operatório e a 0,2% nas soluções de manutenção pós-operatória. A ropivacaína é bem indicada por ser menos cardiotoxicidade.

Estão disponíveis na literatura médica vários trabalhos demonstrando que a adição de clonidina e/ou cetamina também contribui para a melhora da analgesia e diminuição das doses de opióides necessárias (quadro III)

Quadro III - Via peridural

CLONIDINA	75 – 150 µg
CETAMINA	25 – 50 mg
OPIÓIDES + A.L	 + CLONIDINA + CETAMINA

Conhecer as alterações provocadas na sensibilização central pela dor não tratada, nos autoriza a usar de maneira eficaz e multimodal os fármacos analgésicos, pois mecanismos diferentes e complexos estão envolvidos no processamento final do estímulo algico. Assim os anestésicos locais seriam usados para impedir a condução do estímulo doloroso através do bloqueio de canais de Na, impedindo a aferência nociceptiva e a sensibilização do corno posterior da medula espinal (CPME).

Os AINEs bloqueiam a produção dos mediadores químicos que sensibilizam ou ativam os nociceptores pela inibição da enzima cicloxigenase impedindo sua ação sobre o ácido aracdônico.

A cetamina bloqueia de forma não competitiva o canal do receptor NMDA, localizado no 2º neurônio do CPME, impedindo a entrada do íon Ca e também ativa a via inibitória moduladora descendente.

A clonidina usada como componente da analgesia multimodal, bloqueia o impulso nervoso nas fibras nociceptivas A-delta e C com aumento da condutância ao K levando à hiperpolarização. Possui também ação ativadora em receptor α_2 adrenérgico pré-sináptico além de atuar no sistema de modulação inibitório descendente (quadro IV)

Quadro IV - α_2 agonista

-2 agonista	peridural	i.v	via oral
clonidina	150 μ g	150 μ g (lentamente)	200 – 400 μ g.dia
dexmedetomidina	-	0,2 – 0,7 μ g.kg ⁻¹ .h	-

Os corticosteróides são importantes adjuvantes na analgesia multimodal exercendo ação antiinflamatória por inibir a fosfodiesteraseA2, impedindo a produção de ácido aracdônico e prostaglandinas (quadro V)

Quadro V - Corticosteróides

corticosteróides	peridural	i.v	via oral
metilprednisolona	20 – 80 mg	-	-
prednisolona	-	-	10 – 30 mg.dia
dexametasona	-	10 mg	-

A analgesia mediada por receptor opióide faz parte de uma rede neurobiológica nociceptiva complexa aonde atuam também a via do glutamato – NMDA, a via moduladora descendente Nor-adrenérgica e serotoninérgica, os canais de Na⁺⁺ entre outras.

Em analgesia multimodal deve-se estar atento aos efeitos adversos dos fármacos utilizados por interagirem potencializando suas ações. Sedação, boca seca, náuseas, vômitos, constipação intestinal, retenção urinária e hipotensão arterial provocados pelos opióides, podem ser agravados com o uso de clonidina, antidepressivos e anestésicos locais.

Já a associação de opióides com cetamina pode piorar os efeitos alucinógenos.

O uso da analgesia multimodal deve ser encorajado naqueles profissionais que subtratam a dor por receio dos efeitos adversos.

O sinergismo desses fármacos produz analgesia mais eficaz por abordar a dor em todos seus mecanismos além de diminuir os efeitos adversos pela possibilidade de redução da dose ou troca do analgésico. O correto é tratar os efeitos adversos e manter a analgesia. Para tratar efeitos adversos dos opióides refratários a outros fármacos, usa-se a naloxona que é antagonista específico, tendo em mente que seu tempo de ação é menor que o da morfina sendo aconselhável, quando necessário, a infusão contínua (quadro VI).



Quadro VI - Tratamento dos efeitos adversos

Laxativos	
Lactulose	10-40 g.dia i.v ou 1 envelope 2x dia
Senna	1 – 2 comp. v.o
Antieméticos	
Ondansetron	4 –8 mg 6/6h i.v
Metoclopramida	10 mg 6/6h i.v
Antagonista do receptor opióide	
Naloxona	0,02 – 0,04mg i.v cada 2 a 3 min.
Naloxona — Infusão venosa	5 µg.kg ⁻¹ .h

Várias patologias clínicas e cirúrgicas cursam com dor aguda intensa como a crise falciforme, o grande queimado, fraturas e cirurgias de grande porte que irão necessitar de opióides fortes como a morfina ou fentanil. Essas drogas poderão ser administradas pela via venosa ou no neuro-eixo e, dependendo da indicação, poderão ser associadas a anestésicos locais e/ou outros fármacos. Os agonista α_2 , antagonistas dos receptores NMDA, e o sulfato de magnésio melhoram a qualidade da analgesia, tem efeito poupador de opióides e contribuem para a prevenção da dor crônica.

Publicações científicas mostram resultados satisfatórios na utilização da analgesia multimodal para o tratamento da dor aguda. O uso de bombas de infusão melhora o controle da dor propiciando a associação de drogas com mecanismos de ação diferentes nas soluções administradas em infusão contínua, PCA, ou ambos. A via de administração pode ser parenteral, peridural ou bloqueio de nervos periféricos para cirurgias ortopédicas ou vasculares.

Outra abordagem multimodal interessante é a associação de ceterolaco 30 mg i.v, injeção intra-articular de 20ml de ropivacaína 0,25%+ morfina 2mg, + epinefrina 1 : 200.000 e bloqueio de nervo femural para cirurgia do joelho.

A analgesia controlada pelo paciente (PCA) é o método mais eficaz de tratamento, pois permite participação do paciente diminuindo sua ansiedade e dor, proporciona terapia individualizada com analgesia de alta qualidade além de diminuir os efeitos adversos e retardo de administração.

Como recurso multimodal de analgesia pode-se usar os opióides associados a cetamina intravenosa, que em doses subanestésicas, produz analgesia evitando os efeitos psicomiméticos além de prevenir a tolerância (quadro VII).

Quadro VII - Solução venosa

morfina	cetamina	bolus	intervalo	Limite 4h
1 mg.ml⁻¹	0,5 mg.ml⁻¹	1 ml	10 min	10 ml

O paciente, vítima de queimadura, sofre de transtornos físicos e psicológicos sendo a dor um componente importante de ambos, as queimaduras são lesões muito dolorosas e um tratamento agressivo deve ser feito com objetivo de evitar a dor crônica.

A realização de curativos frequentes é causa de ansiedade e dor que devem ser controlados com sedativos e analgésicos.

Outra classe de drogas que também deve ser associada são os anti-histamínicos que controlam a ansiedade, a dor e o prurido que muitas vezes é a queixa mais importante do paciente.

A crise falciforme caracteriza-se por dor intensa refratária aos analgésicos fracos que é provocada pelo aumento da pressão, inflamação e necrose intra-óssea. Pode-se obter o alívio utilizando-se

morfina intravenosa intermitente ou em bomba de infusão na modalidade P.C.A, sendo o paciente instruído a usar o dispositivo de liberação do analgésico quando necessário. O tratamento da dor pós-operatória deve começar a ser planejado no pré-anestésico visando à abordagem multimodal.

A clonidina é um fármaco bem indicado como pré-anestésico visto ter efeito sedativo e analgésico.

Em cirurgias de grande porte como as toracotomias e ressecções alargadas no abdômen, pode-se obter analgesia multimodal intra-operatória pela associação de dipirona, anti-inflamatórios, clonidina e sulfato de magnésio intravenoso. Existem trabalhos científicos mostrando que a infusão contínua de cetamina (10mg/h) no intra-operatório, potencializa a analgesia dos opióides, diminuindo a sensibilização central.

Os bloqueios de nervos periféricos ou no neuro-eixo são modalidades muito importantes no controle da dor tanto no intra quanto no pós-operatório, podendo ser realizados com a associação de anestésicos locais, opióides, clonidina e cetamina, para obter analgesia de melhor qualidade com menos efeitos adversos por diminuir as doses totais de cada droga.

A dor não tratada leva a complicações pós-operatórias importantes como diminuição da capacidade vital, retenção de secreções, atelectasias e pneumonias, principalmente nas cirurgias torácicas devido a incapacitados de realizar fisioterapia respiratória eficaz.

Complicações cardiovasculares também ocorrem como taquicardia, hipertensão, isquemia, além de fenômenos tromboembólicos devidos a estase venosa provocada pela imobilização decorrente do estímulo alérgico. O tempo de internação se prolonga, aumentam os gastos hospitalares, diminuem os leitos disponíveis.

Outras conseqüências da dor não tratada de forma adequada são a readmissão hospitalar e evolução para dor crônica.

Referências Bibliográficas

1. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesthesiol* 1997; 78: 606-17.
2. Basbaum AI. Spinal mechanisms of acute and persistent pain. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 59-67.
3. McCormack K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. *Pain* 1994; 59: 9-44
4. Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, et al. Towards a mechanism-based classification of pain? *Pain* 1998; 77: 227-99
5. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *Br J Anaesth* 1996;77:441-4
6. Roytblat L, Korotkoruchko A, Katz J, et al. Postoperative pain: the effect of low-dose Ketamine in addition to general anesthesia. *Anesth Analg* 1993;77:1161-5.
7. Pedersen JL, Galle TS, Kehlet H. Peripheral analgesic effects of Ketamine in acute inflammatory pain. *Anesthesiology* 1998;89:58-66.
8. Rosaeg OP, Krepski B, Cicutti N, et al. Effect of pre-emptive multimodal analgesia for arthroscopic knee ligament repair. *Reg Anesth Pain Med*. 2001;26:125-130.
9. Michaloliakou C, Chung F, Sharma S. Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*. 1996;82:44-51.
10. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*. 1993;77:1048-1056.
11. Rockemann MG, Seeling W, Bischof C. et al. Prophylactic use of epidural mepivacaine/morphine, systemic diclofenac, and metamizole reduces postoperative morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesthesiology* 1996;84:1027-1034
12. Cavalcanti IL, Maddalena ML, Dor, 1ª Ed, Rio de Janeiro, Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2003, 95-166
13. Ballantyne J, Scott MF, Salahadin A, Massachusetts General Hospital Manual de Controle da Dor, 2ª Ed, Massachusetts, copyright Editora Guanabara Koogan S.A.2002, 97-154.

