

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**CURSO DE MEDICINA**

**VALDIR ALVES NETO**

**DOR CRÔNICA EM PACIENTES VIVENDO COM HIV/AIDS: REVISÃO  
NARRATIVA**

**SÃO LUIS**  
**2017**

**VALDIR ALVES NETO**

**DOR CRÔNICA EM PACIENTES VIVENDO COM HIV/AIDS: REVISÃO  
NARRATIVA**

Artigo apresentado ao Curso de Medicina da  
Universidade Federal do Maranhão como  
requisito à obtenção do Grau de Médica

Orientador: Prof. Dr. João Batista Garcia

**SÃO LUIS**  
**2017**

Neto, Valdir Alves

Dor crônica em pacientes vivendo com HIV/AIDS: Revisão narrativa. / Valdir Alves Neto. São Luís, 2017.

XLI f.

Orientador: Prof. Dr. João Batista Garcia

Artigo (Monografia) Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2017.

1. Dor crônica. 2. HIV. 3. Aids.
- I. Garcia, João Batista (Orient.) II. Título.

**VALDIR ALVES NETO**

**DOR CRÔNICA EM PACIENTES VIVENDO COM HIV/AIDS: REVISÃO  
NARRATIVA**

Artigo apresentado ao Curso de Medicina da  
Universidade Federal do Maranhão como  
requisito à obtenção do Grau de Médica

Orientador: Prof. Dr. João Batista Garcia

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Dr. João Batista Garcia - Orientador  
Universidade Federal do Maranhão**

---

**Prof. Dr. João Batista Garcia - Examinador 1  
Universidade Federal do Maranhão**

---

**Prof.<sup>a</sup> Dra. Conceição de Maria Pedrozo e Silva de Azevedo - Examinador 2  
Universidade Federal do Maranhão**

---

**Prof.<sup>a</sup> Dra. Kátia Andrade - Examinador 3  
Universidade Federal do Maranhão**

**SÃO LUIS  
2017**

**ARTIGO A SER SUBMETIDO**

**DOR CRÔNICA EM PACIENTES VIVENDO COM HIV/AIDS: REVISÃO  
NARRATIVA**

Chronic Pain in Patients Living with HIV/AIDS: Narrative Review

Valdir Alves Neto <sup>1</sup>

João Batista Garcia <sup>2</sup>

---

*1 - Graduando do Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão*

*2 - Professor Doutor Adjunto da Universidade Federal do Maranhão*

*Autor responsável: Valdir Alves Neto – [valdir.alves.neto@hotmail.com](mailto:valdir.alves.neto@hotmail.com)*

## ***DEDICATÓRIA***

Aos meus avós: Sebastiana, Valdir, Rosimeire, Ana, em especial, meu avô Raimundo, que viverá para ver seu neto torna-se médico.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, devo agradecer a todos os pacientes que, em um momento de fragilidade, permitiram-me aprender medicina e solidariedade, estenderam-me a mão, despiram-me das minhas vaidades e tornaram-me o ser humano que sou hoje.

Ao Prof. Dr. João Batista Garcia, que me ensinou sobre empatia, perseverança, dor e amor ao próximo. Sempre foi solícito e preocupado com nosso aprendizado. Eu me formo médico sabendo que aprendi com o melhor.

À Isabella, Judith, Tadeu, Zeni e Laura por sua capacidade de ouvir mais do que se diz e falar mais do que se espera.

A todos profissionais de saúde que me ofertaram conhecimento, oportunidade e café. Em especial, meu amigo Lucas Santana. Com sua paciência e altruísmo, permitiu-me conhecer e me encantar com a obstetrícia.

Aos meus inúmeros amigos que me acompanharam antes e durante esta jornada. Vinícius, Dionatam, Iran, Lucas Carneiro, Leonardo, Giordano, Augusto, Diego, Ranon, Felipe, Rafael, Phill, Kalil, Rebeca, Camila, Mariana, Neto, Ithaan, Bruna, João Paulo, Nathália, Rena, Germano, Gaspar e todos que, mesmo por um momento, ofertaram-me uma palavra amiga.

À Trupe Kamás Nucae por me permitir realizar meu sonho.

À LAD, LACEMA e NUCARDIO por acrescentarem de forma tão significativa na minha vida pessoal e profissional.

À Universidade Federal do Maranhão, pois é com orgulho que levarei, em minha formação acadêmica, seu emblema.

À Luanne Holanda que em todos os momentos de dificuldade esteve do meu lado, apoiando-me e incentivando-me a crescer como ser humano e profissional. Você é incrível!

À Maria Eduarda Koser por compartilhar e enfrentar grandes dificuldades, marcando minha história.

À Ângela, por me alegrar e cuidar de mim durante estes anos.

À Sarana Cruz Alves, minha irmã, por sua sabedoria e coragem. Eu não estaria aqui sem você!

À Marielza Cruz Alves, minha mãe, que sempre esperou que eu me tornasse acima de tudo, uma boa pessoa.

Ao meu pai, Valdir Alves Filho, por ser o maior estimulador do meu crescimento intelectual.

À Sara Raquel Cruz Alves por me fazer companhia durante anos e por sua capacidade de renovar-se.

À Selva Ruana Miranda Mota por ser uma grande amiga, além de irmã mais velha.

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A dor crônica na população que convive com o HIV/AIDS tem alta prevalência e morbidade. Este sintoma é comumente tratado de forma inadequada ou ignorado. O opióides tem grande importância no tratamento. Contudo, existem poucos dados que embasam seu uso. O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão narrativa sobre a dor crônica em pacientes que convive com o HIV/AIDS, discorrer sobre a fisiopatologia e características da dor nesta população e analisar o tratamento com foco na utilização de opióides, caracterizando fatores relacionados ao seu uso e prescrição. **CONTEÚDO:** Foi realizada uma pesquisa nas bases PubMed, Scielo e Periódico CAPES, no período de Julho de 2017 a Agosto de 2017, utilizando os descritores em ciência da saúde *chronic pain, hiv, aids e opioid*. Foram selecionados trabalhos com publicação entre 2006 e 2017, sendo 32 artigos em inglês e português com texto disponível gratuitamente na íntegra, além de trabalhos do tipo monografia e dissertação em português. Em associação, foram utilizados edições recentes de livros-texto clássicos acerca do tema. **CONCLUSÃO:** Apesar do avanço no conhecimento acerca do HIV/AIDS e da dor crônica, existem várias lacunas que envolvem o manejo clínico, principalmente o tratamento farmacológico. Os opióides são parte importante do tratamento atual de dor crônica na população que convive com o HIV/AIDS. Contudo, ocorrem efeitos adversos com maior frequência nesta população e seu uso deve ser criteriosamente avaliado.

**Palavras-chave:** dor crônica; HIV; AIDS.

## ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Chronic pain in population living with HIV/AIDS has high prevalence and morbidity. This symptom is commonly treated inappropriately or ignored. Opioids have great importance in the treatment. However, there are few data that support its use. This study aimed to conduct a narrative review about chronic pain in patients living with HIV/AIDS, describe a pathophysiology and characteristics of pain in this population and analyze treatment with a focus on opioids' use, characterizing factors related to its use and prescription. **CONTENTS:** A research was carried out in the bases PubMed, Scielo and Periódico CAPES, between July 2017 and August 2017, using the descriptors in health science chronic pain, hiv, aids and opioid. Papers published between 2006 and 2017 were selected, being 32 articles in English and Portuguese with freely available text in full, beyond monograph and dissertation in Portuguese. In association, recent editions of classic textbooks about this topic have been used. **CONCLUSION:** Although knowledge has advanced about HIV/AIDS and chronic pain, there are several gaps involve clinical management, mainly pharmacological treatment. Opioids are an important part of treatment actual of chronic pain in patients living with HIV/AIDS. However, adverse effects occur more frequently in this population and its use requires careful evaluation.

**Keywords:** chronic pain; HIV; AIDS.

## LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

EUA - Estados Unidos da América

GP120 - Glicoproteína 120

HAART - Terapia Antirretroviral de Alta Eficácia

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

IASP - Associação Internacional para Estudo da Dor

IL-1 $\beta$  - Interleucina 1-Beta

IL-6 - Interleucina 6

MS - Ministério da Saúde do Brasil

OMS - Organização Mundial da Saúde

PVHA - Pessoa Vivendo com HIV/AIDS

SNC - Sistema Nervoso Central

TARV - Terapia Antirretroviral

TNF- $\alpha$  - Fator de Necrose Tumoral Alfa

TRPV-1 - *Vanilloid Receptor for Thermal Sensation*

.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2 CONTEÚDO .....</b>	<b>13</b>
<b>3 DOR CRÔNICA EM PVHA.....</b>	<b>13</b>
<b>4 OPIÓIDES, DOR CRÔNICA E HIV .....</b>	<b>17</b>
<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>21</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>23</b>

## **DOR CRÔNICA EM PACIENTES VIVENDO COM HIV/AIDS: REVISÃO NARRATIVA**

Valdir Alves Neto<sup>1</sup>, João Batista Garcia<sup>2</sup>

### **Introdução**

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV, sigla em inglês) e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS, sigla em inglês) são grandes problemas de saúde pública. A pandemia de HIV/AIDS iniciou-se nos anos 1980. Os primeiros casos relatados incluíam homens jovens, homossexuais, que apresentavam doenças oportunistas. Neste contexto, a expectativa de vida dos pacientes era de aproximadamente um ano<sup>1</sup>.

Após a identificação do HIV em 1983, desenvolveram-se as terapias anti-retrovirais (TARV). A TARV foi introduzida em 1987 com a zidovudina. Atualmente, existem vários fármacos utilizados na TARV<sup>2</sup>. Neste novo contexto, estabeleceu-se o conceito de terapia antirretroviral de alta eficácia (HAART, sigla em inglês). A HAART compreende o uso de inibidores da protease e inibidores da transcriptase reversa com intuito de

zerar a carga viral nas pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA). Este manejo clínico teve impacto significativo na sobrevivência dessa população, apesar das limitações<sup>3</sup>.

Desde 2015, 50% das PVHA nos Estados Unidos da América (EUA) apresentavam mais de 50 anos<sup>4</sup>. Mais adultos de meia idade estão contraindo HIV, assim como mais pessoas estão atingindo esta faixa etária<sup>5</sup>. A proporção entre os infectados segundo o gênero também mudou. Segundo o Ministério da Saúde (MS), a razão entre homens e mulheres infectados foi de 2,4 em 2015 no Brasil. Alterou-se também as principais formas de infecção entre os homens com idade de 20 a 34 anos. Verificou-se que 50,4% dos casos tiveram exposição homossexual, 36,8% heterossexual e 9,0% bissexual<sup>6</sup>.

Com o aumento da idade média, as PVHA agora apresentam comorbidades relacionadas ao envelhecimento, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e

---

1 - Graduando do Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão

2 - Professor Doutor Adjunto da Universidade Federal do Maranhão

Autor responsável: Valdir Alves Neto – [valdir.alves.neto@hotmail.com](mailto:valdir.alves.neto@hotmail.com)

dor crônica<sup>7</sup>. A dor crônica assume grande importância por sua alta prevalência e morbidade em PVHA<sup>8</sup>. A dor é um dos sintomas mais comuns em PVHA<sup>9</sup>. A prevalência de dor crônica nessa população chega a 85%<sup>10</sup>. Esta condição é comumente não tratada em PVHA<sup>11</sup>. Quando o manejo clínico é feito, é frequentemente inadequado e cercado de preconceitos<sup>12</sup>.

Entre 1980 e 1990, a infecção pelo HIV era uma condição terminal, sendo liberado o uso de opióide para o tratamento de dor<sup>10</sup>. Contudo, devido a disseminação do vício por opióides nos EUA, atualmente, os médicos receiam em prescrever estes fármacos. Isto se dá em um contexto onde milhões de PVHA padecem por dor crônica, principalmente em países em desenvolvimento<sup>13</sup>.

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre a dor crônica em PVHA, discorrer sobre a fisiopatologia e características da dor nesta população, além de analisar o tratamento com foco na utilização de opióides, caracterizando fatores relacionados ao seu uso e prescrição.

## **Conteúdo**

Para a confecção deste texto, foi realizado uma pesquisa nas bases PubMed, Scielo e Periódico CAPES, no período de Julho de 2017 a Agosto de 2017, utilizando os descritores em ciência da saúde *chronic pain, hiv, aids e opioid*. Foram selecionados trabalhos com publicação entre 2006 e 2017, sendo 32 artigos em inglês e português com texto disponível gratuitamente na íntegra. Em associação, foram utilizados edições recentes de livros-texto clássicos e artigos complementares ao tema.

## **Dor crônica em PVHA**

Compreender a dor envolve uma questão multidimensional e individual. Em 1979, a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) definiu a dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano real ou potencial de tecidos ou descrita em termos de tal dano”, que ainda está em uso<sup>15</sup>.

A dor pode ser classificada em aguda e crônica. A dor aguda dura no máximo seis meses e é autolimitada, enquanto que a dor crônica persiste por mais de seis

meses, desencadeando disfunções físicas, comportamentais e psicológicas. Na dor aguda, os nociceptores reagem aos estímulos, que são transmitidos ao sistema nervoso central (SNC), desencadeando reação de “luta ou fuga”. A dor crônica é multifatorial e é afetada de forma mais significativa pelo ambiente do que por uma lesão tecidual. Tem duração indeterminada e pode ter origem nociceptiva, neuropática ou mista, assim como uma associação entre elas. É debilitante, afetando a atividades lúdicas e laborais<sup>14</sup>.

Em PVHA, a prevalência de dor crônica é maior do que a população geral<sup>11</sup>. Nestes pacientes a dor ocorre por três fatores principais: como sintoma do HIV, associada à outra doença ou infecção oportunista ou efeito colateral da TARV<sup>15</sup>. Um estudo realizado no Brasil com 261 pacientes identificou que 47,5% indivíduos referiam dor leve ou não referiam, 24,1% dor moderada e 28,4% dor intensa. A dor foi descrita como lancinante em 69% dos casos, perfurante em 55% e queimação em 41%. Nesta pesquisa 18% da amostra referiu sentir dor de cabeça, 15,3% dor generalizada, 11,9%

dores abdominais diversas, 6,5% dores nos membros inferiores e joelho, 6,1% dores na coluna, 2,7% dores musculares e 1,9% dores nos membros superiores e ombro. Estes resultados são semelhantes aos encontrados por outros autores<sup>16</sup>.

Um estudo realizado na África do Sul em 2009 com 2356 mulheres da etnia Xhosa portadoras de HIV evidenciou que 74% apresentavam dor crônica. Em média, as participantes sentiam dor em pelo menos dois locais. Cefaleia e cervicalgia eram os mais prevalentes, seguido por dor abdominal. A dor era tratada apenas com acetaminofeno em 61% dos casos, refletindo o subtratamento da dor especialmente em países subdesenvolvidos. O tempo de escolaridade baixo e o desemprego foram relacionados com os sintomas dolorosos crônicos. Apesar de tratar-se de um grupo populacional restrito, os resultados do estudo despertam preocupação. Na África Subsaariana, a maior parte da população infectada é composta por mulheres de baixa renda e ambas características demonstraram-se fatores de risco para dor crônica<sup>9</sup>.

A dor crônica em PVHA tem como principal etiologia o dano neuronal causado pelo HIV. Cerca de 30% delas referem sintomas relacionados a neuropatia periférica. A presença de dor neuropática é encontrada tanto na população virgem de tratamento, como em uso de TARV. A proteína viral GP120 induz lesão axonal em neurônios sensitivos em cultura. A GP120 lesa o neurônio estimulando diretamente, apesar do HIV não infectá-los, ou ativando as células da glia. As células da glia liberam as citocinas TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, responsáveis pelo dano neuronal. A inibição das citocinas está associado com a redução de dor crônica em PVHA. A agressão ao neurônio se manifesta com aumento da excitabilidade e redução do limiar de ação. Há uma expressão inadequada de canais iônicos, com aumento de receptores específicos para dor tipo TRPV-1 (*Vanilloid Receptor for Thermal Sensation*). O TRPV-1 normalmente se expressa em fibras nociceptivas, mas quando há lesão nervosa, há diminuição nas fibras aferentes tipo A e um aumento nas tipo C e tipo A $\delta$ <sup>17</sup>.

Os neurônios do corno dorsal da medula em PVHA tem limiar

doloroso menor que a população geral. Citocinas pró-inflamatórias ativadas pelos astrócitos induzem mudanças na neuroplasticidade, aumentando as transmissões excitatórias e suprimindo as inibitórias no corno dorsal e interneurônios<sup>11</sup>. A lesão neuronal periférica resulta na ativação dos receptores de glutamato, NMDARs e AMPARs nos neurônios medulares. Paralelamente, há redução da expressão e aumento do limiar de ativação dos transportadores de glutamato nos neurônios e células da glia. Em seguida, a hiperativação das fibras C, que induzem a expressão de canais de Na<sup>+</sup> e Ca<sup>2+</sup> no corno dorsal, facilitando a transmissão do estímulo doloroso. A lesão neuronal induz a apoptose no neurônios gabaérgicos no corno dorsal da medula. A inibição sináptica medular é reduzida, abreviando o estabelecimento da sensibilização central e contribuindo significativamente para o desenvolvimento da dor crônica neste contexto<sup>17</sup>.

Um estudo realizado na Tailândia em 2016 com 260 pacientes, não encontrou relação entre antirretrovirais de alta penetração no

SNC com uma menor prevalência de dor neuropática, dor crônica, dor recorrente em membros, cabeça e pescoço. Contudo, houve associação entre a alta capacidade de penetração no SNC e um menor índice de depressão. A dor crônica foi associada a depressão, independente da TARV<sup>11</sup>.

A depressão está fortemente associada a dor crônica em PVHA. Sua prevalência nesta população é duas vezes maior do que na população geral. O sistema mesolímbico, junto com os receptores dopaminérgicos, parece ser a chave para esta associação<sup>18</sup>. A via mesolímbica está envolvida na modulação das respostas comportamentais aos estímulos que ativam as sensações de recompensa<sup>19</sup>. Através de estudos com ressonância magnética funcional, descobriu-se que sentimentos negativos, como a rejeição e a perda, geralmente referidos como experiências dolorosas, geram padrões de estimulação neuronal semelhantes aos originados pela estimulação algica<sup>15</sup>.

A IASP estabelece cinco passos para um tratamento eficaz da dor em

PVHA. É necessário valorizar o sintoma, realizar uma avaliação adequada, realizar um diagnóstico apropriado, implementar o tratamento, avaliar a abordagem da dor. Na dor leve, deve-se iniciar a terapêutica com acetaminofeno. Na dor moderada e intensa, os opióides são a primeira linha de tratamento. Os medicamentos anti-inflamatórios não esteróides, os tratamentos adjuvantes (antidepressivos tricíclicos e anticonvulsiantes) e as modalidades não farmacológicas podem ser suplementos importantes para uma analgesia eficaz<sup>15</sup>.

De forma geral, a dor em PVHA é tratada inadequadamente pelos profissionais da saúde<sup>12</sup>. A má interpretação dos sintomas pelo médico tem efeito imediato na prática clínica. Isto torna-se preocupante devido a restrita utilização de instrumento que facilitem a compreensão da dor<sup>20</sup>. A classificação da IASP para dor crônica, por exemplo, é frequentemente ignorada na população que convive com o HIV<sup>18</sup>. O gerenciamento efetivo dos sintomas exerce um impacto positivo na qualidade de vida e adesão a TARV. Sintomas relatados pelos

próprios pacientes estão relacionados a níveis mais altos de qualidade de vida<sup>20</sup>.

Até um milhão de PVHA em estágio final da doença, padecem por dor e falta de terapia analgésica em regiões com acesso insuficiente ou inexistente para o alívio da dor moderada e grave<sup>14</sup>. Isto se dá apesar dos conhecimentos acerca do tratamento da dor crônica. Os fatores relacionados as dificuldades do tratamento de dor em PVHA são principalmente o acesso a terapias medicamentosas<sup>15</sup>, o medo por parte dos profissionais em utilizar medicações efetivas como os opióides<sup>13</sup>, a escassez de profissionais especializados em dor, a complexidade da etiologia do quadro por conta da polifarmácia e sua interação com o HIV<sup>14</sup>, a alta prevalência de depressão, o uso de substâncias entorpecentes, a quebra da confiança na relação médico-paciente<sup>21</sup> e a falta de uma ferramenta adequada para a detecção de quadros algícos crônicos<sup>8</sup>.

A dor não controlada em PVHA é um problema de saúde pública<sup>13</sup> e pode ter sua prevalência, características e mecanismos

comparados a dor oncológica. Por conta disso, utiliza-se estratégias semelhantes para o seu tratamento em ambos os casos. Os opióides assumem grande importância no tratamento da dor crônica em PHVA<sup>14</sup>.

### **Opióides, dor crônica e HIV**

Os opióides são medicações analgésicas que agem principalmente nas áreas do SNC específicas relacionadas à dor e neurônios sensoriais primários. Atuam através dos receptores  $\mu$ ,  $\delta$ , e  $\kappa$ , principalmente o  $\mu$ . Podem ser agrupados em naturais (morfina, codeína e noscapina), semi-sintéticos (como exemplo a oxicodona) e sintéticos (como exemplo o fentanil). Podem ser classificados ainda como opióides fracos e opióides fortes. A codeína e o tramadol são exemplos de opióides fracos, a morfina é classificada como opióide forte<sup>15</sup>.

Na prática clínica, o medo dos efeitos adversos por parte do médico é um grande entrave no uso dos opióides<sup>12</sup>. Conhecer estes efeitos e esclarece-los ao paciente é crucial no manejo da dor em PVHA<sup>10</sup>. Estudos indicam ainda que a maior ocorrência de reações adversas é na

população com déficit cognitivo e usuários de entorpecentes<sup>7</sup>. No tratamento da dor crônica, os efeitos adversos mais importantes ao iniciar a terapia são sedação, tontura, náusea e vômitos. Estes efeitos tendem a desaparecer com o tempo. Para evitar interrupção por parte do usuário, é impreterível comunicar o paciente sobre a possibilidade e a característica autolimitada destes sintomas antes do início da terapia<sup>15</sup>.

A constipação é um efeito comum e independe do tempo no qual o tratamento foi instituído. A obstipação intestinal ocorre principalmente por ação dos opióides nos receptores do plexo nervoso mesentérico e submucoso. Este mesmo mecanismo está associado à evocação de náusea e vômitos, redução da mobilidade gastrintestinal, aumento das contrações circulares, redução da secreção gastrintestinal de muco, aumento a absorção de fluidos no trato gastrintestinal, espasmos de músculos lisos da vesícula, do trato biliar e da bexiga. A constipação neste caso deve ser manejada com a orientação de ingesta abundante de líquidos, fibras alimentares, além da prescrição de lactulose<sup>15</sup>.

O uso de opióides também afeta a função imune. Após a descoberta dos receptores periféricos de opióides e da produção de opióides endógenos por células do sistema imune, a discussão entre a interação destes fármacos com os mecanismos de defesa do corpo foram fomentadas. Estudos *in vitro* indicam que a morfina e outros opióides afetam a função fagocítica dos neutrófilos e monócitos, reduzem as respostas efectoras dos linfócitos B e T, além de aumentar a apoptose de linfócitos e células fagocíticas. Pesquisas *in vivo* demonstraram redução da atividade de células *Natural Killers*, redução da proliferação linfocitária, além de estimular a liberação de catecolaminas que estão relacionadas a imunossupressão. Contudo, o efeito analgésico diminui a liberação de cortisol desencadeada pela dor, o cortisol atua como imunossupressor. Apesar dos dados que relacionem imunossupressão ao uso de opióides, existem poucas pesquisas que comprovem isto na prática clínica, principalmente em pacientes imunossuprimidos<sup>22</sup>.

Os opióides tem potencial de exacerbar os efeitos deletérios do HIV ao SNC. O uso crônico de opióides tem efeito sinérgico na apoptose induzida pela GP120 nos neurônios. Há redução do influxo de  $K^+$  para a célula nervosa, mecanismo semelhante ao desencadeado pela GP120. Em PVHA, o uso crônico de opióides altera a morfologia e quantidade das células da glia. A terapia prolongada, associada as proteínas virais, promovem ativação dos astrócitos. Esta interação permanece desconhecida, mas seria dependente dos receptores  $\mu$  na membrana das células da glia. A morfina está relacionada com a ativação dos receptores clássicos para dor e do TLR4. O TLR4 tem efeito antagônico a analgesia promovida pela morfina e pode estar envolvido com o sinergismo dos opióides com o HIV. O abuso de opióides em PVHA está relacionado com neuropatia mais intensa, quando comparado às PVHA que não fazem uso<sup>17</sup>.

Os efeitos deletérios dos opióides em altas doses em pacientes com co-morbidades e idade avançada são estabelecidos. Idosos usuários de opióides tem maior mortalidade

quando comparados aqueles em tratamento de dor com anti-inflamatórios não hormonais<sup>7</sup>. Em pessoas com mais de 50 anos vivendo com o HIV, foi identificada associação entre diagnósticos psiquiátricos – depressão e ansiedade –, dor crônica moderada ou intensa e prescrição crônica de opióides<sup>10</sup>.

Uma pesquisa realizada nos EUA com 3000 PVHA em tratamento de dor crônica com opióides encontrou maior mortalidade quando comparadas as pessoas livres de infecção em uso deste tipo de fármaco. Constatou-se que doses mais altas de opióides são prescritas aos pacientes que convivem com a infecção pelo HIV. O risco de *overdose* por opióides esta aumentado quando prescrito com sedativos. Indivíduos com prescrição de opióides para tratamento de dor crônica, quando associado a medicações hipnóticas/sedativas, tem quatro vezes mais risco de *overdose*. Tanto os sedativos, quanto os opióides, causam depressão respiratória mediada por glutamato e GABA. De forma geral, o aumento da sobrevida das PVHA, a melhoria da TARV e o aumento

das co-morbidades tornaram esta população suscetível a polifarmácia. Este fenômeno está associado a maiores índices de efeitos adversos<sup>7</sup>.

Nas últimas duas décadas, houve um aumento da prescrição de opióides, especialmente nos países desenvolvidos. Com o uso amplamente difundido, ocorreu também uma elevação no número de efeitos adversos nestas regiões, principalmente quando utilizados em altas doses. O número de mortes por *overdose* acompanhou este crescimento<sup>7</sup>. Os EUA vivem uma epidemia de vício por opióide. O problema é considerado uma questão de saúde pública<sup>23</sup>. Contudo, nos países em desenvolvimento, os opióides continuam com baixas taxas de disponibilidade, acessibilidade e prescrição<sup>14</sup>.

O *guideline* norte-americano para tratamento de dor crônica com opióide indica que o uso deste tipo de medicamento a longo prazo apresenta riscos e deve ser monitorado. Neste contexto a atenção básica exerce um papel fundamental no manejo clínico da dor, apesar da falta de especialistas

no sistema de saúde. Um estudo realizado nos EUA analisou o banco de dados dos veteranos e identificou que os pacientes que convivem com o HIV buscavam mais a atenção básica do que as pessoas livres de infecção. Foi identificado ainda que as PVHA recebiam mais sedativos e apresentavam maior índice de dependência a narcóticos. Contudo, não foram encontrados dados que sustentassem o rastreo seriado com teste para entorpecentes em pacientes que faziam uso crônico de opióides. Atualmente, a diretriz norte-americana para tratamento de dor crônica com opióide contraindica a terapia em pacientes com história atual de abuso de narcóticos<sup>20</sup>. Convém orientar o tratamento de vício nos pacientes antes do início terapia com opióide<sup>7</sup>.

Apesar de contra indicado, o uso de drogas e álcool é associado a prescrição de opióides em PVHA nos EUA. Pacientes jovens, sexo masculino, com doenças psiquiátricas, baixo nível de escolaridade, histórico familiar de vício e história de passado de abuso também estão relacionados com a maior prescrição de opióides<sup>12</sup>.

No mundo, o acesso aos opióides não é uniforme. Os EUA, a Europa ocidental e a Oceania apresentam alto índice de consumo de opióide, enquanto em países da África subsaariana milhões de pessoas sofrem por manejo inadequado da dor. Cerca de 92% da morfina é consumida por 17% da população mundial<sup>13</sup>.

A Federação Europeia da Dor em 2017 ressaltou a necessidade de controle da dor, tendo o opióide como ferramenta fundamental neste processo. Segundo a instituição, os opióides são altamente efetivos e seguros. Contudo, não devem ser utilizados como panaceia para todas as condições dolorosas. Estas medicações devem ser utilizadas sempre que possível em associação com estratégias multimodais que incluem o uso de medicações adjuvantes, intervenções não farmacológicas, psicoterapia e reabilitação. O tratamento deve ser iniciado em pacientes que sofrem por dor moderada a intensa, utilizando sempre a menor dose efetiva, buscando reduzir os efeitos adversos. A escolha da medicação deve ser feita a partir de uma avaliação do paciente e as doses

dever ser reduzidas sempre que possível. De forma geral, a organização orienta que o tratamento seja focado no indivíduo e não no opióide.

O uso de opióides na América Latina está abaixo da média mundial, sendo responsável por apenas cerca de 1% de todo o consumo. A prevalência anual do uso de opióides na América do Sul está estimada em 0,4% da população adulta, um total que varia entre 850.000 e 940.000 pessoas entre 15 a 64 anos. A Bolívia (0,6%), Brasil (0,5%) e Chile (0,5%) tem as maiores taxas de uso de opióides da região. A Costa Rica apresenta uma exceção aos países latinos, com uma taxa de 2,8% maior que a média global. Estes dados refletem o cenário de tratamento inadequado de dor crônica que vivem os países em desenvolvimento. Nestes locais, a dor crônica tem maior impacto na saúde pública quando comparada ao abuso de opióides<sup>25</sup>.

### **Conclusão**

A dor crônica é responsável por um grande impacto na vida das PVHA, aumentando a morbidade significativamente nesta população. O diagnóstico e manejo adequado é essencial, devendo os profissionais

de saúde garantir um atendimento eficiente ao paciente com dor crônica. Os opióides são partes fundamentais no tratamento dessa entidade, principalmente no contexto de países em desenvolvimento. Deve-se associar as abordagens farmacológica, psicoterapêutica, cognitivo-comportamental, anestésica, neurocirúrgica e de reabilitação é fundamental no

controle da dor crônica em PVHA. Apesar dos conhecimentos acerca do assunto, é necessária uma maior atenção pelas políticas públicas e mais estudos que colaborem com a elucidação de questões clínicas que permanecem pouco conhecidas.

## REFERÊNCIAS

- 1 LOPES AC. Tratado de Clínica Médica, volume II. 2<sup>o</sup> ed. São Paulo, Editora Roca, 2009;729.
- 2 DOMINGOS H. Efeitos Metabólicos Associados à Terapia Anti-retroviral Potente em Pacientes com AIDS. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Convenio Rede Centro-Oeste UnB/UFG/UFMS, Campo Grande, 2006;103.
- 3 COLOMBRINI MRC, LOPES MHB de M, FIGUEIREDO RM de. Adesão à Terapia Antiretroviral para HIV/AIDS. Rev. Esc. Enferm. USP, 2006;40(4):576-581.
- 4 MERLIN JS, TUCKER RO, SAAG MS. The Role of Palliative Care in the Current HIV Treatment Era in Developed Countries. Top Antivir Med, 2013;21:20–26.
- 5 BALDERSON BH. Chronic Illness Burden and Quality of Life in an Aging HIV Population. AIDS Care, 2013;25(4):451–458.
- 6 MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2016. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, 2016.
- 7 BECKER WC. Trends in Any and High-Dose Opioid Analgesic Receipt Among Aging Patients With and Without HIV. AIDS and behavior, 2016;20(3):679–686.
- 8 MERLIN JS. Quantitative Evaluation of an Instrument to Identify Chronic Pain in HIV-Infected Individuals. AIDS Research and Human Retroviruses, 2015;31(6):623–627.
- 9 PARKER R, JELSMA J, STEIN DJ. Pain in amaXhosa Women Living with HIV/AIDS: A Cross-Sectional Study of Ambulant Outpatients. BMC Women's Health, 2017;17:31.
- 10 MERLIN JS. Factors Associated with Prescription of Opioids and Co-Prescription of Sedating Medications in Individuals with HIV. AIDS and behavior, 2016,20(3):687–698.

- 11 ROBBINS NM, CHAIKLANG K, SUPPARATPINYO K. Better Antiretroviral Central Nervous System Penetration Is Not Associated with Reduced Chronic Pain in People Living with Human Immunodeficiency Virus. *Anti-infective agentes*, 2016;14(1):38–46.
- 12 ROBINSON-PAPP J, GEORGE MC. Trust and the Ethics of Chronic Pain Management in HIV. *The Journal of the Association of Nurses in AIDS Care: JANAC*, 2015;26(5):509–513.
- 13 O'BRIEN, CHRISTRUP LL, DREWES AM, FALLON MT, KRESS HG, MCQUAY HJ, et al. European Pain Federation Position Paper on Appropriate Opioid Use in Chronic Pain Management. *European Journal of Pain*, 2016;21:3-19
- 14 SILVA JG da. *Nível de Dor e Qualidade de Vida das Pessoas que Vivem com HIV/AIDS*. Mossoró, RN, 2015.
- 15 IASP. *Guide to Pain Management in Low-Resource Settings*. IASP Press® International Association for the Study of Pain, 2009
- 16 SILVA JG. Nível de Dor Associado a Variáveis Sócio-demográficas e Clínicas em Pessoas que Vivem com o Vírus da Imunodeficiência Humana e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. *Rev. Dor*, 2017;18(1):51-58.
- 17 LIU B, LIU X, TANG SJ. Interactions of Opioids and HIV Infection in the Pathogenesis of Chronic Pain. *Frontiers in Microbiology*, 2016;7:103.
- 18 MWESIGA EK. Depression with Pain Co Morbidity Effect on Quality of Life among HIV Positive Patients in Uganda: A Cross Sectional Study. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2015;13:206.
- 19 TISCH S, SILBERSTEIN P, LIMOUSIN-DOWSEY P, JAHANSHAHI M. The Basal Ganglia: Anatomy, Physiology, and Pharmacology. *Psychiatric Clinincs of North America*, 2004;27:757
- 20 BUCCIARDINI R. Validation of a Self-Reported HIV Symptoms List: The ISS-HIV Symptoms Scale. *AIDS Research and Therapy*, 2016;13:18.

21 GAITHER JR. Guideline-Concordant Management of Opioid Therapy among HIV-Infected and Uninfected Veterans. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society*, 2014;15(11):1130–1140.

22 GARCIA JB, CARDOSO MG de M, DOS SANTOS MC. Opióides e o Sistema Imunológico: Relevância Clínica. *Rev. Bras. Anestesiologia*, 2012; 62(5):709-718

23 FELIX SEB, MACK K. Programas de monitoreo de medicamentos de prescripcion en los Estados Unidos de America. *Revista Panamericana de Salud Publica*, 2014;36(4):270.

24 GAITHER, JR. The Association Between Receipt of Guideline-Concordant Long-Term Opioid Therapy and All-Cause Mortality. *Journal of General Internal Medicine*, 2016;31(5):492–501.

25 UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime). *World Drug Report 2017*. Nova Iorque: Nações Unidas, 2017.