
Analgesia preemptiva: é possível prevenir a dor pós-operatória?

Eduardo Lima Wândega* e Cristiane Flora Villarreal**

No início do século XX, o cirurgião George Crile observou que a administração pré-cirúrgica de morfina associada a anestésicos previne a dor pós-operatória [1]. Estudos liderados pelo cientista Clifford J. Woolf demonstraram que a sensibilização de vias de transmissão da dor no sistema nervoso central, desencadeada pela lesão tecidual cirúrgica, contribui para a dor pós-operatória. Esses achados evidenciaram a necessidade de estratégias farmacológicas que previnam esse fenômeno de sensibilização durante o procedimento cirúrgico. Surge, portanto, o conceito de analgesia preemptiva, que consiste na administração de fármacos analgésicos antes de procedimentos cirúrgicos, tendo como finalidade prevenir a sensibilização das vias aferentes de transmissão da dor [2-3]. Atualmente, a analgesia preemptiva faz parte de alguns protocolos clínicos de manejo da dor pós-operatória, embora seja ainda um tema controverso.

Para entender os fundamentos da analgesia preemptiva, é necessário compreender a fisiopatologia da dor pós-operatória. Quando uma lesão tecidual acontece, são liberadas substâncias que aumentam a magnitude e a frequência dos potenciais de ação de neurônios nociceptivos, aumentando sua atividade e, conseqüentemente, ampliando o sinal de dor [4]. Além disso, danos diretos a neurônios sensoriais durante a manipulação cirúrgica podem acarretar disparos elétricos anormais para a medula espinal. Esses eventos ocasionam a sensibilização dos neurônios nociceptivos, processo que envolve aumento da excitabilidade neuronal e facilita a condução dolorosa para o córtex sensorial. Os mecanismos de sensibilização podem ser periféricos ou centrais, conforme a localização do neurônio sensibilizado no sistema nervoso.

É proposto que, além de reduzir a dor no período pós-operatório imediato, a analgesia preemptiva diminui o risco de cronificação da dor, quadro clínico em que a sensação dolorosa persiste após a resolução do processo causal [5]. A dor crônica acontece em virtude da hiperativação de cascatas de sinalização responsáveis pela expressão gênica de receptores e canais iônicos que favorecem a excitabilidade de neurônios nociceptivos [4]. Teoricamente, a analgesia preemptiva pode reduzir a ativação dessas cascatas, visto que muitos analgésicos impedem que os primeiros mensageiros de tais vias interajam com receptores ou canais iônicos na membrana neuronal.

Existem dois mecanismos de analgesia preemptiva potencialmente capazes de impedir a sensibilização: (I) o bloqueio da transdução do estímulo doloroso por neurônios nociceptivos periféricos e (II) a redução da excitabilidade de neurônios nociceptivos no sistema nervoso central [2-3]. No primeiro mecanismo, a modulação de canais iônicos e/ou receptores presentes nos nociceptores pode reduzir a excitabilidade dos neurônios periféricos, o que reduz a transmissão sináptica na medula espinal, reduzindo a transmissão da dor. Já no sistema nervoso

central, é possível reduzir a excitabilidade dos neurônios pós-sinápticos especialmente por meio da ativação de receptores opioides ou do bloqueio de alguns receptores e canais iônicos, como os canais de cálcio voltagem-dependentes. Portanto, a associação de fármacos que possuem ações centrais e periféricas é bastante comum no contexto da analgesia preemptiva.

Fármacos de diferentes classes são utilizados para promover analgesia preemptiva, incluindo os analgésicos mais conhecidos: anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE) e opioides [2,3,6]. Mediante o bloqueio da ciclo-oxigenase, enzima crucial para a síntese de prostaglandinas, os AINE previnem a produção destes mediadores inflamatórios, impedindo, portanto, a sensibilização dos nociceptores. Ademais, esses fármacos diminuem a liberação espinal de prostanoídes, prevenindo também a sensibilização central [2]. Por outro lado, os opioides são capazes de prevenir a hiperexcitabilidade central, pois bloqueiam a liberação de neurotransmissores excitatórios na medula espinal e promovem a hiperpolarização de neurônios pós-sinápticos, reduzindo sua excitabilidade [3].

Além dos analgésicos clássicos, outros fármacos têm sido empregados na analgesia preemptiva. Um exemplo é a classe dos anticonvulsivantes, tais como a pregabalina, que possuem propriedades analgésicas relevantes. Esses fármacos reduzem a sensibilização central ao bloquearem a entrada de íons cálcio nos neurônios pós-sinápticos. Outra classe frequentemente utilizada é a dos antagonistas do receptor glutamatérgico NMDA, a exemplo da cetamina, embora os resultados obtidos em estudos clínicos sejam ainda não conclusivos [3]. Pacientes tratados preemptivamente com diferentes doses de cetamina necessitaram de menos analgésicos opioides para o controle da dor após cirurgia de retirada de vesícula biliar [7]. Por outro lado, a administração pré-operatória de cetamina não reduziu o consumo pós-operatório de morfina após cirurgia de colectomia [8]. Outro grupo de fármacos relevantes é o dos anestésicos locais, que bloqueiam canais de sódio dependentes de voltagem na membrana neuronal, impedindo a despolarização, e ativação, de diversos tipos de neurônio, inclusive os nociceptivos. A depender da via de administração, esses fármacos podem prevenir tanto a sensibilização periférica quanto a central [9]. Por fim, o uso de paracetamol e glicocorticoides de forma preemptiva, para aliviar a dor pós-operatória, também é descrito [2,3].

Embora o conceito e o uso clínico da analgesia preemptiva sejam bem estabelecidos, a sua eficácia ainda não é um consenso. Diversos ensaios clínicos avaliaram a eficácia dos fármacos mencionados acima, de forma isolada ou em associação, na analgesia preemptiva. Um estudo evidenciou que a administração pré-operatória de um analgésico opioide associado a um anestésico local reduziu a incidência de dor durante seis meses após uma cirurgia de amputação [2]. Em cirurgia de medula espinal, foi demonstrado que a pregabalina associada ao celecoxibe, um AINE, atenuou a dor pós-operatória dos pacientes [10]. Ademais, esse ensaio demonstrou que a analgesia preemptiva reduziu a demanda por analgésicos opioides durante as 24 horas após o procedimento

cirúrgico. Em contrapartida, o uso preemptivo de pregabalina não diminuiu os escores de dor de mulheres submetidas a cirurgia de remoção de útero [9]. Ainda, a administração pré-cirúrgica de oxícodona, um analgésico opioide, aumentou os escores de dor de pacientes submetidos à artroplastia de joelho, bem como a demanda por analgésicos opioides no período pós-operatório [11]. Esse estudo indicou que, de maneira inversa ao que se espera na analgesia preemptiva, o uso preemptivo de opioides pode induzir hiperalgesia, ou seja, aumentar a dor pós-operatória.

As evidências fornecidas pela comunidade científica até o momento apontam vantagens e controvérsias da analgesia preemptiva. Considerando que as vias nociceptivas não estão ativadas antes do procedimento cirúrgico, as doses dos analgésicos administrados preemptivamente são menores, reduzindo o risco de efeitos adversos. Isso torna a analgesia preemptiva uma estratégia em potencial para ampliar a eficácia e a segurança da terapia analgésica no manejo da dor pós-operatória. Entretanto alguns estudos demonstram uma pronunciada diferença na duração e na intensidade da analgesia com a abordagem preemptiva [2], enquanto outros apontam que não há diferença de eficácia entre as administrações pré e pós-operatória de analgésicos [3], o que contraria o princípio fundamental da analgesia preemptiva. Diversos fatores podem estar associados à essa grande variação de eficácia nos estudos que avaliam analgesia preemptiva, como o tipo de cirurgia, a condição de saúde do paciente, a via de administração e o mecanismo de ação dos fármacos utilizados. Uma análise sistemática que considere essas variabilidades e investigue se, e como, elas se correlacionam com a eficácia da analgesia preemptiva, é fundamental para se estabelecer as condições clínicas ideais em que a analgesia preemptiva tem maior eficácia. É válido ratificar que a analgesia preemptiva é aplicável apenas em ambiente clínico, sob o cuidado e orientação de profissionais de saúde. Quaisquer evidências aqui apresentadas não devem justificar a automedicação com analgésicos.

Referências:

- 1)Whizar-Lugo, VM. One century of pre-emptive and preventive analgesia. A tribute to George Washington Crile. *J Anesth Crit Care Open Access*, 2014; 1(5): 32. doi: 10.15406/jaccoa.2014.01.00032
- 2)Xu J, Li H, Zheng C, et al. The efficacy of pre-emptive analgesia on pain management in total knee arthroplasty: a mini-review. *Arthroplasty*. 2019;1(1), 1-6. doi:10.1186/s42836-019-0011-7
- 3)Rosero EB, Joshi GP. Preemptive, preventive, multimodal analgesia: what do they really mean?. *Plastic and reconstructive surgery*. 2014;134(4S-2), 85S-93S
- 4)Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep*. 2017;2(2):e588. doi: 10.1097/PR9.0000000000000588

-
- 5) Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19-27. doi: 10.1097/j.pain.000000000000138
- 6)Zhu X. Efficacy of preemptive analgesia versus postoperative analgesia of celecoxib on postoperative pain, patients' global assessment and hip function recovery in femoroacetabular impingement patients underwent hip arthroscopy surgery. *Inflammopharmacology*. 2020;28(1): 131-137. doi: 10.1007/s10787-019-00648-8
- 7)Yang L, Zhang J, Zhang Z, Zhang C, Zhao D, Li J. Preemptive analgesia effects of ketamine in patients undergoing surgery. A meta-analysis. *Acta Cir Bras*. 2014;29(12):819-25. doi: 10.1590/S010286502014001900009
- 8)Nistal-Nuño B, Freire-Vila E, Castro-Seoane F, Camba-Rodríguez M. Preoperative low-dose ketamine has no preemptive analgesic effect in opioid-naïve patients undergoing colon surgery when nitrous oxide is used - a randomized study. *F1000Res*. 2014;3:226. doi: 10.12688/f1000research.5258.1
- 9)Long JB, Bevil K, Giles DL. Preemptive Analgesia in Minimally Invasive Gynecologic Surgery. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(2):198-218. doi: 10.1016/j.jmig.2018.07.018
- 10) Kien NT, Geiger P, Van Chuong H, et al. Preemptive analgesia after lumbar spine surgery by pregabalin and celecoxib: a prospective study. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:2145-2152. doi:10.2147/DDDT.S202410
- 11) Cooper HJ, Lakra A, Maniker RB, Hickernell TR, Shah RP, Geller JA. Preemptive Analgesia With Oxycodone Is Associated With More Pain Following Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2019;34(12):2878-2883. doi: 10.1016/j.arth.2019.07.021

* Aluno de Iniciação Científica/Extensão - UFBA

** Professora Associada de Farmacologia da Faculdade de Farmácia – UFBA