



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO DIVERSO

Orientação para boa prática clínica para opioides no tratamento da dor: os três “Ts” – titulação (teste), ajustes (individualização), transição (redução gradual)



Flaminia Coluzzi^a, Robert Taylor Jr.^b, Joseph V. Pergolizzi Jr.^{c,d,e},
Consalvo Mattia^a e Robert B. Raffa^{f,*}

^a Departamento de Medicina, Ciências Cirúrgicas e Biotecnologias, Sapienza University of Rome, Rome, Itália

^b Nema Research Inc., Naples, EUA

^c Johns Hopkins University, Baltimore, EUA

^d Departamento de Farmacologia, Temple University School of Medicine, Philadelphia, EUA

^e Georgetown University School of Medicine, Washington, EUA

^f Departamento de Ciências Farmacêuticas, Temple University School of Pharmacy, Philadelphia, EUA

Recebido em 28 de junho de 2014; aceito em 3 de setembro de 2014

Disponível na Internet em 15 de março de 2016

PALAVRAS-CHAVE

Tratamento da dor;
Opioide;
Titulação;
Ajuste;
Redução gradual

Resumo

Justificativa e objetivos: Uma boa prática clínica com o uso de opioides como parte de um regime abrangente de tratamento da dor pode enfrentar desafios significativos. Apesar das diretrizes provenientes de sociedades/organizações não governamentais para o manejo da dor, ainda existem obstáculos significativos. A revisão de alguns princípios básicos da analgesia com opioide com base na experiência e no conhecimento das publicações atuais sobre esse cuidado importante da saúde é justificável.

Conteúdo: De acordo com as diretrizes, a literatura apoia o uso da dose total mais baixa de opioides que forneça o controle adequado da dor com menos efeitos adversos. A titulação (teste), ao iniciar a administração de um opioide, é uma maneira de começar com uma concentração baixa e ir devagar (avaliar a adequação da fórmula específica de um opioide). O ajuste (individualização) é reconhecer que vários fatores contribuem para a experiência pessoal da dor de um indivíduo, tais como fatores físicos, psicológicos, sociais, culturais, espirituais, farmacogenômicos e comportamentais. Finalmente, para aqueles pacientes nos quais a transição (redução gradual) do opioide é desejada, fazer essa transição muito rapidamente pode ter consequências negativas e é possível minimizar os problemas durante essa etapa por meio de uma redução gradual.

Conclusão: Uma abordagem simultânea, agressiva, porém conservadora, é defendida na literatura em que a terapia com opioides é dividida em três etapas principais (os 3 Ts – em inglês: *titration, tailoring, tapering*): titulação (teste), ajuste (individualização) e transição (redução

* Autor para correspondência.

E-mail: robert.raffa@temple.edu (R.B. Raffa).

gradual). Estabelecer os três Ts, juntamente com a aplicação de outra boa prática médica e experiência/julgamento clínico, incluindo abordagens não farmacológicas, pode ajudar os profissionais de saúde no esforço para alcançar o tratamento ideal da dor.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

KEYWORDS

Pain management;
Opioid;
Titration;
Tailoring;
Tapering

Good clinical practice guide for opioids in pain management: the three Ts – titration (trial), tweaking (tailoring), transition (tapering)

Abstract

Background and objectives: Achieving good clinical practice in the use of opioids as part of a comprehensive pain management regimen can face significant challenges. Despite guidelines from governmental and pain society/organization sources, there are still significant hurdles. A review of some basic tenets of opioid analgesia based on current published knowledge and experiences about this important healthcare imperative is warranted.

Content: Consistent with guidelines, the literature supports using the lowest total opioid dose that provides adequate pain control with the fewest adverse effects. Titration (or trial) during opioid initiation is a way of starting low and going slow (and assessing the appropriateness of a specific opioid and formulation). Recognizing that multiple factors contribute to an individual's personal experience of pain, the physical, psychological, social, cultural, spiritual, pharmacogenomic, and behavioral factors of the individual patient should be taken into account (tweaking, or tailoring). Finally, for those patients for whom transition (tapering) from opioid is desired, doing so too rapidly can have negative consequences and minimization of problems during this step can be achieved by proper tapering.

Conclusion: We conclude that a simultaneously aggressive, yet conservative, approach is advocated in the literature in which opioid therapy is divided into three key steps (the 3 T's): titration (or trial), tweaking (or tailoring), and transition (or tapering). Establishment of the 3 T's along with the application of other appropriate good medical practice and clinical experience/judgment, including non-pharmacologic approaches, can assist healthcare providers in the effort to achieve optimal management of pain.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

As estimativas atuais indicam que até 100 milhões de americanos sofrem com uma condição de dor crônica¹ e a prevalência nos países europeus é de 10-50%.²⁻⁴ O tratamento inadequado da dor pode ter consequências graves, em nível tanto individual quanto social. Para os indivíduos, as simples atividades diárias podem ser difíceis e o impedimento da rotina de alguém pode agravar os transtornos de humor, como depressão, ansiedade e estresse.⁵ Em conjunto, esses problemas podem interferir na qualidade de vida do paciente. Para a sociedade, os pacientes com dor depositam um fardo sobre a produtividade econômica e o sistema de saúde.⁶

Além das opções não farmacológicas, há várias opções farmacológicas para o tratamento da dor, como promulgado pelas modificações e pela "escada" analgésica da dor da Organização Mundial da Saúde (OMS).⁷ As opções incluem Ainess (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides), acetaminofeno, opioides fracos e fortes, relaxantes musculares, anticonvulsivantes e antidepressivos. A maioria desses é adequada para tratar a dor de leve a moderada em curto

prazo. Para a dor de moderada a moderada-grave, os opioides fortes são geralmente considerados a primeira escolha. Os opioides têm se tornado cada vez mais populares no tratamento das condições de dor constante de moderada a moderadamente grave. Sua eficácia no alívio da dor em curto prazo foi documentada em muitos estudos clínicos randomizados; sua relação risco/benefício em longo prazo para a dor não oncológica ainda está em debate.⁸⁻¹¹ A FDA dos Estados Unidos promove uma Estratégia de Avaliação e Redução de Riscos (REMS).

Colocar um paciente em tratamento com opioides exige mais do que apenas dizer-lhe para seguir a prescrição indicada na bula. A sensação e a percepção da dor são diferentes em cada indivíduo; logo, nem todos os pacientes respondem igualmente ao mesmo medicamento. Fatores como idade, gênero, genética e função do órgão desempenham papéis no resultado analgésico. Portanto, a administração de um opioide sem o conhecimento profundo tanto do indivíduo quanto do opioide tem o potencial de resultar em uso inseguro e inadequado. Infelizmente, muitos profissionais de saúde não tiveram a oportunidade de ter uma formação adequada para tratar a dor e compreender a complexidade da

dor e do uso de analgésicos, especialmente das combinações de analgésicos, para o tratamento de vários tipos de dor.

A terapia inadequada com opioide geralmente pode ser rastreada até os erros durante algumas fases essenciais do tratamento com opioides (titulação/teste/iniciação, individualização/manutenção, redução gradual/rotação). Protocolos específicos passo a passo para cada um desses estágios exigem experiência e conhecimento formal, pois o tratamento da dor é altamente individualizado e dinâmico. Orientações sobre a dor de várias sociedades/organizações governamentais estão disponíveis para ser seguidas, mas atualmente não há diretriz universal para o uso de opioides.¹⁰⁻¹⁸ Para facilitar a concepção e a implementação de regimes opioides racionais e adequados, seria útil diferenciar as etapas básicas da terapia com opioide. Nesta revisão, procuramos apresentar o conhecimento atual publicado e as experiências sobre as três etapas importantes do tratamento com opioides: titulação (ou testes), individualização e redução gradual.

Titulação (teste/iniciação)

A fase de iniciação da terapia com opioides é um passo fundamental para alcançar o maior benefício enquanto se obtém o apoio, a confiança e a adesão do paciente. O objetivo final é conseguir fornecer um alívio mais rápido da dor sem causar o surgimento de efeitos adversos. No entanto, a iniciação de opioides não é a mesma para todos os pacientes e pode ser preciso implantar regimes diferentes (teste da primeira seleção de opioide, seguido, se necessário, por seleção opcional), com base no tipo de dor e no paciente.¹⁹

Tipo de dor

É melhor quando o profissional de saúde pode determinar o tipo de dor que o paciente sente (p.ex., dor lombar, osteoartrite, fibromialgia) e também se a terapia com opioide é apropriada. Por exemplo, certas condições de dor como a fibromialgia nem sempre respondem adequadamente aos opioides²⁰ e, portanto, não podem não ser a primeira escolha para essa condição de dor. O uso em longo prazo de opioides para certas condições de dor, como dor lombar e osteoartrite, ainda está em debate. A eficácia dos opioides nessas condições não oncogênicas, bem como o potencial para uso indevido, abuso e efeitos colaterais, permanece como questão importante.²¹ No entanto, o alívio em curto prazo tem sido documentado para muitos tipos de dor, incluindo neuropatia diabética, neuropatia periférica, neuralgia pós-herpética, dor do membro fantasma, lesão medular com dor abaixo do nível da lesão, radiculopatia lombar, osteoartrite, artrite reumatoide, dor lombar e dor cervical.¹⁴ No curso do câncer, a dor pode começar principalmente como nociceptiva, mas a transição (devido à sensibilização periférica e central) ocorre para incluir a hiperalgesia e um componente neuropático (p. ex., alodinia).

Tipo de paciente e escolha de opioide

A escolha de um opioide deve ser cuidadosamente considerada. Por exemplo, os pacientes virgens de opioides correm

um risco maior de sofrer efeitos adversos e overdose. Os pacientes idosos ou com algumas comorbidades podem obter benefícios da meia-vida curta dos opioides de liberação imediata por causa da probabilidade reduzida de overdose.²² As diretrizes do governo canadense descrevem o uso de codeína ou tramadol como opioides de primeira linha para dor crônica leve a moderada devido ao seu reduzido potencial para abuso, overdose e dependência.¹⁴ Se a dor não for efetivamente controlada com esses opioides, ou se os efeitos adversos forem sentidos, o uso de opioides, como morfina, oxicodeona ou hidromorfona, foi descrito. Outros opioides “atípicos”, como tapentadol ou buprenorfina, podem ser considerados.^{23,24} As Diretrizes do Departamento de Questões Referentes aos Veteranos de Guerra e da Sociedade Britânica para Dor sugerem que nenhum opioide é superior a outro, a escolha deve ser feita com base na experiência local e no conhecimento e que a escolha correta de um opioide na primeira tentativa é difícil, de modo que várias rodadas de rotação podem ser necessários.^{12,15}

Formulação de opioides

É de extrema importância que a condição temporal da dor seja equiparada ao tempo adequado de liberação do opioide: liberação imediata para a titulação inicial; início rápido para a dor incidental e liberação prolongada ou adesivos transdérmicos para analgesia ininterrupta.¹⁴ Em geral, os pacientes devem ser colocados em formulações de liberação prolongada/estendida, caso eles se beneficiem de um perfil farmacocinético consistente. No entanto, os pacientes responderão de forma diferente ao tipo e à formulação de um opioide e, portanto, cabe ao profissional de saúde e ao paciente entenderem que várias rodadas de rotação de opioides podem ser necessárias para encontrar a opção mais eficaz e segura.²⁵

Dose inicial

Não há consenso universal sobre as doses iniciais de opioides individuais. As várias doses iniciais recomendadas em várias diretrizes são apresentadas na [tabela 1](#).^{14,15}

Procedimento de titulação – Regras gerais e diretrizes

Com qualquer tipo de tratamento com opioides, o objetivo final é usar a menor dose de opioide que proporcione um nível adequado de controle da dor e um perfil tolerável de efeitos colaterais. Alguns provedores usam a abordagem “iniciar devagar e com dose baixa” e essa abordagem parece razoável. Uma das principais razões para o início lento e o aumento gradual da dose de opioide é minimizar os efeitos adversos. Os pacientes, especialmente aqueles que são virgens de opioides, precisam de tempo para se adaptar aos efeitos dos opioides. Além disso, será mais fácil para os provedores encontrar a dose ideal que forneça o equilíbrio certo entre os benefícios e os riscos. Outras razões para a titulação lenta incluem: o paciente pode experimentar mudanças que alteram a percepção da dor após o início

Tabela 1 Dose inicial para vários opioides

	Diretrizes canadenses ^a	Departamento de questões referentes aos veteranos de guerra ^a	Grupo dos diretores da agência médica (virgem de opioide)	Sociedade americana de médicos intervencionistas da dor (virgem de opioide)	Sociedade americana de médicos intervencionistas da dor (virgem de opioide)
Codeína	15-30 mg cada 6 h	30 mg cada 4-6 h		15 mg 2 ou 3 × por dia	
Codeína de liberação controlada (LC)	50 mg cada 12 h				
Tramadol (LC)	100-150 mg cada 24 h			Não recomendado	
Morfina de liberação imediata (LI)	5-10 mg 4-6 h (max 40)	10-30 mg cada 4-6 h	10 mg cada 4 h	Não recomendado	10 mg, 2-3 ×
Morfina (LC)	10-20 mg (max 40)	15 mg cada 8-12 ou 30 mg cada 24 h	15 mg cada 12 h	Não recomendado	15-30 mg, 2 × por dia
Oxicodona (LI)	5 mg 4-6 h (max 30)	5 mg cada 6 h	5 mg cada 4-6 h	5-10 mg, 2-3 × por dia	5-10 mg, 3-4 × por dia
Oxicodona (LC)	10 mg (max 30 mg por dia)	10 mg cada 12 h	10 mg cada 12 h	Não recomendado	10 mg por 12 h
(LI) Hidromorfona	1-2 mg 4-6 h (max 8 mg por dia)	2 mg cada 4-6 h	2 mg cada 4-6 h	2 mg 2 ou 3 × por dia	2-4 mg, 2-3 × por dia
(LC) Hidromorfona	3 mg (max 9 mg por dia)			Não recomendado	5-10 mg, 2 × por dia
Hidrocodona		5-10 mg cada 4-6 h	5-10 mg cada 4-6 h	5-10 mg, 2-3 × por dia	5-10 mg, 3-4 × por dia
(LI) Oximorfona		10-20 mg cada 4-6 h	5-10 mg cada 4-6 h	5 mg 2 ou 3 × por dia	5-10 mg, 2-3 × por dia
(LI) Tapentadol		50 mg cada 4-6 h			
Tramadol		25 mg por dia		50 mg 2 ou 3 × por dia	50 mg, 3-4 × por dia
Oximorfona (LC)		5 mg cada 12 h	10 mg cada 12 h	Não recomendado	10 mg q 12 h
Oximorfona					
Fentanil transdérmico		25 mcg.h ⁻¹ cada 72 h		Não recomendado	12,5-25 mcg cada 72 h

Novas formulações de opioides, recentemente introduzidas no mercado dos EUA e/ou da União Europeia, ainda não estão incluídas nas diretrizes atuais. No entanto, de acordo com os ensaios clínicos randômicos publicados, as doses iniciais recomendadas são 10/5 mg 2 × (cada 12 h) para oxicodona/naloxona de liberação prolongada (LP) e 50 mg 2 × (cada 12 h) para tapentadol LP. LI: liberação imediata; LC: liberação controlada.

^a Sem distinção entre virgem vs. experiente em opioide.

do opioide e a condição subjacente da dor pode piorar (p, ex., a progressão do câncer).

Titulação: quanto e quando aumentar

Não há diretrizes definidas sobre quando aumentar a dose de opioides porque é muito difícil estabelecer uma diretriz geral quando o tratamento da dor precisa ser individualizado. As diretrizes para a titulação adequada não foram testadas formalmente em estudos clínicos. Algumas diretrizes estão disponíveis.^{14,15} Um cuidado especial na dosagem deve ser dedicado aos pacientes idosos, especialmente idosos frágeis com baixa tolerância a opioides e aqueles que sofrem efeitos colaterais. Um monitoramento cuidadoso

deve sempre acompanhar cada dose titulada. Os provedores também devem prestar atenção especial ao desenvolvimento de efeitos adversos.

Titulação: quando parar

Geralmente, considera-se que a dose ideal foi alcançada quando o paciente apresenta uma redução da dor $\geq 30\%$ (p. ex., 2 pontos em uma escala numérica de 11) sem efeitos colaterais sérios, ou toleráveis, ou complicações na dose.^{16,26,27} Contudo, tudo isso se destina a fornecer apenas uma orientação geral e o regime corrente deve ser personalizado para cada paciente.

Tabela 2 Tipos de avaliação e ferramentas para determinar a adequação da terapia com opioide^{13-15,22,48-54}

História de dor relacionada	História social	Avaliação do risco para abuso de substâncias
Tratamento prévio de dor	Emprego	Exame de urina
Dor relacionada ao medo	Formação acadêmica	Uso de ferramentas de estratificação do risco
Interferência da dor com atividades	Apoio familiar	Risco de suicídio
História médica	História jurídica	
Alergias		
Revisão dos estudos de diagnóstico		
História psiquiátrica	Exame físico	Ferramentas
Depressão	Estado mental	Triagem e Avaliação de Opioides para Pacientes com Dor (SOAPP) versão 1
Transtornos de ansiedade	Idade	SOAPP revisado (SOAPP-R)
Transtornos emocionais	Raça	Ferramenta de Risco de Opioides (ORT)
Transtornos de personalidade	Gênero	Instrumento de Diagnóstico, Intratabilidade, Risco, Eficácia (DIRE)
História de uso de substâncias		CAGE-AID

Pontos importantes a considerar para determinar se a titulação deve continuar:

- Falta de eficácia.
- Efeitos colaterais tornaram-se intoleráveis.

Se a eficácia não for obtida, o paciente deve ser reavaliado ou a rotação do opioide ou a mudança da formulação deve ser considerada.

Ajustes (individualização/manutenção)

Avaliação da dor

Avaliar a dor não é apenas determinar o escore de intensidade da dor do paciente. Há muitos fatores que podem contribuir para a experiência de dor crônica em um indivíduo, incluindo os fatores físicos, psicológicos, sociais, culturais, espirituais, genéticos e comportamentais. Todos esses fatores devem ser avaliados para que um tratamento aprimorado possa ocorrer. Muitas ferramentas estão disponíveis para avaliar esses fatores e cabe aos profissionais de saúde e aos pacientes determinar quais fatores preferem usar no início e durante o tratamento. Além disso, é importante para o provedor compreender a ferramenta de avaliação para que o médico possa medir com precisão o impacto de cada fator individual. A lista de avaliações e ferramentas comuns que devem ser consideradas está incluída na [tabela 2](#).

Tipo de paciente

Controlar a dor pode ser particularmente difícil em pacientes mais velhos que muitas vezes têm comorbidades ou alterações fisiológicas que afetam a farmacocinética ou os perfis de efeitos colaterais dos medicamentos. A abordagem geral inclui: o uso de uma via menos invasiva de medicação, a escolha de formulações com liberação prolongada, a introdução de um agente de cada vez, com a dose eficaz mais baixa, de acordo com a regra "iniciar devagar e com dose baixa", e um acompanhamento rigoroso

da eficácia e segurança. De acordo com as diretrizes de 2009 da Sociedade Americana de Geriatria (AGS) para o tratamento farmacológico da dor persistente em adultos mais velhos, o acetaminofeno continua a ser a recomendação de primeira linha entre a classe de não opioides.²⁸ Os Aines têm o risco de causar eventos adversos em populações idosas. Seu uso deve ser limitado, especialmente em pacientes com depuração reduzida de creatinina, gastropatia, doença cardiovascular ou insuficiência cardíaca congestiva. Se necessário, uma formulação tópica deve ser preferida. Entre os Aines orais, naproxeno pode ter um risco relativamente menor de eventos cardiovasculares.²⁹ Nos idosos, os Aines e os inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) devem ser usados apenas em casos raros.³⁰ Ambos requerem a coadministração de um agente para proteção gastrointestinal, como um inibidor da bomba de próton, se a terapia for estendida.

O uso de opioides não é excluído em idosos. Relatou-se que o uso de opioides em pacientes com > 65 anos teve eficácia semelhante àquela em adultos mais jovens. Na verdade, há uma tendência atual de subuso de opioides nessa população de pacientes devido à alta incidência de lesões (quedas e fraturas de quadril), especialmente com combinações de codeína,³¹ além de aumento do risco de comprometimento cognitivo.³² Os opioides foram recentemente reconhecidos como um fator de risco para o desenvolvimento de osteoporose; logo, é razoável suspeitar que o aumento da incidência de fraturas observado em usuários de opioides pode estar relacionado à densidade reduzida de massa óssea secundária aos efeitos dos opioides sobre o sistema endócrino.³³ Alterações fisiológicas como uma menor ligação do soro, volume menor de ejeção e função renal diminuída podem desempenhar um papel na farmacocinética alterada e efeitos farmacodinâmicos de opioides nessa população de pacientes. O perfil de eventos adversos entre os opioides é muito variado. Para a maioria dos opioides, exceto buprenorfina, as meias-vidas de fármacos e metabólitos ativos aumentam em pessoas idosas. Uma consideração especial deve ser dada aos efeitos sobre a respiração. A esse respeito, a buprenorfina pode ser uma opção de primeira linha para o tratamento com opioide em idosos.³⁴

Comorbidades

Os pacientes com comprometimento hepático e/ou renal estão em maior risco de acúmulo do fármaco original ou dos metabolitos, o que pode levar à toxicidade. Porém, nem todos os opioides se comportam da mesma maneira em indivíduos com insuficiência renal e, portanto, cabe ao médico o conhecimento adequado sobre o opioide e a dose a serem usados nos diferentes níveis de insuficiência renal. Diretrizes desenvolvidas pela Associação Europeia de Cuidados Paliativos (European Palliative Research Collaborative) estratificaram os opioides, com base na literatura atual, em grupos de toxicidade.³⁵ Fentanil, alfentanil, metadona e tapentadol não são conhecidos por ter metabolitos clinicamente ativos significativos que possam causar toxicidade em pacientes com insuficiência renal. Tramadol e hidromorfona (algum risco) são seguidos por morfina, diamorfina, codeína, di-hidrocodeína e oxycodona (maior risco) e por petidina e dextropropoxifeno (alto risco). Outros, incluindo buprenorfina, sufentanil e remifentanil, têm evidência limitada ou a experiência médica permite a recomendação para o uso crônico.

Em pacientes com doença hepática grave, o metabolismo reduzido geralmente resulta em acúmulo do fármaco original. O sistema enzimático citocromo P450 é geralmente afetado nos estágios iniciais da insuficiência hepática. Portanto, os opioides que dependem de oxidação para o seu metabolismo, como petidina, dextropropoxifeno, tramadol e alfentanil, podem ter uma biodisponibilidade oral maior devido a uma redução do metabolismo de primeira passagem e/ou depuração reduzida (mesmo em pacientes com disfunção hepática moderada). A biodisponibilidade oral da morfina pode aumentar até 200% em doenças hepáticas. Fentanil parece seguro e, em geral, os ajustes da dose não são necessários. Inversamente a outros opioides, a codeína pode ter a eficácia reduzida, pois o fígado é necessário para a biotransformação do fármaco em metabolito ativo, a morfina. Codeína, tramadol, metadona e oximorfona devem ser evitados, se possível, em insuficiência hepática de moderada a grave.¹⁵ Em geral, os opioides devem ser prescritos em doses mais baixas em pacientes com doença hepática grave, com intervalos maiores de administração quando várias doses diárias são necessárias.³⁶

A disfagia (dificuldade de deglutição) é comum entre os idosos e os pacientes com câncer. Problemas de deglutição podem causar vários problemas clínicos que complicam a administração oral de medicamentos sólidos. Além disso, alguns medicamentos, incluindo opioides, podem agravar os problemas de deglutição ao induzir xerostomia (boca seca) e diminuir a pressão do esfíncter esofágico inferior. Para os pacientes com dificuldade de deglutição e que precisam de analgésicos opioides, as formulações transdérmicas podem ser consideradas.³⁷

Genética

Uma literatura crescente relata que as vulnerabilidades individuais para os tipos e os mecanismos específicos de dor – e a variação das respostas ao medicamento e à dor – podem ser parcialmente explicadas ou previstas pela genética do paciente.³⁸ Existem muitos fatores farmacogenéticos que

podem contribuir para a eficácia e os efeitos adversos dos analgésicos, especialmente os opioides: polimorfismos em genes que codificam as proteínas que controlam o metabolismo enzimático dos fármacos (p.ex., CYP2D6 e codeína), o transporte de fármacos para fora de seu órgão-alvo (p.ex., glicoproteína-P e fentanil) e receptor-alvo (p.ex., receptor opioide-mu e morfina).³⁹

Mais da metade de todos os medicamentos atuais é metabolizada pelas enzimas citocromo P450 (CYP) (especificamente, CYP2D6 e CYP3A4). Portanto, os fármacos metabolizados por essa via (metabolismo de fase I), que incluem muitos opioides, como oxycodona, codeína, di-hidrocodeína, hidrocodona e tramadol, estão associados a uma possibilidade maior de interações fármaco-fármaco. Os inibidores de CYP450 podem levar a concentrações excessivamente altas do fármaco original no soro. Isso pode aumentar a incidência de efeitos colaterais se o fármaco original for ativo (p.ex., oxycodona) ou pode diminuir a eficácia se for um pró-fármaco (p. ex., codeína). Por outro lado, os indutores de CYP450 podem levar a concentrações séricas do fármaco original mais baixas do que o esperado. Isso pode levar a um efeito reduzido se o fármaco original for ativo ou a um efeito acentuado se for um pró-fármaco. Além disso, as mutações do gene CYP2D6, que ocorrem em cerca de 1-7% da população caucasiana, podem diminuir ou aumentar a atividade da enzima e levar a alterações na analgesia com opioide.⁴⁰

A promessa futura da farmacogenética é um regime individualmente adaptado do fármaco que maximiza a eficácia e minimiza os efeitos adversos. Os testes de farmacogenética podem ser a opção para a prescrição “tamanho único” de medicamentos para a dor. Contudo, os testes de farmacogenética não são amplamente aplicados na prática clínica atual e os medicamentos que não sofrem metabolismo significativo pelas enzimas CYP, como tapentadol, morfina, oximorfona e hidromorfona, podem ser uma opção.⁴¹

Gênero

Ao longo dos últimos 20 anos, um número crescente de estudos sugeriu diferenças entre os gêneros na resposta à dor e analgésicos. Em geral, sugeriu-se que a prevalência de formas mais comuns de dor é maior entre as mulheres do que entre os homens e que as mulheres relatam sentir mais dor após procedimentos invasivos do que os homens. Em comparação com os homens, também foi sugerido que as mulheres têm uma sensibilidade maior para a maioria das formas de dor induzida experimentalmente.⁴² Sugeriu-se que as mulheres têm mais receptores opioides para analgesia. Da mesma forma, algumas evidências sugerem que agentes serotoninérgicos podem ser mais eficazes no alívio da dor crônica em mulheres,⁴³ o que parece razoável, já que fatores hormonais e neurobiológicos podem afetar diretamente as respostas nociceptivas. No entanto, as mulheres têm sido tradicionalmente sub-representadas em estudos clínicos. Atualmente, acredita-se que as evidências sobre as diferenças entre gêneros na resposta à dor parecem não ser fortes o bastante para permitir a tradução de um trabalho experimental para a tomada de decisão clínica.⁴⁴

Transição (com redução gradual)

A literatura atual adverte quanto à falta de relatos sobre como suspender um opioide. Semelhantemente ao que acontece na fase de titulação, a execução dessa etapa muito rapidamente pode ter consequências graves, como os sintomas de abstinência. Esses sintomas geralmente não são fatais e podem incluir agitação, ansiedade, dores musculares, insônia, sudorese, dor abdominal, diarreia, náusea e vômito.

Processo individualizado

O provedor deve reconhecer as várias razões para a interrupção da terapia com opioides e então construir um plano de ação que seja individualizado para o paciente. Como orientação geral, a remoção de um opioide em paciente deve ocorrer nas seguintes circunstâncias:

- Efeitos adversos intoleráveis.
- Não adesão do paciente.
- Uso indevido pelo paciente.
- Ausência de efeito analgésico.
- Solicitação do paciente.

Redução gradual: diretrizes gerais e metas

Não há muitos dados sobre esse tópico e as diretrizes variam substancialmente.^{15,16} Alguns especialistas recomendam que quanto mais tempo um paciente esteja recebendo opioides, mais lenta deve ser a redução gradual. Uma vez que o intervalo é muito amplo, a experiência do médico, bem como um acompanhamento adequado, deve sempre servir como guia.

Recomenda-se que um especialista esteja envolvido na redução gradual em certos pacientes, tais como:¹⁵

- Pacientes em alto risco de comportamentos aberrantes (p. ex., atos parassuicidas, troca/venda de medicamentos ou aqueles com transtornos graves do controle do impulso).
- Pacientes com sintomas complicados de abstinência.
- Pacientes com redução gradual do medicamento devido à preocupação com o desenvolvimento de dependência.

Considerações sobre formulação de opioides

Durante o processo de redução gradual, os pacientes podem apresentar sinais de abstinência do opioide. Esses sinais podem incluir, mas não se limitam a, sintomas gastrointestinais, como náusea, vômito e diarreia; sintomas musculoesqueléticos; insônia; ansiedade e irritabilidade. A ocorrência de sintomas será desencadeada pelo opioide específico, a velocidade da redução e as comorbidades do paciente. Alguns opioides podem ser mais fáceis de reduzir do que outros.⁴⁵ Os testes apropriados que podem ser administrados durante o processo para monitorar o paciente incluem a escala clínica de abstinência de opioides (COWS) e a escala subjetiva de abstinência de opioides.^{46,47} Essas escalas podem fornecer ao médico o conhecimento para saber se o processo de redução gradual planejado precisa de ajuste. Durante o processo de redução gradual, agentes

adjuvantes podem ser considerados para o manejo dos sintomas de abstinência. Além disso, os pacientes devem receber apoio psicossocial, caso necessário, durante o processo.

Conclusão

A dor é um processo altamente individualizado e uma única abordagem farmacológica ou não farmacológica não remove completamente a dor em 100% dos pacientes 100% do tempo sem qualquer efeito colateral. É por isso que várias opções são necessárias e porque as opções precisam ser aprimoradas para cada paciente. Isso é particularmente importante quando se considera a terapia com opioides, já que a adequação do opioide, do regime e da seleção do paciente é fundamental. As três etapas (Ts) – titulação (teste), ajustes (individualização), transição (redução gradual) – são conceitos e orientações úteis para a prescrição racional, segura e apropriada de opioides que deve resultar em melhores resultados e aprimoramento dos opioides.

Conflitos de interesse

Dr. Pergolizzi é consultor e palestrante da Janssen Pharmaceuticals, Endo Pharmaceuticals, Purdue Pharma e Insys. Dr. Raffa é palestrante, consultor e/ou pesquisador de ciência básica para várias empresas farmacêuticas envolvidas em pesquisas de analgésicos, mas não recebe direitos autorais (dinheiro ou outras formas) com a venda de qualquer produto.

Referências

1. Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research and Education. *Relieving pain in America: a blueprint for transforming prevention, care, education, and research 2012/05/04 edition*. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
2. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10:287–333.
3. Reid KJ, Harker J, Bala MM, et al. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:449–62.
4. Rustoen T, Wahl AK, Hanestad BR, et al. Prevalence and characteristics of chronic pain in the general Norwegian population. *Eur J Pain*. 2004;8:555–65.
5. David Michaelson and Company. *Voices of chronic pain: a national study conducted for American Pain Foundation; 2006*.
6. Stewart WF, Ricci JA, Chee E, et al. Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce. *JAMA*. 2003;290:2443–54.
7. Raffa RB, Pergolizzi JV Jr. A modern analgesics pain 'pyramid'. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39:4–6.
8. Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, et al. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann Intern Med*. 2007;146:116–27.
9. Deshpande A, Furlan A, Mailis-Gagnon A, et al. Opioids for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD004959.
10. Trescot AM, Helm S, Hansen H, et al. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines. *Pain Phys*. 2008;11:S5–62.

11. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, et al. American society of interventional pain physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2 – Guidance. *Pain Phys.* 2012;15:S675-116.
12. The British Pain Society. Opioids for persistent pain: good practice. London: The British Pain Society; 2010.
13. American Pain Society. Guideline for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *Evid Rev.* 2009.
14. Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, et al. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 1: General population. *Can Fam Phys.* 2011;57:1257–66.
15. The Management of Opioid Therapy for Chronic Pain Working Group. In: Affairs, D.O.V., (Ed.), *Clinical practice guideline: management of opioid therapy for chronic pain*, Washington, DC; 2010.
16. Agency Medical Directors Group. Interagency guideline on opioid dosing for chronic non-cancer pain: an educational aid to improve care and safety with opioid therapy; 2010.
17. Ambrosio F, Finco G, Mattia C, et al. SIAARTI recommendations for chronic noncancer pain. *Miner Anesthesiol.* 2006;72:859–80.
18. Coluzzi F, Pappagallo M. Opioid therapy for chronic noncancer pain: practice guidelines for initiation and maintenance of therapy. *Miner Anesthesiol.* 2005;71:425–33.
19. Mercadante S. Opioid titration in cancer pain: a critical review. *Eur J Pain.* 2007;11:823–30.
20. Ngian GS, Guymer EK, Littlejohn GO. The use of opioids in fibromyalgia. *Int J Rheum Dis.* 2011;14:6–11.
21. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD006605.
22. Chou R. 2009 Clinical Guidelines from the American Pain Society and the American Academy of Pain Medicine on the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain: what are the key messages for clinical practice? *Pol Arch Med Wewn.* 2009;119:469–77.
23. Riemsma R, Forbes C, Harker J, et al. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:1907–30.
24. Wolff RF, Aune D, Truysers C, et al. Systematic review of efficacy and safety of buprenorphine versus fentanyl or morphine in patients with chronic moderate to severe pain. *Curr Med Res Opin.* 2012;28:833–45.
25. Quang-Cantagrel ND, Wallace MS, Magnuson SK. Opioid substitution to improve the effectiveness of chronic noncancer pain control: a chart review. *Anesth Analg.* 2000;90:933–7.
26. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain.* 2001;94:149–58.
27. Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, et al. Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2010;152:85–92.
28. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:1331–46.
29. Ray WA, Varas-Lorenzo C, Chung CP, et al. Cardiovascular risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients after hospitalization for serious coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2:155–63.
30. Gloth FM. Pharmacological management of persistent pain in older persons: focus on opioids and nonopioids. *J Pain.* 2011;12:S14–20.
31. Buckeridge D, Huang A, Hanley J, et al. Risk of injury associated with opioid use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:1664–70.
32. Saunders KW, Dunn KM, Merrill JO, et al. Relationship of opioid use and dosage levels to fractures in older chronic pain patients. *J Gen Intern Med.* 2010;25:310–5.
33. Mattia C, Di Bussolo E, Coluzzi F. Non-analgesic effects of opioids: the interaction of opioids with bone and joints. *Curr Pharm Des.* 2012;18:6005–9.
34. Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* 2008;8:287–313.
35. King S, Forbes K, Hanks GW, et al. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med.* 2011;25:525–52.
36. Hanna M. The effects of liver impairment on opioids used to relieve pain in cancer patients. *Palliat Med.* 2011;25:604–5.
37. Muijsers RB, Wagstaff AJ. Transdermal fentanyl: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control. *Drugs.* 2001;61:2289–307.
38. Skorpen F, Laugsand EA, Klepstad P, et al. Variable response to opioid treatment: any genetic predictors within sight? *Palliat Med.* 2008;22:310–27.
39. Dronney J, Riley J. Recent advances in the use of opioids for cancer pain. *J Pain Res.* 2009;2:135–55.
40. Overholser BR, Foster DR. Opioid pharmacokinetic drug-drug interactions. *Am J Manage Care.* 2011;17 Suppl. 11:S276–87.
41. Afilalo M, Stegmann JU, Upmalis D. Tapentadol immediate release: a new treatment option for acute pain management. *J Pain Res.* 2010;3:1–9.
42. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, et al. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain.* 2009;10:447–85.
43. Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, et al. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain.* 2007;132 Suppl. 1:S26–45.
44. Hurley RW, Adams MC. Sex, gender, and pain: an overview of a complex field. *Anesth Analg.* 2008;107:309–17.
45. Hale M, Upmalis D, Okamoto A, et al. Tolerability of tapentadol immediate release in patients with lower back pain or osteoarthritis of the hip or knee over 90 days: a randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:1095–104.
46. Wesson DR, Ling W. The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS). *J Psychoact Drugs.* 2003;35:253–9.
47. Handelsman L, Cochrane KJ, Aronson MJ, et al. Two new rating scales for opiate withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1987;13:293–308.
48. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain.* 2009;10:113–30.
49. Butler SF, Budman SH, Fernandez K, et al. Validation of a screener and opioid assessment measure for patients with chronic pain. *Pain.* 2004;112:65–75.
50. Butler SF, Fernandez K, Benoit C, et al. Validation of the revised Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP-R). *J Pain.* 2008;9:360–72.
51. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med.* 2005;6:432–42.
52. Belgrade MJ, Schamber CD, Lindgren BR. The DIRE score: predicting outcomes of opioid prescribing for chronic pain. *J Pain.* 2006;7:671–81.
53. Couwenbergh C, Van Der Gaag RJ, Koeter M, et al. Screening for substance abuse among adolescents validity of the CAGE-AID in youth mental health care. *Subst Use Misuse.* 2009;44:823–34.
54. Brown RL, Rounds LA. Conjoint screening questionnaires for alcohol and other drug abuse: criterion validity in a primary care practice. *Wis Med J.* 1995;94:135–40.