

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES

ISABELLA FAVATO BARCELOS

**CONTROLE DA DOR COM OPIÓIDES NO PACIENTE ONCOLÓGICO EM
CUIDADOS PALIATIVOS**

VITÓRIA
2018

ISABELLA FAVATO BARCELOS

**CONTROLE DA DOR COM OPIÓIDES NO PACIENTE ONCOLÓGICO EM
CUIDADOS PALIATIVOS**

Monografia apresentada ao Hospital
Universitário Cassiano Antônio de
Moraes da Universidade Federal do
Espírito Santo – UFES, como requisito
parcial para obtenção do título de
Residência Médica em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Roni Chaim Mukamal

VITÓRIA
2018

ISABELLA FAVATO BARCELOS

**CONTROLE DA DOR COM OPIÓIDES NO PACIENTE ONCOLÓGICO EM
CUIDADOS PALIATIVOS**

Monografia apresentada ao Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, como requisito parcial para obtenção do título de Residência Médica em Clínica Médica.

Aprovada em 27 de novembro de 2018

Dr. Roni Chaim Mukamal
Orientador

Dra. Gleida de Oliveira Lanca
Membro da banca

Dra. Antonielen Marcilino
Membro da banca

RESUMO

O controle da dor é um dos principais pilares dentro do conceito de cuidados paliativos, que consiste na assistência ao paciente com doença ameaçadora à vida. Isto deve-se ao fato de as queixas álgicas serem consideradas umas das principais responsáveis pela piora da qualidade de vida destes pacientes. O câncer figura-se atualmente como uma das grandes causas de inclusão dos doentes em cuidados paliativos, sendo a prevalência da dor neste grupo de pacientes oncológicos bastante elevada. Como ferramenta medicamentosa para o adequado manejo deste sintoma, estão disponíveis hoje no Brasil uma variedade de medicações da classe dos opióides, cada qual com suas particularidades no modo de ação, indicação, contra-indicação, posologia, benefícios e possíveis danos provenientes de seu uso. Este estudo consiste em uma revisão de literatura acerca do controle da dor com opióides em pacientes oncológicos em cuidados paliativos.

Palavras-chave: Controle da dor; Cuidados paliativos; Opióides; Câncer; Morfina.

ABSTRACT

Pain control is one of the main pillars within the concept of palliative care, which consists in the care of patients with life-threatening illness. This is due to the fact that pain complaints are considered one of the main factors responsible for the worsening of the quality of life of these patients. Cancer is currently one of the main causes of inclusion of patients in criteria of palliativeness, and the prevalence of pain in this specific group of patients is quite high. As a drug tool for the proper management of this symptom, a variety of medications of the opioid class are available in Brasil, each with its particularities in the mode of action, indication, contraindication, dosage, benefits and harms of its use. This study consists of a review of the literature on the control of pain with opioids in cancer patients in palliative care.

Key words: Pain control; Palliative care; Opioids; Cancer; Morphine.

LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Escala de Performance de Karnofsky	12
Figura 2 – Escala de Performance Paliativa.....	13
Figura 3 - Brasil - Taxas de Mortalidade por Câncer por 100 mil habitantes por Estado em 2011	17
Figura 4 - Tipos de dor no câncer	23
Figura 5 - Breakthrough pain.....	24
Figura 6 - Tratamento da dor incidental.....	25
Figura 7 - Escala Visual Analógica.....	27
Figura 8 - Escala de Faces	27
Figura 9 - Escada analgésica da OMS	29
Figura 10 - Escada analgésica da OMS adicionada do degrau 4	31
Figura 11 - Doses e duração da ação de codeína, tramadol e morfina	47
Figura 12 - Equivalência de doses morfina versus fentanil.....	52
Figura 13 - Escala de conversão para metadona baseada na dose diária de morfina utilizada.....	56
Figura 14 - Doses equianalgésicas de diferentes vias de administração dos opióides	72
Figura 15 - Dose de fentanil transdérmico recomendada, com base na dose diária de morfina.....	72

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS – *Síndrome da Imunodeficiência Adquirida*

ALCP – *Associação Latino Americana de Cuidados Paliativos*

CFM – *Conselho Federal de Medicina*

DPOC – *Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica*

EVA – *Escala Visual Analógica*

HIV – *Vírus da Imunodeficiência Humana*

HUCAM – *Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes*

IARC – *International Agency for Research on Cancer*

IASP – *International Association for the Study of Pain*

ICMS - *Imposto de Circulação de Mercadoria e Serviços*

IV – *Intravenosa*

NMDA - *N-metil-D-aspartato*

OMS – *Organização Mundial de Saúde*

OPAS – *Organização Pan-Americana da Saúde*

PCA – *Analgesia Controlada pelo Paciente*

PPS – *Palliative Performance Scale*

SC – *Subcutânea*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
1.1	OBJETIVOS	15
1.1.1	Objetivo geral	15
1.1.2	Objetivos específicos.....	15
1.2	JUSTIFICATIVA	16
2	MATERIAL E MÉTODOS.....	20
3	TIPOS E PADRÕES DE DOR NO CÂNCER	21
4	AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DA DOR NO CÂNCER	26
5	OPIÓIDES.....	32
5.1	AGONISTAS-ANTAGONISTAS: AGONISTAS PARCIAIS	33
5.1.1	Buprenorfina.....	33
5.2	AGONISTAS-ANTAGONISTAS.....	35
5.3	DROGAS DE MECANISMO MISTO.....	36
5.3.1	Tramadol	36
5.3.2	Tapentadol	38
5.4	AGONISTAS PUROS	38
5.4.1	Codeína	39
5.4.2	Meperidina	42
5.4.3	Morfina	43
5.4.4	Hidromorfona.....	48
5.4.5	Oxicodona.....	49
5.4.6	Fentanil transdérmico	50
5.4.7	Metadona.....	53
5.5	RESTRIÇÕES À PRESCRIÇÃO.....	57

5.6	SELECIONANDO O OPIÓIDE	62
5.6.1	Titulação inicial.....	62
5.6.2	Uso na insuficiência renal	63
5.6.3	Uso na insuficiência hepática.....	64
5.6.4	Tratamento da dor irruptiva.....	65
5.6.5	Seleção da via de administração.....	65
5.6.6	Titulação da dose	69
5.6.7	Rotação de opióides	71
5.6.8	Efeitos adversos dos opióides	73
6	CONCLUSÃO	75
	REFERÊNCIAS	76

1 INTRODUÇÃO

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), define dor como uma experiência emocional e sensorial desagradável associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal dano (IASP Task Force on Taxonomy, 1994). Por sua vez, a dor, em toda sua complexidade, é abordada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um fenômeno multidimensional com componentes sensoriais, psicológicos, cognitivos, afetivos, comportamentais e espirituais. Estes componentes, bem como crenças, emoções e atitudes culturais, todos alterariam a maneira como a dor é vivenciada, através da modificação da transmissão do estímulo nocivo ao cérebro (WHO, 2012).

O adequado manejo da dor é um dos pilares dos Cuidados Paliativos, definidos pela OMS em 1990 – em conceito atualizado em 2002 – como a assistência promovida por uma equipe multidisciplinar, que objetiva a melhora da qualidade de vida do paciente e seus familiares, diante de uma doença que ameace a vida, por meio da prevenção e alívio do sofrimento, da identificação precoce, avaliação impecável e tratamento da dor e demais sintomas físicos, sociais, psicológicos e espirituais (INCA, 2016). Em trecho original traduzido do documento da OMS, ressalta-se mais uma vez a fundamental importância do adequado manejo algico nos pacientes que possuem doença que ameace a vida ou em situação de terminalidade de vida¹: “Cuidado paliativo: (...) fornece alívio da dor e de outros sintomas aflitivos (...)” (WHO Expert Committee, 1990). Como grande ferramenta medicamentosa para o controle da dor neste cenário encontram-se os analgésicos da classe dos opióides.

Apesar de erroneamente apenas associados ao período terminal dos pacientes sem prognóstico curativo, e muitas vezes implementados após todas as propedêuticas possíveis e disponíveis para a cura do doente, o objetivo dos cuidados paliativos é aliviar o sofrimento em todos os estágios da doença de base e não devem ser

¹ *Paciente terminal é aquele cuja condição é irreversível, independente de ser tratado ou não, e que apresenta uma alta probabilidade de morrer num período relativamente curto de tempo (Dadalto, 2013).*

limitados apenas ao estágio final de vida, devendo serem fornecidos em conjunto com tratamentos curativos ou prolongadores da vida (Okon, 2016). Devem ser continuamente ofertados mesmo após a morte do paciente, de forma a fornecer suporte aos familiares do mesmo (The NCCN, 2009).

O histórico dos cuidados paliativos está enraizada no cuidado aos pacientes com câncer avançado. No Reino Unido, o Saint Christopher foi o primeiro hospital moderno ligado a paliatividade, tendo aberto as portas em 1967. O termo “cuidado paliativo” foi cunhado em 1974 por Balfour Mount no Canadá, e em 1980 no Reino Unido foi reconhecido como especialidade médica e ampliado para outros serviços por todo aquele território. A Associação Latino Americana de Cuidados Paliativos (ALCP) publicou em 2012 o Atlas dos Cuidados Paliativos na América Latina, demonstrando que em 19 países desta região haveria menos de 1000 serviços de cuidados paliativos, estando principalmente concentrados na Argentina, Chile e Costa Rica (Kumar & Palmed, 2016).

No Brasil, o cuidado paliativo teve seu início na década de 1980 e conheceu um crescimento significativo a partir de 2000, com a consolidação dos serviços já existentes e pioneiros e a criação de outros não menos importantes (ANCP, 2009), figurando hoje como tema de discussões cada vez mais frequentes e com sua prática amplamente difundida em solo nacional, com respaldo em diversos documentos emitidos pelo Conselho Federal de Medicina (CFM), instituição regente da prática médica neste país.

A ortotanásia, prática validada pelo CFM na Resolução nº 1.805/2006 - traduz a morte desejável, na qual não ocorre o prolongamento da vida artificialmente, através de procedimentos que acarretam aumento do sofrimento, o que altera o processo natural do morrer (Felix, et al., 2013). Trata-se, portanto, de um conceito relacionado aos cuidados paliativos. O Código de Ética Médica, em seu capítulo V - compreendido entre os artigos 31 e 42 - dispõe sobre a relação com pacientes e familiares:

Art.41.(...)

Parágrafo único. Nos casos de doença incurável e terminal, deve o médico oferecer todos os cuidados paliativos disponíveis sem empreender ações diagnósticas ou terapêuticas inúteis ou obstinadas, levando sempre em consideração a vontade expressa do paciente ou, na sua impossibilidade, a de seu representante legal. (Conselho Federal de Medicina, 2009)

Ao contrário da ortotanásia, a distanásia ou obstinação terapêutica é a utilização desproporcionada de meios de tratamento em doentes terminais (Nunes, 2012). É conceituada como uma morte difícil ou penosa, usada para indicar o prolongamento do processo da morte, por meio de tratamento que apenas prolonga a vida biológica do paciente, sem qualidade de vida e sem dignidade (Felix, et al., 2013). O Código de Ética Médica, em seu capítulo V, artigo 35 - dispõe:

É vedado ao médico: (...)

Art. 35. Exagerar a gravidade do diagnóstico ou do prognóstico, complicar a terapêutica ou exceder-se no número de visitas, consultas ou quaisquer outros procedimentos médicos. (Conselho Federal de Medicina, 2009)

A OMS identificou as condições que mais requerem cuidados paliativos no paciente adulto, dentre elas Alzheimer e outras demências, câncer, doenças cardiovasculares (excluindo morte súbita), cirrose hepática, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), diabetes, HIV/AIDS, insuficiência renal, esclerose múltipla, doença de Parkinson, artrite reumatoide e tuberculose resistente a drogas (Kumar & Palmed, 2016). Dentre estas, o câncer figura-se como um dos destaques uma vez que 34% dos óbitos de adultos em cuidados paliativos estão associados a esta doença - óbitos estes que ocorrem predominantemente na faixa etária acima de 60 anos (WHO, 2013). Dessa forma, durante os últimos anos, têm se prestado mais atenção nas questões relativas à qualidade de vida na oncologia, e recomenda-se que todos os pacientes com câncer requerem avaliação quanto ao recebimento de cuidados paliativos em sua visita inicial, mesmo antes do diagnóstico firmado, bem como em intervalos apropriados e quando clinicamente indicado (The NCCN, 2009).

Algumas ferramentas poderiam ser utilizadas como método complementar na avaliação do prognóstico do paciente, dentre elas a avaliação da capacidade funcional do doente. A avaliação funcional em Cuidados Paliativos é fundamental para a vigilância da curva evolutiva da doença e se constitui em elemento valioso no auxílio a tomada de decisões, previsão de prognóstico e diagnóstico da terminalidade. Nos pacientes com diagnóstico de câncer, algumas escalas foram criadas para avaliar o declínio funcional e clínico, dentre elas a escala de performance status de Karnofsky e a Escala de Performance Paliativa (PPS). A primeira destas (Figura 1), foi

desenvolvida nos anos de 1940 com o objetivo de documentar o declínio clínico do paciente, avaliando a capacidade de realizar determinadas atividades básicas. A maioria dos pacientes com uma escala Karnofsky menor do que 70% teria indicação precoce de assistência de Cuidados Paliativos, e uma performance inferior a 50% nesta escala seria um indicador de terminalidade, reafirmando que estes são pacientes elegíveis para cuidados de paliatividade, mesmo que exista um ganho previsivelmente benéfico em sustentar uma terapia para a doença de base, que seja simultaneamente disponível e que possa ser bem tolerada (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012).

Figura 1 - Escala de Performance de Karnofsky

Escala de Karnofsky (%)
100 - nenhuma queixa: ausência de evidência da doença
90 - capaz de levar vida normal; sinais menores ou sintoma da doença
80 - alguns sinais ou sintomas da doença com o esforço
70 - capaz de cuidar de si mesmo; incapaz de levar suas atividades normais ou exercer trabalho ativo
60 - necessita de assistência ocasional, mas ainda é capaz de prover a maioria de suas atividades
50 - requer assistência considerável e cuidados médicos freqüentes
40 - incapaz; requer cuidados especiais e assistência
30 - muito incapaz; indicada hospitalização, apesar da morte não ser iminente
20 - muito debilitado; hospitalização necessária; necessitando de tratamento de apoio ativo
10 - moribundo, processos letais progredindo rapidamente

Fonte: INCA (2002)

Já a PPS (Figura 2) é outro instrumento útil para medir a condição clínica do paciente, e foi desenvolvida em 1996 em Victoria, British Columbia, Canadá, sendo revista em 2001. A escala possui 11 níveis de performance, de 0 a 100, divididos em intervalos

de 10, não existindo valores intermediários. A PPS deve ser utilizada todos os dias para pacientes internados, em todas as consultas ambulatoriais e visitas domiciliares (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012).

Figura 2 – Escala de Performance Paliativa

%	Deambulação	Atividade e evidência de doença	Autocuidado	Ingestão	Nível de consciência
100	Completa	Normal, sem evidência de doença	Completo	Normal	Completo
90	Completa	Normal, alguma evidência de doença	Completo	Normal	Completo
80	Completa	Com esforço, alguma evidência de doença	Completo	Normal	Completo
70	Reduzida	Incapaz para o trabalho, alguma evidência de doença	Completo	Normal ou reduzida	Completo
60	Reduzida	Incapaz de realizar hobbies, doença significativa	Assistência ocasional	Normal ou reduzida	Completo ou com períodos de confusão
50	Sentado ou deitado	Incapacitado para qualquer trabalho, doença extensa	Assistência considerável	Normal ou reduzida	Completo ou com períodos de confusão
40	Acamado	<i>Idem</i>	Assistência quase completa	Normal ou reduzida	Completo ou com períodos de confusão
30	Acamado	<i>Idem</i>	Dependência completa	Reduzida	Completo ou com períodos de confusão
20	Acamado	<i>Idem</i>	<i>Idem</i>	Ingestão limitada a colheradas	Completo ou com períodos de confusão
10	Acamado	<i>Idem</i>	<i>Idem</i>	Cuidados com a boca	Confuso ou em coma
0	Morte	-	-	-	-

Fonte: ANCP (2009)

Esta escala apresenta múltiplas utilidades, funcionando como excelente instrumento de comunicação que descreve rapidamente o estado funcional atual do paciente, além de ser útil como critério de avaliação da capacidade de trabalho e valor prognóstico (Victoria Hospice Society, 2001). Alguns estudos correlacionam como inversamente proporcional a percentagem obtida pela PPS à admissão do paciente ao tempo de

sobrevida do mesmo, como no estudo de Anderson, Downing, Hill, Casorso e Lerch publicado em 1996 no Journal of Palliative Care, em que demonstrou-se uma média de sobrevida de 2,62 dias para pacientes com PPS 20% à admissão contra 13,87 dias nos de PPS 50%.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Analisar as opções terapêuticas com medicamentos opióides disponíveis no Brasil para o controle da dor nos pacientes oncológicos em cuidados paliativos

1.1.2 Objetivos específicos

- Descrever conceitos relacionados aos Cuidados Paliativos e à dor nos pacientes oncológicos;
- Explicar a importância do manejo algico nos pacientes oncológicos em Cuidados Paliativos;
- Listar as substâncias opióides atualmente disponíveis no Brasil para controle algico oncológico, bem como conceitos relacionados à farmacocinética e farmacodinâmica destas drogas;
- Fornecer informações sobre os benefícios e possíveis danos na utilização das terapêuticas explicitadas neste documento;
- Promover a discussão acerca do tema entre os profissionais envolvidos diretamente com pacientes em potencial ou atual situação de paliatividade;
- Destacar as medicações opióides disponíveis no HUCAM (Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes) que poderiam ser utilizadas no contexto de cuidados paliativos oncológicos.

1.2 JUSTIFICATIVA

Os cânceres são doenças de altas prevalência e incidência à nível nacional e global e constituem problema de saúde pública para o mundo desenvolvido e também para nações em desenvolvimento, nas quais a soma de casos novos diagnosticados a cada ano atinge 50% do total observado nos cinco continentes, como registrou em 2002 a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS).

O Projeto Globocan da International Agency for Research on Cancer (IARC) realizou uma estimativa mundial da ocorrência, em 2012, de 1,1 milhão de casos novos de câncer (exceto pele não melanoma) na região da América Latina e Caribe. A estimativa para o Brasil, biênio 2016-2017, aponta a ocorrência de 595 mil casos novos de câncer, 295.200 destes entre os homens e 300.800 entre as mulheres. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma, ocorrerão cerca de 420 mil casos novos de câncer (INCA, 2016).

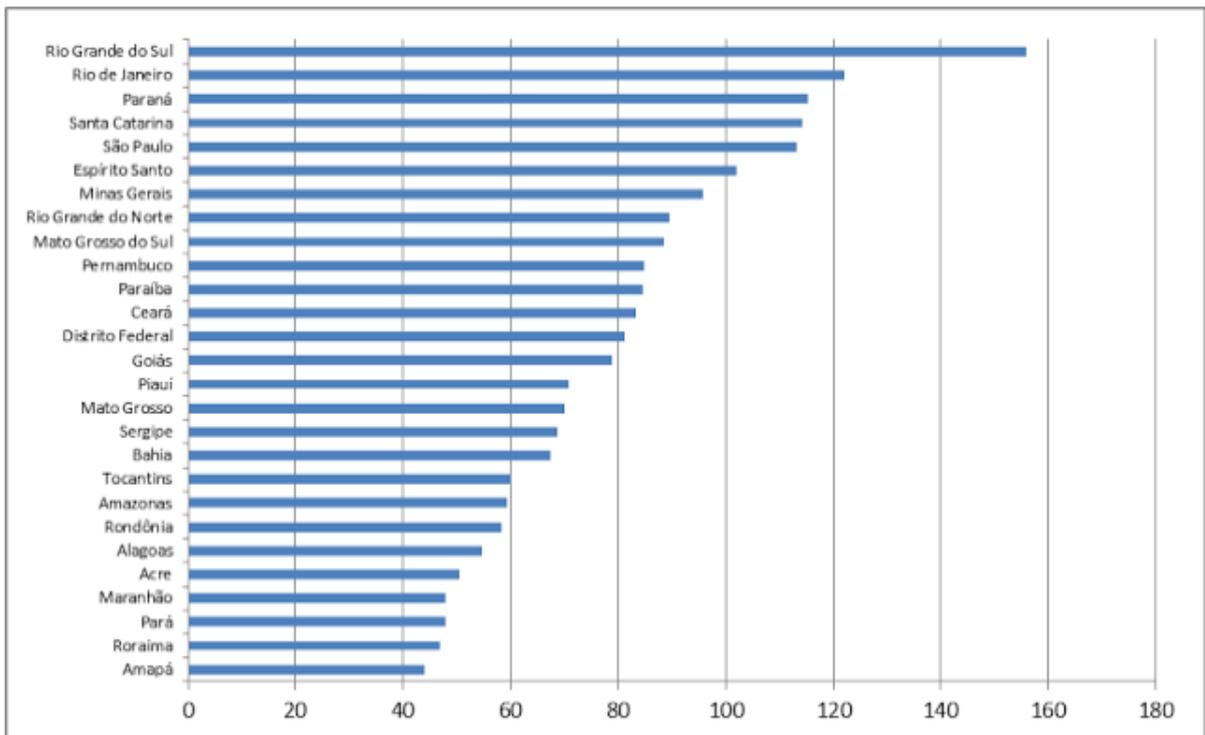
Até 2030, a OMS estima que o número de pacientes com câncer irá dobrar (Rangel & Telles, 2012). Nos países em desenvolvimento - assim como o Brasil - são esperados que nas próximas décadas o impacto do câncer na população corresponda a 80% dos mais de 20 milhões de casos novos estimados para 2025, baseado no World Cancer Report de 2014 da IARC da OMS (INCA, 2016).

Ademais, esta doença apresenta mortalidade importante, sendo responsável por mais de 12% de todas as causas de óbito no mundo: mais de 7 milhões de pessoas morrem anualmente da doença (Ministério da Saúde, 2006). O rápido processo de transição demográfica e suas consequências na transição epidemiológica tem aumentado o peso do câncer nos dados de mortalidade no Brasil. De acordo com os dados do DATASUS, a mortalidade por câncer entre 1990 e 2011 passou de 57,5 para 95,5 por 100.000 habitantes, representando um crescimento de 66,3%, ou seja um aumento de 2,5% ao ano (Medici & Beltrão, 2015).

Em 2011, 184,4 mil pessoas morreram por câncer no Brasil, de acordo com o Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) do DATASUS: 53,4% homens e 46,6% mulheres, configurando-se como a segunda causa de mortalidade neste país, atrás

apenas das doenças do aparelho circulatório. Relacionado diretamente com o aumento da incidência de câncer nas idades avançadas, em 2011 66,3% das mortes por esta doença no Brasil ocorreram entre pessoas com mais de 60 anos de idade de acordo com a mesma fonte (Medici & Beltrão, 2015).

Figura 3 - Brasil - Taxas de Mortalidade por Câncer por 100 mil habitantes por Estado em 2011



Fonte: Medici & Beltrão (2015)

A sobrevida relativa esperada para todos os cânceres é de aproximadamente 50% em cinco anos, de acordo com a literatura existente, sendo menor conforme progressão da doença (Ministério da Saúde, 2006).

Além disso, a morbidade apresentada pelos pacientes com diagnóstico de câncer é um dos principais fatores a ser mencionado, salientando-se que a dor relacionada ao câncer afeta diversos setores da vida do paciente, entre eles a funcionalidade física, o estado emocional e as interações sociais com o meio. É um sintoma influenciado por diversos fatores, alguns dos quais a população estudada, o tipo de câncer e sua

extensão, e o tratamento instituído. A prevalência estimada de dor crônica no câncer varia entre 33 a 59%, chegando a níveis maiores de 64 a 74% nos pacientes em estágios mais avançados da doença (Portenoy & Dhingra, Assessment of cancer pain, 2016).

Além da alta prevalência de dor crônica nos pacientes com câncer, a prevalência de necessidade de uso de opióides para suavização deste sintoma também é elevada, sendo de 30 a 50% dos pacientes submetidos a terapia antineoplásica e de 75 a 90% dos pacientes nos estágios mais avançados de câncer (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management: General principles and risk management for patients receiving opioids, 2016).

Algumas barreiras ainda impedem o tratamento adequado da dor crônica no câncer, dentre elas algumas relacionadas ao paciente como o medo dos efeitos colaterais e dependência física às drogas, crença de que o tratamento da dor possa desviar atenção do médico quanto à progressão e tratamento da doença. Outras barreiras estão ligadas aos próprios profissionais como falta de conhecimento da avaliação e tratamento da dor, bem como da posologia e efeitos colaterais dos medicamentos, ou conceitos como vício e tolerância no uso dos opióides; bem como barreiras relacionadas ao sistema público de saúde como falta de distribuição gratuita de medicação a pacientes ambulatoriais ou ausência de serviços específicos de tratamento de dor (Rangel & Telles, 2012). O subuso de opióides na América Latina e Brasil é um alerta de que nossos pacientes sofrem de dor significativa e mal conduzida, gerando sofrimento desmedido.

O alívio adequado da dor no câncer pode ser atingido em 70-90% dos pacientes quando diretrizes bem reconhecidas de tratamento da dor no câncer são seguidas (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management: General principles and risk management for patients receiving opioids, 2016).

Dessa forma, uma vez que os cânceres são doenças de altas prevalência e incidência no Brasil e no mundo, associados a alta morbimortalidade, e tendo a dor como um dos principais desafios a ser controlado nestes pacientes, torna-se necessária a discussão acerca do manejo adequado deste sintoma na prática clínica oncológica,

principalmente naqueles pacientes alocados em situação de cuidados paliativos, nos quais idealiza-se melhora da qualidade de vida como parte essencial do tratamento clínico. Conforme já salientado, o controle da dor guiado por diretrizes e abordagens já estabelecidas na literatura é capaz de promover o alívio algico e melhora da qualidade de vida dos pacientes oncológicos, motivo pelo qual apresenta-se neste documento as principais formas de controle desta sintomatologia com medicamentos opiáceos nos pacientes oncológicos em cuidados paliativos.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Revisão de literatura, com pesquisa na rede mundial de computadores de artigos e publicações relevantes sobre os temas manejo da dor e cuidados paliativos em oncologia. Foram utilizadas como bancos de dados a BIREME (palavras chave utilizadas: controle da dor; cuidados paliativos oncologia, morfina câncer dor), PUBMED (palavras chave utilizadas: opioid cancer pain, palliative care), SCIELO (palavras chave utilizadas: controle da dor; cuidados paliativos oncologia, opióide câncer dor), UpToDate (palavras chave utilizadas: controle da dor; cuidados paliativos oncologia, morfina câncer dor), além de busca direta de publicações acerca dos temas abordados neste trabalho nos sites da Organização Mundial de Saúde (OMS), Instituto Nacional de Câncer (INCA), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e Academia Nacional de Cuidados Paliativos (ANCP). Foram priorizados arquivos publicados nas línguas portuguesa e inglesa, sem demais critérios de exclusão específicos. Não se buscou fornecer informações acerca das indústrias farmacêuticas produtoras dos agentes analgésicos opióides aqui citados, ou de priorizar a utilização de quaisquer destes fármacos, focando-se apenas nas possibilidades fornecidas pelo mercado brasileiro para controle da dor oncológica, bem como destacando-se, quando necessário, os eventuais benefícios ou danos observados na utilização de cada um destes na prática clínica.

3 TIPOS E PADRÕES DE DOR NO CÂNCER

Existem diversas formas de se classificar a dor. Quanto aos mecanismos fisiopatológicos, a dor pode ser dividida em nociceptiva, neuropática e mista. Na nociceptiva, as vias nociceptivas encontram-se preservadas, sendo ativadas pelos nociceptores de tecidos cutâneos (dor somática) ou profundos (dor visceral). Já na neuropática, as vias nociceptivas apresentam alterações estruturais ou funcionais, resultantes de lesão seletiva do trato neoespinal (dor central) ou de lesões no sistema nervoso periférico (dor periférica) (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012).

Na maioria dos casos, a dor relacionada ao câncer está associada ao próprio tumor, podendo ser causada pela invasão do tumor em ossos, vísceras, sistema nervoso periférico, extensão direta às partes moles ou aumento da pressão intracraniana (Instituto Nacional de Câncer, 2001).

O tumor como causa direta para a dor ocorre em 75% dos casos. A invasão tumoral óssea é a causa mais comum principalmente nas neoplasias de pulmão, mama, próstata e no mieloma. É habitualmente uma dor nociceptiva somática, em que o tumor ativa os nociceptores por pressão, isquemia e secreção de substâncias algícas como prostaglandinas e fator de ativação de osteoclastos (Rangel & Telles, 2012).

A invasão tumoral visceral é a segunda causa mais comum de dor e ocorre por estiramento de cápsula, obstrução de vísceras ocas, carcinomatose peritoneal e neoplasia de pâncreas (Rangel & Telles, 2012).

Tanto a dor nociceptiva somática quanto a visceral usualmente são responsivas ao tratamento com analgésicos opiáceos e não opiáceos, com excelente resposta quando a dor é somática e boa resposta quando a dor é visceral (Instituto Nacional de Câncer, 2001).

A invasão tumoral de estruturas nervosas é responsável por um quadro de dor neuropática, sendo mais comum no tumor de Pancoast (Rangel & Telles, 2012). Nos

pacientes com câncer, a dor neuropática apresenta uma prevalência mais baixa (33%) em relação à dor nociceptiva (72%) (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012).

Em alguns pacientes o próprio tratamento (radioterapia, quimioterapia e cirurgias) pode ser causador de dor neuropática crônica (Rangel & Telles, 2012). São exemplos de fontes de dores pós quimioterapia: mucosite, neuropatia periférica, nevralgia pós-herpética, espasmos vesicais, necrose da cabeça do fêmur, pseudo-reumatismo (corticoterapia). Dentre as causas pós-radioterapia: mucosite, esofagite, retite actínica, radiodermite, mielopatia actínica e fibrose actínica de plexo braquial e lombar (Instituto Nacional de Câncer, 2001). A dor pós-operatória ocorre principalmente nas cirurgias abdominais, torácicas, mastectomias com esvaziamento axilar, e as síndromes pós-cirúrgicas crônicas podem ocorrer pós-mastectomia, toracotomia, esvaziamento cervical e amputação (Rangel & Telles, 2012).

Outras causas de dor estão relacionadas ao câncer de forma indireta, como espasmos musculares, linfedema, escaras de decúbito, constipação intestinal, entre outras (Instituto Nacional de Câncer, 2001). Além disso, os pacientes podem apresentar patologias que cursam com dor como doenças degenerativas da coluna, úlceras perfuradas, emergências vasculares, obstruções intestinais nem sempre resultadas da doença oncológica (Rangel & Telles, 2012).

Vale ressaltar que muitos pacientes com câncer avançado sofrem de mais de um tipo de dor e o tratamento adequado dependerá da identificação de sua origem (Instituto Nacional de Câncer, 2001). Por exemplo, alguns pacientes apresentam dor nociceptiva resultante do crescimento do tumor e das metástases e dor neuropática resultante da compressão do tumor em estruturas neurais. Sendo assim, a dor oncológica é frequentemente considerada uma dor mista (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012). A ilustração abaixo (Figura 4) demonstra os tipos e subtipos de dor que podem estar associadas ao câncer:

Figura 4 - Tipos de dor no câncer

TIPO	SUBTIPOS	CARACTERÍSTICAS	EXEMPLOS
N o c i - ceptiva	Somática	Constante, muito bem localizada, que se exacerba com movimentos e alivia com o repouso	Osteoartrose, artral- gias, metástase óssea, infiltração de tecidos moles
	Visceral	(1) Em aperto ou com sensação de pressão. Frequentemente mal localizada e referida	Câncer ou metástases abdominais. Infiltração visceral pós-quimioterapia (cistite hemorrágica, mucosite)
2) Intermitente, cólica associada a reações autonômicas (náuseas, sudorese) pobremente localizada		Tumores que cursam com obstrução de vísceras ocas do TGI	
Neuro- pática	Central	(1) Deaferentação	Dor do membro-fantasma
		(2) Disfunção Autonômica	Síndrome Complexa Regional tipo I e II
	Periférica	(1) Polineuropatias	Neuropatia diabética, neuropatia pós-quimioterapia e radioterapia
		(2) Mononeuropatias.	Invasão de plexo braquial, neuralgia trigeminal.

Fonte: ANCP (2012)

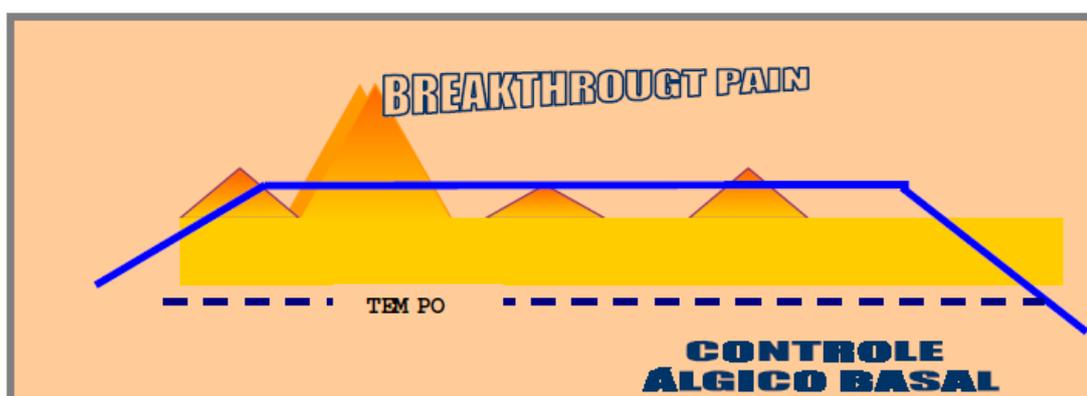
Já pelo critério de temporalidade, a dor pode ser definida como aguda ou crônica. A dor crônica não é apenas o prolongamento da dor aguda. Estimulações nociceptivas repetidas levam a uma variedade de modificações no SNC. Enquanto dor aguda provoca uma resposta simpática, com taquicardia, hipertensão e alterações em pupilas, dor crônica permite uma adaptação a esta situação. É mal delimitada no tempo e no espaço, de padrão evolutivo, intensidade com variação individual e persiste por processos patológicos crônicos, de forma contínua ou recorrente. Ansiedade e depressão são frequentemente associadas ao quadro e as respostas emocionais, físicas ou comportamentais ao quadro álgico podem ser atenuadas ou

acentuadas por variáveis biológicas, psíquicas e socioculturais do indivíduo e do meio (Instituto Nacional de Câncer, 2001).

A dor aguda é de início súbito, com resposta rápida ao tratamento e espera-se que desapareça após intervenção na causa, não costumando ser recorrente. A avaliação e intervenção na dor aguda deve ser diferente da dor crônica. Embora existam aspectos comuns, os relatos de dor aguda têm ênfase nas características da dor, nas repercussões biológicas da dor e do alívio, enquanto os relatos de dor crônica enfatizam, além destes, aspectos psicossocioculturais que devem ser incluídos (Instituto Nacional de Câncer, 2001).

Adicionalmente à dor oncológica, diferentemente de outras síndromes álgicas, pode estar associada em 64% a 93% dos pacientes em cuidados paliativos a uma dor intensa, de início súbito com pico em cinco minutos, conhecida como *dor incidental/irruptiva ou breakthrough pain* (Figura 5). Essa prevalência parece aumentar com o avanço da doença e com a intensidade da dor crônica basal. Ocorre em situações voluntárias (movimentação ou mudança de decúbito) e em situações involuntárias (defecar e urinar), portanto, é pouco tolerada pelos pacientes. Apesar disso, é pobremente avaliada e dimensionada (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012).

Figura 5 - Breakthrough pain



Fonte: INCA (2001)

A dor irruptiva pode ocorrer mesmo quando o controle da dor basal é alcançado, e pode ser consequência de prescrição analgésica em doses ou intervalos

inadequados. A intervenção terapêutica neste tipo específico de dor consiste na administração de doses de analgésicos de ação rápida e reavaliação do esquema regular basal do paciente, com o objetivo de se encontrar a máxima dose analgésica com efeitos colaterais contornáveis (Instituto Nacional de Câncer, 2001) (Figura 6).

Figura 6 - Tratamento da dor incidental

SITUAÇÃO	DEFINIÇÃO	CONTROLE
Breakthrough Pain	Exacerbação intermitente da dor, ocorrendo espontaneamente.	Doses suplementares de opiáceo de ação rápida Controle analgésico pelo próprio paciente recebendo infusão subcutânea contínua (omba de PCA)
"Dor incidental"	Dor relacionada à movimentação ou atividade específica.	Fornecer opiáceo de ação curta 15 a 20 minutos antes da atividade
Falha da Última Dose	Dor exacerbada antes da próxima dose	Aumentar a dosagem do opiáceo regular e da dose de resgate.

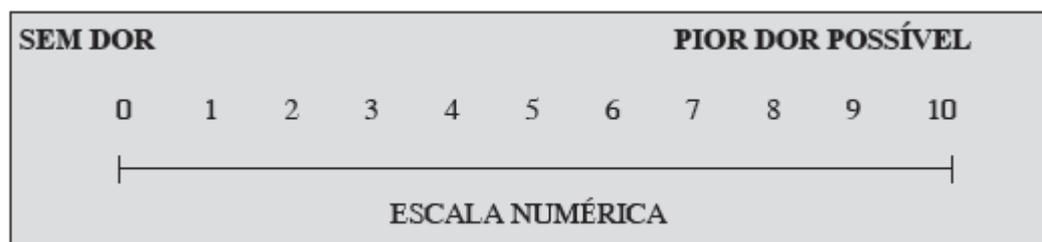
Fonte: INCA (2001)

4 AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DA DOR NO CÂNCER

O sucesso da terapia da dor no paciente com câncer baseia-se principalmente no diagnóstico do mecanismo da dor (inflamatório, neuropático, isquêmico, compressivo) (Rangel & Telles, 2012). Deve-se buscar a discriminação detalhada da dor durante a anamnese e exame físico, incluindo sua qualidade, localização, irradiação, intensidade, fatores temporais, fatores de agravamento e alívio, grau de interferência nas atividades diárias e na capacidade funcional, além de resposta prévia a fármacos, o que facilitará a caracterização das principais síndromes dolorosas (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012).

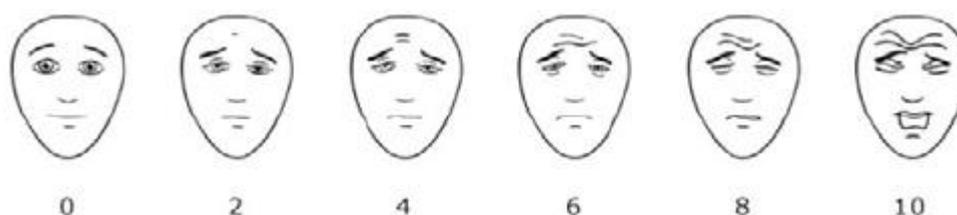
Escalas de classificação da intensidade da dor podem ser usadas como parte da avaliação global do paciente e do manejo compreensivo da dor. No mínimo, os pacientes devem ser questionados sobre a dor atual, assim como a pior dor que sentiram, a dor mais frequente e a dor que sentiram nas últimas 24h. Para cada classificação da dor, algumas escalas podem ser usadas (NCCN, 2016).

Uma das escalas que se destaca para a avaliação da intensidade da dor é a escala visual analógica (EVA) por ser considerada sensível, simples, reproduzível e universal, podendo ser compreendida em distintas situações onde há diferenças culturais, intelectuais ou mesmo de linguagem do avaliador. É um método de autoavaliação representado por uma linha reta com 10 níveis, onde 0 seria a ausência de dor e 10 a dor insuportável, em que o paciente marca a posição mais aproximada à intensidade da sua dor – esta é considerada leve quando a intensidade é de 1-3 na EVA, moderada de 4-7 e severa de 8-10 (Figura 7). O registro da intensidade deve incluir não somente o momento da dor, mas também quando a mesma é aliviada ou exacerbada (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012).

Figura 7 - Escala Visual Analógica

Fonte: ANCP (2012)

Outra escala que pode ser usada é a escala de faces, que demonstra o quanto de dor o paciente sente num determinado momento (Figura 8). A face localizada na extremidade à esquerda demonstra que não há dor. Cada uma das outras faces no sentido à direita demonstra progressivamente mais dor, sendo a face situada na extrema direita característica de dor intensa (NCCN, 2016).

Figura 8 - Escala de Faces

Fonte: NCCN, 2016

As escalas multidimensionais servem para medir e avaliar o efeito da dor no humor, nas atividades diárias e na qualidade de vida. Algumas delas já são validadas e traduzidas para o português, como o Questionário McGill de Dor, Inventário Breve de Dor e Escala de Ansiedade e Depressão (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012).

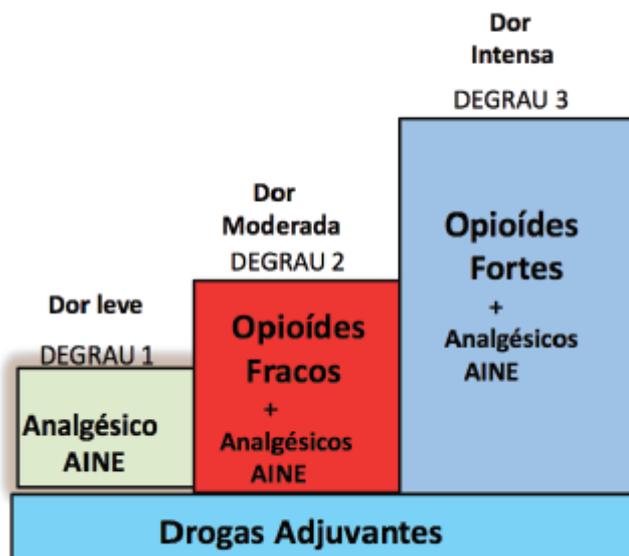
A incapacidade dos pacientes em comunicar verbalmente a intensidade da dor devido a fatores psicológicos ou cognitivos é uma barreira importante para a avaliação e manejo algico. Na ausência de auto-relato, a observação do comportamento do paciente é válida, com a compreensão de que alguns comportamentos também podem indicar outros tipos de injúrias, como estresse emocional ou delirium, o que pode complicar a avaliação. Uma análise multidimensional é recomendada, que combina observação direta, colaboração dos familiares e cuidadores e avaliação da resposta a medicamentos ou intervenções não farmacológicas (NCCN, 2016).

De maneira geral, os idosos são mais lentos para descrever seu sintoma e alguns têm dificuldades para entender e lidar com escalas (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012). Escalas específicas (em diversos graus de desenvolvimento e validação) para avaliação da dor nestes grupos estão disponíveis na literatura.

Após avaliação adequada da dor, faz-se necessária a escolha da terapêutica mais apropriada para cada paciente. Na maioria dos casos, o controle deste sintoma envolve a administração de analgésicos específicos – os opióides são considerados o principal tratamento para a dor oncológica. Todos os médicos devem estar familiarizados com o uso destas medicações, as quais devem ser prescritas não somente porque o paciente apresenta doença fatal, mas de acordo com a intensidade da dor apresentada. As consequências de tolerância, dependência, hiperalgesia e constipação devem ser reconhecidas (Rangel & Telles, 2012).

A escada analgésica da OMS (Figura 9) para abordagem da dor no câncer influenciou amplamente o seu manejo (Rosenquist, 2016). Foi publicada em 1986, e estudos de validação sugerem que mais de 80% dos pacientes com dor oncológica tem sua dor controlada por esse método, porém, ela tem sido criticada por especialistas por sua pobre evidência, devido a poucos estudos randomizados – apesar disto, é utilizada como padrão universal no mundo inteiro (Rangel & Telles, 2012).

Figura 9 - Escada analgésica da OMS



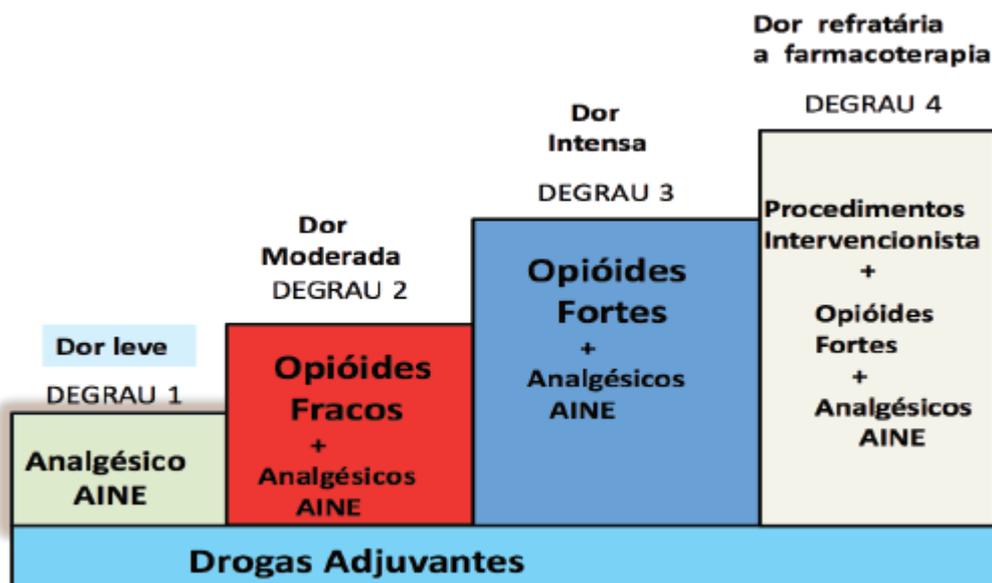
Fonte: Rangel & Telles (2012)

Nesta escada, algumas recomendações básicas são consideradas: 1) a medicação deve ser preferencialmente dada através da via mais eficaz e confortável, permitindo aos pacientes o máximo controle; 2) analgésicos para dor moderada a intensa devem ser administrados em esquema de doses fixas ao longo do dia e não apenas conforme necessário, o que permite alívio mais consistente da dor; 3) a abordagem deve ser gradual com a administração de analgésicos não opióides (\pm adjuvantes) em primeiro lugar, seguido de opióides para dor leve a moderada como a codeína (\pm adjuvantes, \pm não opióides) – em dores persistentes são empregados opióides para dor moderada a severa como a morfina (\pm adjuvantes, \pm não opióides); 4) existe uma grande variabilidade individual entre os pacientes em relação ao uso de opióides para alívio da dor – a dose máxima varia de acordo com o doente e é identificada pela quantidade necessária para aliviar a dor sem produzir efeitos secundários intoleráveis; os adjuvantes podem ser associados neste cenário para otimizar o alívio da dor; 5) os doentes devem ser acompanhados de perto e controlados quanto a alterações funcionais ou de sintomatologia – deve-se modificar o regime de drogas conforme necessário e educar continuamente o paciente sobre a medicação o qual está em uso (Rosenquist, Overview of the treatment of chronic non-cancer pain, 2016).

Dessa forma, de modo grosseiro, podemos resumir os 5 princípios básicos da seguinte forma: 1) pela boca; 2) pelo relógio; 3) pela escada; 4) individualizado para cada paciente com ajustes de doses sempre que necessário; 5) reavaliações frequentes (Rangel & Telles, 2012).

O 1º degrau da escada consiste no tratamento da dor leve a moderada, iniciando-se com drogas analgésicas e anti-inflamatórias, porém a baixa potência associada a efeitos colaterais limitam sua eficácia. O 2º degrau é utilizado para pacientes com dor moderada a despeito do uso de anti-inflamatórios não esteroidais, devendo serem adicionados ao tratamento opióides fracos como o tramadol ou codeína. Alguns autores preconizam o uso precoce do degrau 2 para pacientes com dor moderada e sem tratamento prévio (Rangel & Telles, 2012). Já o degrau de número 3 deve ser usado nos pacientes com dor forte ou que não obtiveram controle adequado da dor com opióides fracos e anti-inflamatórios. Nesse degrau deve-se substituir os opióides fracos por opióides fortes, como morfina, metadona, oxicodona e fentanil. É importante lembrar que não existe limite de dosagem para os opióides fortes, e a dose considerada máxima é aquela que consegue o melhor equilíbrio entre analgesia e efeitos colaterais (Rangel & Telles, 2012). Em caso de analgesia insuficiente, deve-se reavaliar o paciente e subir um degrau da escada analgésica, não devendo-se associar medicamento da mesma categoria (Hospital Israelita Albert Einstein, 2012). O 4º degrau inclui procedimentos intervencionistas, e deve ser considerado quando há pobre resposta à terapia farmacológica (Figura 10).

Figura 10 - Escada analgésica da OMS adicionada do degraú 4



Fonte: Rangel & Telles (2012)

Algumas críticas surgiram a este método de tratamento da dor proposto pela OMS. Estudos com pacientes do Reino Unido demonstram que embora a escada analgésica possa aliviar a dor em até 90% dos pacientes quando adequadamente utilizada, cerca de 30% dos mesmos não evoluem com controle algico adequado quando a escada é aplicada. Além disso, apesar do uso dos degraus 1 e 3 ser amplamente aceito, discute-se o real benefício do uso clínico de opióides fracos (degraú 2). Alguns autores, após publicação de metanálise em que a combinação de AINES e opióides fracos produziram significativamente mais efeitos colaterais sem melhora considerável da analgesia levantaram a questão se o degraú 2 deve ser abolido, com transição direta entre os degraus 1 e 3 em caso de dor persistente (Rangel & Telles, 2012).

5 OPIÓIDES

Apesar da administração dos opióides no tratamento da dor crônica não relacionada ao câncer permanecer controversa, o papel da terapia com opióides nas formas mais severas de dor aguda e na dor do câncer já é bem estabelecido (Rosenquist, Overview of the treatment of chronic pain, 2016). Os opióides são amplamente utilizados no tratamento da dor nos pacientes com câncer devido à sua segurança, diversas vias de administração disponíveis, facilidade de titulação, confiabilidade, e efetividade para todos os tipos de dor (somática, visceral e neuropática). Apesar da dor neuropática ser mais difícil de tratar, a resposta à analgesia com opióide é frequentemente possível (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

Os opióides agem por ligação a receptores específicos, os mais bem caracterizados dos quais são os receptores mu, kappa e delta. Estes receptores estão presentes nos tecidos de todo o corpo, incluindo ambos os sistemas nervosos periférico e central (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016). O efeito analgésico mais profundo dos opióides é mediado pelo receptor mu. Além do sistema nervoso central, estes receptores são encontrados em grande número na substância cinzenta mesencefálica periaquedutal e na substância gelatinosa no corno dorsal da medula espinhal, onde eles induzem analgesia intensa, e uma série de outros efeitos, tais como: bradicardia, sedação, euforia, dependência física e depressão respiratória (Rosenquist, 2016).

O resultado direto de ligação do opióide com o receptor é a redução da despolarização neuronal nociceptiva aferente. Nos últimos anos tornou-se claro que os receptores possuem múltiplos subtipos. Diferentes opióides agonistas mu ligam-se a subtipos levemente diferentes de receptores mu. Esta variabilidade e as diferenças no perfil da farmacocinética e farmacodinâmica explica a diferença frequentemente observada em ambas a resposta analgésica e efeitos colaterais aos diferentes analgésicos opióides. Dessa forma, existe uma variação interpessoal considerável na resposta analgésica com o uso dos opióides agonistas (Bruera & Paice, 2015).

Com base nos seus efeitos sobre o receptor μ , os opiáceos são convencionalmente divididos em agonistas puros, agonistas-antagonistas (dos quais existem dois subtipos: agonistas parciais e agonistas-antagonistas mistos), e antagonistas puros. Antagonistas dos receptores μ não têm propriedades analgésicas intrínsecas; eles são utilizados para prevenir ou reverter os efeitos dos opióides (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

Com poucas exceções, a gestão da dor oncológica crónica geralmente envolve a administração a longo prazo de agonistas do receptor μ puros. No entanto, pelo menos um fármaco agonista-antagonista, a buprenorfina, é utilizada para o tratamento de dor relacionada ao câncer em alguns cenários. Vários outros analgésicos de ação central, incluindo tramadol e tapentadol, tem alguns efeitos agonistas μ misturado com outros mecanismos de destaque e também são usados para a dor oncológica em algumas circunstâncias (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

5.1 AGONISTAS-ANTAGONISTAS: AGONISTAS PARCIAIS

5.1.1 Buprenorfina

A buprenorfina é um derivado semi-sintético de um opiáceo, e foi introduzida no início dos anos 80 como analgésico na Europa e subsequentemente para o tratamento da dependência de opiáceos em 1996. É um agonista potente, mas parcial, do receptor μ opióide, mostrando uma alta afinidade, mas baixa atividade intrínseca. É aproximadamente 25 – 100 vezes mais potente do que a morfina (Khanna & Pillarisetti, 2015).

É uma molécula lipofílica e distribui-se bem nos tecidos, incluindo o cérebro. É metabolizada no fígado e sua eliminação ocorre principalmente através das fezes (como formas livres de buprenorfina e norbuprenorfina) enquanto que 10% a 30% da

dose é excretada na urina como formas conjugadas de buprenorfina e norbuprenorfina (Khanna & Pillarisetti, 2015).

Embora a experiência com este fármaco no manejo da dor do câncer seja limitada, relatos e alguns estudos não controlados pequenos - e pelo menos um estudo randomizado - apoiam a sua eficácia e segurança em pacientes com dor grave relacionada ao câncer. Um consenso de 2009 a partir de um painel internacional com experiência em cuidados paliativos e tratamento da dor aprovou o uso de buprenorfina transdérmica quando disponível (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

No Brasil, a buprenorfina foi autorizada pela ANVISA para comercialização em 2014, estando atualmente disponível em território nacional sob formulação de adesivos transdérmicos de 5, 10 e 20 mg. Seu preço máximo final ao consumidor estipulado pela ANVISA varia conforme posologia e incidência de Imposto de Circulação de Mercadoria e Serviços (ICMS) entre 71,82 reais a 171,75 reais a embalagem com 2 adesivos (ANVISA, 2017). Não é atualmente disponibilizada pelo SUS como medicação de alto custo, bem como não está disponível para uso no HUCAM.

Esta formulação transdérmica é aprovada e indicada para o tratamento de dor crônica moderada a grave em pacientes que necessitam de um analgésico opióide contínuo durante 24 horas por um período prolongado. Tende a mostrar meia-vida longa, de 20 a 73 horas. Pelo fato do início lento de ação e incapacidade de ajustar os níveis de dose inicial, isto pode limitar sua utilização em alguns casos (Khanna & Pillarisetti, 2015).

Há evidências de que a buprenorfina alivia eficazmente a dor neuropática. Esta medicação também tem sido usada com sucesso no tratamento de dores musculoesqueléticas, viscerais e crônicas. Além disso, possivelmente por causa do antagonismo kappa, a buprenorfina parece ter propriedades antidepressivas e ansiolíticas, o que também ajuda no manejo da dor (Khanna & Pillarisetti, 2015).

O alívio da dor com buprenorfina parece equivalente ao com morfina, hidromorfona, oxicodona, fentanil e metadona. Em doentes não tratados com opióides, o uso de

buprenorfina em dose baixa (17 µg/h) tem sido relatado para reduzir a intensidade da dor e melhorar a qualidade de vida. Em um estudo comparativo, a buprenorfina transdérmica reduziu a intensidade da dor em maior extensão comparada à morfina, com eventos adversos significativamente menores (náuseas, constipação e vômitos) e menos descontinuações em relação à morfina (Khanna & Pillarisetti, 2015).

Os efeitos secundários primários da buprenorfina são semelhantes aos outros agonistas opióides μ (como náuseas, vômitos e constipação), mas a intensidade destes efeitos secundários é reduzida significativamente em comparação com o agonista total. A incidência de constipação, por exemplo, é muito menor (1 – 5%) do que a observada com agonistas μ completos. A combinação de buprenorfina com benzodiazepínicos ou outros depressores do sistema nervoso central (SNC) deve ser administrada com precaução, uma vez que pode levar a depressão respiratória grave ou fatal. Os adesivos transdérmicos também podem causar eritema e prurido (Khanna & Pillarisetti, 2015).

A buprenorfina pode ser utilizada para o tratamento da dor em doentes com função renal comprometida, e os níveis da buprenorfina e de seus metabólitos não parecem se alterar em pacientes em diálise (Khanna & Pillarisetti, 2015).

5.2 AGONISTAS-ANTAGONISTAS

A nalbufina pertence ao grupo de drogas opióides da classe agonistas-antagonistas. Está disponível para comercialização no Brasil em apresentações injetáveis intramuscular e intravenosa.

As drogas agonistas-antagonistas não são preferíveis para tratamento da dor oncológica. Isto ocorre devido a capacidade de induzir a abstinência quando administrados em pacientes que já recebem outros opióides da classe agonista μ e

a um efeito teto² para analgesia (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

5.3 DROGAS DE MECANISMO MISTO

Tramadol e tapentadol são drogas de mecanismo misto e possuem ação central. São analgésicos cujo modo de ação é baseado tanto na ligação ao receptor mu quanto no bloqueio de recaptção de monoamina (serotonina e noradrenalina) (Portenoy, Mehta, & Ahmed).

Não há evidências sobre vantagens ou desvantagens específicas na combinação de um analgésico de mecanismo misto a um analgésico mu puro. A maioria dos especialistas não apoiam a administração fixa das duas drogas em combinação (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

5.3.1 Tramadol

O tramadol é um opióide sintético fraco, e relacionado estruturalmente à codeína e à morfina. É indicado na dor crônica oncológica, particularmente na dor do tipo neuropática (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012), sendo amplamente utilizado em alguns países – para dor leve a moderada do câncer como uma alternativa a outros opióides. Apesar disso, as evidências tanto em termos de eficácia e tolerabilidade são limitadas quando o tramadol é comparado com outros opiáceos em pacientes com dor relacionada ao câncer (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

² Efeito teto ocorre quando acima de determinada dose não há mais efeito analgésico, só aumentam os efeitos colaterais (Hennemann-Krause, 2012).

A absorção do tramadol é rápida e completa após administração oral, com biodisponibilidade de 90% (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012). Se necessário, as cápsulas podem ser abertas e seu conteúdo misturado a alimentos ou líquidos, devendo-se evitar temperaturas e pH extremos, assim como o conteúdo das ampolas pode ser diluído e injetado por sonda gástrica. A via subcutânea é igualmente eficaz. Por ser hidrossolúvel, o tramadol é pouco absorvido via sublingual (Hennemann-Krause, 2012).

Possui meia-vida plasmática de 6-7 horas e excreção quase totalmente via renal (90%). Não provoca imunossupressão e o risco de dependência é baixo. Sua potência analgésica é 1/6 a 1/10 da morfina e a dose usual é de 50 a 100 mg, de 4/4 ou 6/6 horas ou de 100 a 200 mg a cada 12 horas para o tramadol de liberação prolongada. A dose diária máxima recomendada é de até 400 mg (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012). Na dor episódica, deve-se fazer uma dose suplementar do próprio tramadol como resgate (Hennemann-Krause, 2012).

Seu componente opióide causa efeitos adversos incluindo vômitos, náuseas, constipação e sonolência, enquanto seus efeitos monoaminérgicos incluem tonteiras, sudorese e xerostomia (Beyaz, Sonbahar, Bayar, & Erdem, 2016). Administração longe das refeições pode diminuir as náuseas (Hennemann-Krause, 2012). Convulsões são eventos raros com o uso do tramadol – crises convulsivas relacionadas a esta medicação são curtas, tônico-clônicas e auto-limitadas. Este efeito epileptogênico do tramadol ocorre em ambas baixas ou altas doses (Beyaz, Sonbahar, Bayar, & Erdem, 2016), com risco maior se posologia superior a 400 mg por dia (Hennemann-Krause, 2012). Em doses equipotentes, o tramadol causa menos constipação intestinal, depressão respiratória e dependência do que outros opióides (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012).

Há ação sinérgica do tramadol com outros analgésicos anti-inflamatórios, paracetamol e dipirona, podendo ser associados. Conforme a resposta, a dose total do tramadol pode ser diminuída (Hennemann-Krause, 2012). Inibidores seletivos da cicloxigenase-2 reduzem os efeitos colaterais dos analgésicos opióides como o tramadol e fentanil transdérmico (Beyaz, Sonbahar, Bayar, & Erdem, 2016).

Está disponível no Brasil em diversas formulações, como cápsulas via oral de 50 mg, comprimidos revestidos de liberação prolongada de 100 mg, soluções orais de 50 ou 100 mg/ml, solução injetável IV ou IM de 50 mg/ml, solução de aplicação dérmica tópica de 50 mg/ml. O tramadol está disponível para uso no HUCAM em formulação oral em cápsulas de 50 mg e em frascos de 10 ml de solução oral de 100 mg/ml, além de solução injetável em ampolas de 2 ml com concentração de 50 mg/ml (HUCAM, 2015).

5.3.2 Tapentadol

Uma revisão da Cochrane de quatro ensaios randomizados de tapentadol, em comparação tanto com placebo quanto com uma medicação-controle ativa, em 1029 adultos com dor relacionada ao câncer moderada a grave concluiu que não havia dados suficientes para pesquisa e análise estatística nos quatro ensaios. No geral, houve evidência de baixa qualidade de que o tapentadol não foi nem mais nem menos eficaz para alívio da dor do que a morfina ou a oxicodona, e não houve nenhuma vantagem do tapentadol em termos de eventos adversos graves (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

A comercialização desta medicação no Brasil foi autorizada pela ANVISA em 2014 e está atualmente disponível neste país em formulações orais de comprimidos revestidos por película de 50, 75 e 100 mg e comprimidos de liberação prolongada de 50, 100, 150, 200 e 250 mg. Não está disponível na lista de medicações de alto custo do SUS, além de não estar disponível para uso em pacientes atendidos no HUCAM.

5.4 AGONISTAS PUROS

Dentro do grande grupo de drogas agonistas mu puros, muitos (por exemplo, a codeína e agentes relacionados) foram convencionalmente considerados os agentes de primeira linha para o tratamento da dor leve a moderada em pacientes com

exposição limitada a opióide. A escada analgésica para o tratamento da dor oncológica da OMS se refere a estes como opióides "leves" ou "fracos", embora esta designação seja inadequada e não mais usada (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

Estudos mais recentes descobriram que uma dose baixa de morfina (até 30 mg por dia) reduz a dor de forma significativa em comparação com codeína (ou tramadol) associado ou não ao acetaminofeno em pacientes com dor oncológica moderada com tolerabilidade similar e um efeito mais precoce (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

5.4.1 Codeína

A codeína foi considerada o opióide de escolha em dor leve a moderada, não controlada com antiinflamatórios (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012), sendo vista como protótipo de "opióide fraco" para o segundo degrau da escada analgésica da OMS. Ela está disponível em várias formas de dosagem que são apropriadas para a dor moderada no paciente com limitada ou nenhuma exposição a opióides, embora a qualidade dos dados que demonstram benefício relativo dos efeitos adversos em pacientes com dor leve a moderada do cancer sejam limitados (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016). É uma pró-droga que é metabolizada no fígado em norcodeína e morfina, que é responsável pela sua ação analgésica (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012). Entretanto, é menos potente que a morfina (potência analgésica de 1/10 da morfina), uma vez que apenas 10% da codeína é convertida. Em teoria, uma dose de 200 mg de codeína oral equivale a uma dose de 30 mg de morfina oral. É bem indicada nas dores nociceptivas (Hennemann-Krause, 2012).

A codeína é bem absorvida pelo trato gastrointestinal, com início de ação analgésica em 30 a 45 minutos após a ingestão, e duração de ação de 4 horas. O pico do efeito analgésico é obtido entre 1 a 2 horas. Sua meia vida é de 2,5 a 4 horas, podendo estar aumentada em pacientes idosos devido a diminuição da depuração renal. Apresenta

excreção essencialmente renal, desta forma, na insuficiência renal pode haver acúmulo de metabólitos ativos e sinais de sobredose, não estando indicado seu uso em pacientes em diálise. Por via intramuscular ou subcutânea, o pico de analgesia ocorre em 30 a 60 minutos, mantendo duração de ação de 4 horas (Hennemann-Krause, 2012). A via intravenosa deve ser evitada, pelo efeito de apnéia e hipotensão arterial intensa pela liberação de histamina (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012).

A dose inicial recomendada é de 30 mg a cada 4 horas, podendo ocorrerem aumentos de 30 mg a cada 4 horas até a dose máxima de 120 mg por dose (Hennemann-Krause, 2012). No entanto, o escalonamento para doses relativamente elevadas na dor intensa que se agrava com o tempo não é preferível devido ao risco de efeitos secundários, além da preocupação acerca da variabilidade na resposta relacionada a fatores genético (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016). Em geral, quando há necessidade de aumentar a dose para além de 60 mg de codeína, é melhor passar para o 3º degrau da escada analgésica, por exemplo com o uso de morfina 10 mg a cada 4 horas, ou oxicodona de longa duração 10 mg a cada 12 horas, ou adesivo de fentanil transdérmico 25 µg a cada 72 horas (Hennemann-Krause, 2012).

Esta droga também está disponível em combinação com paracetamol. No entanto, a dose diária máxima de paracetamol (na população em geral 4 g por dia) limita eficazmente a quantidade de codeína que pode ser administrada com este produto em combinação (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

Desta forma, a ampla aceitação da codeína como droga do segundo degrau da escada analgésica da OMS está sob análise como resultado de novas informações sobre a variação genética no metabolismo. A eficácia analgésica da codeína requer a conversão à morfina através da isoenzima CYP2D6 do sistema enzimático hepático P450. CYP2D6 é altamente polimórfico, com mais de 90 variantes alélicas conhecidas. Cinco a dez por cento dos pacientes herdam um fenótipo metabolizador lento e eles apresentam apenas limitado ou nenhum benefício terapêutico com a

codeína, porque esta não será convertida em sua porção ativa. Por outro lado, os pacientes que são metabolizadores ultra-rápidos baseados no genótipo de CYP2D6 podem ter níveis maiores de morfina do que os esperados (uma "overdose" inicial), com mais efeitos secundários e uma duração mais curta do que a esperada para o controle da dor. Efeitos semelhantes têm sido descritos em pacientes que recebem hidrocodona e oxicodona, mas sem a relevância clínica notada com a codeína (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

Esta variação genética na população e a incapacidade de prever efeitos analgésicos antes da administração sugerem que a codeína não deve estar entre as drogas preferidas para tratamento da dor oncológica. As outras drogas agonistas mu puras também podem ser usadas para dor moderada ou intensa naqueles com exposição prévia a opióides limitada, desde que as doses iniciais sejam ajustadas de forma adequada. Morfina, ou qualquer uma das drogas agonistas mu puras podem ser prescritos em doses baixas o suficiente para serem seguras no manejo da dor moderada a grave na população não exposta previamente a opióides; esta abordagem é recomendada em diretrizes para o manejo da dor da NCCN e outras organizações, incluindo a Associação Europeia de Cuidados Paliativos. Esta estratégia elimina efetivamente o segundo "degrau" da abordagem da escada analgésica e reflete as tentativas para atualizar o guideline original da OMS (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

Apresenta bom efeito antitussígeno, semelhante à morfina (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012). Seus principais sintomas adversos são náuseas, vômitos, tontura, sonolência e constipação, porém são bem controláveis, e a tolerância aparece em pouco tempo, com exceção da constipação (Hennemann-Krause, 2012), que é mais prevalente com codeína do que com outros opióides (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012).

No Brasil está disponível em comprimidos de 30 e 60 mg, solução oral com concentração de 3 mg/ml, solução injetável a 30 mg/ml, e em comprimidos associados ao paracetamol (ANVISA, 2017).

A codeína via oral está disponível para uso no HUCAM em comprimidos de 30 mg. Estão presentes na lista de medicações de alto custo disponibilizada pelo SUS suas formulações em solução oral 3 mg/ml (frasco de 120 ml), solução injetável 30 mg/ml (ampolas 2 ml) e comprimidos de 30 e 60 mg, como opção terapêutica para dor crônica. Nas farmácias das unidades de saúde do Município de Vitória é disponibilizada em comprimidos de 30 mg e solução oral de 3 mg/ml (Secretaria Municipal de Saúde, 2012).

5.4.2 Meperidina

A meperidina é aproximadamente 10 vezes menos potente do que a morfina por via parenteral. Através da via endovenosa, a meperidina é rápida e extensivamente distribuída para os tecidos, se completando após 30 a 45 minutos. Após injeção intramuscular, a absorção é bastante variável. Apresenta biodisponibilidade de 30% a 50%, devido à grande extração hepática na primeira passagem e à baixa absorção após uso oral. Possui tempo de ação muito curto, tornando-a inadequada para o alívio algico que, somado ao fato da sua neurotoxicidade, torna-a não recomendável para tratamento da dor (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012).

Seu principal metabólito, a normeperidina, é extremamente neurotóxico, podendo levar a convulsões generalizadas, tremores e delírio. Pela maior meia-vida do seu metabólito, pode acumular-se rapidamente. A maioria dos hospitais e centros de saúde descontinuou o seu uso por esta razão (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012). A acumulação do metabólito é mais provável de ocorrer durante a administração repetida, e escalonamento da dose, e no quadro de eliminação reduzida causada por insuficiência renal (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016) e hepática.

Seu uso com inibidores da monoamina oxidase (IMAO) é catastrófico, causando aumento da temperatura, delírio e convulsão. Causa taquicardia, redução da contratilidade do miocárdio, redução do débito cardíaco em 20%, depressão respiratória (com queda maior do volume corrente do que da frequência respiratória).

Ao contrário dos outros opióides, causa midríase. A meperidina sistêmica causa anestesia da córnea, mas, apesar de seu efeito anestésico local, causa irritação tissular (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012).

Também conhecida como petidina, está disponível atualmente para comercialização no Brasil em ampolas de 2 ml com solução injetável de 50 mg/ml para uso intravenoso ou intramuscular, com cadastro na ANVISA desde 1989. Sua venda ao consumidor final está estipulada em um preço máximo que varia entre 54,19 reais a 104,19 reais, as caixas contendo 5 ou 25 ampolas. As formulações em solução oral, comprimido e supositório retal encontram-se com cadastros inativos na ANVISA. Não está disponível como medicação de alto custo ambulatorial pelo SUS, bem como não está disponível para uso nos pacientes atendidos no HUCAM.

Apesar da formulação injetável ainda estar disponível no país, por todos os motivos acima citados, a meperidina não deve ser usada para tratamento de dor aguda e muito menos para a dor crônica, pois causa vício. O desenvolvimento de tolerância é muito rápido, podendo ocorrer mesmo com o uso de dose única (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012). É mais seguro selecionar um agonista mu alternativo para o tratamento da dor crônica (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

5.4.3 Morfina

A morfina está indicada na dor oncológica moderada a severa, com bons resultados na dor de origem nociceptiva ou somática, sendo que 85% das dores respondem a morfina (Hennemann-Krause, 2012).

Está disponível em forma de comprimidos sulcados de ação rápida de 10 e 30 mg (tempo de ação de 4h), cápsulas de liberação prolongada de 30, 60 e 100 mg (tempo de ação de 8 a 12 horas), solução oral de 10 mg/ml e ampolas de 10 mg/ml e 1 mg/ml. Pode ser utilizada por via venosa, subcutânea, retal, sublingual, nasal, transdérmica, oral e por sonda de alimentação, além da via peridural e intrarraquiana (Hennemann-

Krause, 2012). A morfina em solução injetável de 1mg/ml (ampola de 2 ml) e 10 mg/ml (ampola de 1ml), além da morfina oral em comprimidos de 30 mg estão disponíveis para uso nos pacientes do HUCAM.

É bem absorvida pelo trato gastrointestinal, com início de ação em 20 a 40 minutos (Hennemann-Krause, 2012). Após administração oral, o pico de concentração plasmática é atingido em aproximadamente 60 minutos. A alimentação não altera a biodisponibilidade da morfina. Os comprimidos de liberação prolongada não devem ser fracionados (quebrados, macerados ou cortados) ou mastigados, pelo risco de liberação imediata de dose excessiva (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012).

A dose analgésica da morfina oral varia de 5 mg até mais de 200 mg, a cada 4 horas. Na maioria dos casos, a dor é controlada com doses de 10 a 30 mg, de 4/4 horas, devendo ser aumentada gradativamente, sendo que a dose noturna pode ser dobrada a fim de evitar dor ao despertar. O paciente deve ser orientado a utilizar doses de resgate caso haja dor nos intervalos da medicação. A dose adequada é aquela que alivia a dor do paciente, causando o mínimo de efeitos adversos. É errado aguardar os últimos dias de vida do paciente para administrá-la apenas pelo risco de dependência psíquica, já que esta é uma ocorrência rara em doentes com dor (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012).

A titulação da morfina de ação rápida pode ser realizada iniciando-se com 2,5 a 5 mg a cada 4 horas, podendo-se iniciar com doses menores em pacientes idosos ou muito frágeis. Se o paciente já faz uso de codeína regularmente, a dose inicial pode ser de 5 a 10 mg a cada 4 horas. Uma dose dupla pode ser tomada ao deitar, para evitar a necessidade de doses no meio da noite. Os pacientes também podem precisar de doses de resgate (na mesma quantidade que a dose normal, ou calculando-se 5 a 15% da dose total de 24 horas) a qualquer momento, para a dor que não esteja sendo adequadamente controlada com as doses regulares. Em caso de dor ao movimento, poderá ser benéfica a administração de uma dose de resgate meia hora antes que o paciente precise se mover (Help the Hospices, 2009).

O início da administração da morfina de ação rápida deve preferencialmente sempre ser realizado a cada 4/4 horas. Uma vez que a titulação adequada da dose já foi atingida, a troca para morfina de ação prolongada pode ser realizada. Morfina de liberação controlada são comprimidos de morfina concebidos para proporcionar analgesia mais duradoura, com efeito analgésico que dura 12 horas, e tomadas 2 vezes ao dia. Para a troca para morfina de ação prolongada, basta somar todas as doses da morfina de ação rápida das últimas 24 horas (dose diária total de morfina) e dividi-la por dois (sendo esta a dose a ser administrada cada 12/12 horas). As doses de resgate nesses casos podem ser realizadas com morfina de ação rápida, correspondente a um sexto da dose diária total (Help the Hospices, 2009).

Se o paciente ainda apresentar dor após 24 horas e não houver nenhum sinal de toxicidade, pode-se aumentar a dose da morfina em 50%. Este aumento de 30 a 50% da dose diária da morfina pode ser realizada diariamente até que o paciente esteja livre da dor ou até que apareçam sinais de toxicidade. Alternativamente, a dose pode ser ajustada calculando-se as doses de resgate adicionais que tem sido utilizadas nas últimas 24 horas, e adicioná-las à dose de morfina regular (Help the Hospices, 2009).

A morfina não apresenta dose teto, ou seja, não há uma dose máxima a ser administrada. O limite de dose é o surgimento de efeitos adversos excessivos e intoleráveis e a dose mínima é limitada pela presença de dor leve a moderada por mais de 4 horas por dia (Hennemann-Krause, 2012). A morfina é uma droga segura e eficaz quando utilizada corretamente. Pode ser viciante e causar depressão respiratória se usada em pacientes sem dor ou para efeito recreativo, porém isso não ocorrerá se a dose correta for usada com a finalidade de aliviar a dor (Help the Hospices, 2009).

Independentemente da formulação, a morfina é metabolizada principalmente no fígado e os seus metabolitos são excretados por via renal. Dois metabolitos ativos têm sido amplamente estudados, morfina-3-glicuronídeo (M3G) e morfina-6-glicuronídeo (M6G). Dados pré-clínicos e estudos limitados em humanos sugerem que a M6G contribui para a atividade analgésica e M3G pode ser a causa de alguns dos efeitos colaterais que ocorrem durante a terapia com morfina, embora isto ainda não tenha sido comprovado. A concentração do metabólito pode ser idiossincraticamente alta

como resultado de fatores genéticos desconhecidos porém presumidos, ou mais comumente, a concentração do metabólito pode ser maior em relação a do composto mãe (morfina), como resultado de doença renal, que reduz a excreção de ambos os glicuronídeos. Se isto ocorrer, o uso do medicamento pode estar associado a potência imprevisível ou efeitos colaterais. Clinicamente, isto significa que a morfina deve ser cuidadosamente administrada em caso de insuficiência renal, e, se a flutuação da função renal pode ser prevista, a morfina não deve ser o opióide preferido devido ao risco de alterações nos efeitos e efeitos colaterais do acúmulo de metabólito (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016). A droga é bem tolerada em hepatopatas, sendo que, nestes pacientes, a sua meia vida pode aumentar e a dose deve ser espaçada para três a quatro vezes ao dia. Cuidados especiais também devem ser adotados em pacientes com comprometimento pulmonar, asma e aumento da pressão intracraniana (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012).

Se um paciente está fazendo uso de morfina por várias semanas, a tomada não deve ser interrompida subitamente, pois isto pode causar sintomas de abstinência (sudorese, agitação e náuseas). A dose deve ser reduzida progressivamente por alguns dias antes de cessada completamente, porém esta regressão de dose pode ser mais rápida naqueles pacientes que apresentam sinais de toxicidade dos opióides (Help the Hospices, 2009).

Dentre os efeitos colaterais da morfina, destacam-se a constipação, uma vez que esta droga sempre provoca este efeito, dessa forma sendo necessária sempre a prescrição de um laxativo associado (a menos que o paciente apresente diarreia); náuseas, podendo ser necessário um antiemético para os primeiros dias de uso da morfina; sonolência, o que costuma melhorar após 3 a 4 dias de uso da droga (caso não haja melhora, pode ser um sinal de que a dose da morfina está muito elevada); sudorese e prurido, os quais são efeitos colaterais menos comuns; toxicidade e overdose. Alguns sinais podem indicar que a dose da morfina está demasiadamente alta e tóxica para o paciente como confusão mental, alucinações, mioclonias, depressão respiratória. Além disso, os pacientes podem apresentar sinais de toxicidade em

casos de desidratação ou insuficiência renal. Nos casos de toxicidade, deve-se reduzir a dose de morfina em 50% ou suspendê-la (Help the Hospices, 2009)

Figura 11 - Doses e duração da ação de codeína, tramadol e morfina

Analgésicos opióides	Dose	Duração da ação
Codeína (Passo 2)	30-60mg q.d.s.	4-6 horas
Tramadol (Passo 2)	50-100mg q.d.s.	6 horas
Morfina (Passo 3)	Não há limite de dose, mas deve-se aumentar a dose gradualmente	
Morfina de liberação rápida (NR)	Doses Iniciais: 2.5-5mg 4/4 horas	4 horas
Morfina de liberação controlada (LC)	10-20mg 12/12 horas	12 horas

Fonte: Help the Hospices (2009)

Apesar de ser o protótipo de droga opióide para o tratamento da dor moderada a grave do câncer no terceiro degrau da escada analgésica da OMS, e geralmente considerada um padrão de comparação, nas diretrizes originais da OMS essa preferência pela morfina não foi baseada em dados comparativos existentes. Desde então, estudos randomizados e revisões sistemáticas não conseguiram demonstrar a superioridade da morfina sobre qualquer outro agonista mu (tais como hidromorfona, oxicodona, fentanil, ou metadona), em termos de eficácia ou tolerabilidade. Por conseguinte, a morfina não deve ser considerada a droga de escolha, mas sim apenas uma das muitas drogas que podem ser selecionadas para a dor oncológica crônica. A decisão de escolher um ou outro medicamento é muitas vezes baseada na experiência do médico, na experiência prévia do paciente, no custo, nas implicações

de dosagens e formulações, dentre outros fatores (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

5.4.4 Hidromorfona

Congênera semissintético da morfina, que bem como a morfina, oxicodona, hidrocodona e oximorfina é também droga de meia vida curta (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016). É aproximadamente 5 vezes mais potente do que a morfina e sua dose usual é de 2 a 4 mg, a cada 4 ou 6 horas (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012).

A hidromorfona está disponível desde 1920 (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012) e existem várias formulações da substância, incluindo solução oral, comprimidos de liberação imediata, comprimidos de liberação prolongada, supositório, e solução para uso intravenoso ou subcutâneo (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016). Apesar disto, foi autorizada pela ANVISA para comercialização no Brasil apenas em 2009, estando o medicamento disponível em nosso meio apenas sob forma de comprimidos de liberação prolongada de 8, 16 e 32 mg, que deve ser administrada uma vez ao dia para manutenção de uma analgesia longa. Seu preço máximo final ao consumidor estipulado pela ANVISA variando conforme posologia e incidência de ICMS varia entre 183,04 reais a 634,25 reais a embalagem com 30 comprimidos (ANVISA, 2017). Não está disponível no SUS como medicação ambulatorial de alto custo ou para uso no HUCAM.

Alguns médicos preferem usar a hidromorfona em doentes com insuficiência renal, pois seus metabólitos ativos depurados por via renal aparecem em concentração relativamente baixa (em comparação com morfina), sendo desta forma improvável que causem efeitos imprevisíveis (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

5.4.5 Oxycodona

É um agonista mu, com atividade também como agonista kappa. Por sua ação nos receptores kappa, tem vantagens na dor de origem visceral (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012). Apesar de se ligar em ambos esses receptores, o que poderia sugerir uma vantagem teórica, os ensaios clínicos não fundamentaram diferenças sistemáticas na eficácia e tolerabilidade em comparação com morfina ou outros agonistas mu no tratamento da dor oncológica (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

Assim como a morfina, a oxycodona é droga de meia vida curta (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016), apresentando biodisponibilidade oral de 60% a 87%, duas vezes maior do que a morfina (20% a 25%) (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012) com início da absorção oral em cerca de 30 minutos e a ingestão de alimento não altera a farmacocinética da oxycodona (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012). É também duas vezes mais potente que a morfina, e com maior efeito do que essa droga na dor neuropática (Hennemann-Krause, 2012). Sua metabolização é hepática, e dos seus metabólitos, apenas a oximorfona tem demonstrado atividade opióide agonista significativa em humanos, com potência estimada em quatro vezes a da oxycodona. Devido à sua baixa concentração plasmática, a oximorfona promove pequeno ou nenhum efeito analgésico. A noroxicodona é o principal metabólito circulante, com atividade analgésica mais fraca que a oxycodona (1/100) e não contribui para o seu efeito (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012).

A dose diária de oxycodona apresenta equipotência analgésica comparável a metade da dose diária de morfina, e 20 mg de oxycodona seriam equivalentes a 25 microgramas de fentanil transdérmico (Hennemann-Krause, 2012).

No Brasil só é disponível em formulação prolongada em comprimidos de 10, 20 e 40 mg que não podem ser mastigados ou partidos, tendo recebido autorização da ANVISA para serem comercializados em 2016. Com preço máximo final ao consumidor estipulado pela ANVISA variando conforme posologia e incidência de

ICMS entre 91,23 reais a 903,51 reais as embalagens contendo entre 12 a 30 comprimidos (ANVISA, 2017). Não está disponível nem no HUCAM nem como medicação de alto custo pelo SUS.

A oxicodeona de liberação cronogramada é caracterizada por mecanismo de absorção bifásico, isto é, inicialmente o princípio ativo é rapidamente liberado e absorvido, seguido de uma fase de liberação prolongada apresentando meia-vida de absorção de aproximadamente 0,6 hora na primeira fase (38% da dose disponível) e 6,9 horas na segunda fase (62% da dose disponível). Atua, então, com rápido início de ação e duração prolongada, permitindo a administração a cada 12 horas. O perfil farmacodinâmico é previsível e o alívio da dor ocorre após uma hora, persistindo por cerca de 12 horas nesta formulação. Os efeitos adversos são os mesmos dos outros opioides (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012)

As doses de resgate em uso de oxicodeona de liberação prolongada devem ser calculadas utilizando morfina de ação rápida nas dores nociceptivas ou metadona nas dores neuropáticas (Hennemann-Krause, 2012).

5.4.6 Fentanil transdérmico

O fentanil é um opióide altamente lipofílico que pode ser utilizado por via parenteral, transdérmica ou transmucosa oral. A formulação transdérmica é usada para a dor crônica (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016), e deve ser considerado quando o paciente já está em terapia com opióide, mantendo dor constante porém com pouca dor episódica, uma vez que possui meia-vida longa, não devendo ser utilizado para titulação rápida (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012). É indicado em pacientes impossibilitados de usar a via oral (odinofagia e/ou disfagia), em casos de náuseas e vômitos persistentes, em situações que podem levar à broncoaspiração, em casos de intolerância à morfina e aos outros opioides e por sua facilidade de uso (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012).

O fentanil transdérmico está disponível para comercialização no Brasil por autorização da ANVISA no ano de 2000, em adesivos de 2,1; 4,2; 8,4; 12,6 e 16,8 mg embalagem com 5 adesivos. Preço final ao consumidor variando entre 160,92 a 1507,37 reais. Não está disponível na lista de medicações de alto custo do SUS. Não está disponível para uso no HUCAM .

Tanto a via não oral quanto a dosagem relativamente pouco frequente (a cada dois a três dias para o fentanil transdérmico) são considerados vantagens por alguns pacientes. O fentanil pode ser preferido em relação a morfina em pacientes com insuficiência renal devido à falta de metabolitos ativos (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016), podendo ser usado inclusive para paciente em diálise, com cuidado quanto à titulação de sua dose (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012).

Como ocorre com todos os outros opióides de ação longa, a dose de resgate deve ser feita com opióide de ação curta (preferencialmente morfina oral de ação rápida), pois ainda não existe disponível no mercado brasileiro fentanil oral de ação rápida. Por demorar até 24 horas após a colocação do adesivo para proporcionar uma analgesia eficaz, deve-se realizar analgesia com morfina de ação rápida até que o efeito do fentanil transdérmico se inicie (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012). Portanto, deve ser considerado quando o paciente já está em terapia com opióide. A analgesia com fentanil é estável, com difícil alteração de dosagem rápida (Hennemann-Krause, 2012). Cada adesivo, disponível no mercado nas doses de 12, 25, 50, 75 e 100 µg/h tem ação por 72 horas, ação esta que pode se manter por até 18h após a sua retirada (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012).

É considerado o opióide que menos provoca constipação intestinal (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012) e embora os dados de ensaios clínicos sobre o potencial de risco relativamente menor de constipação com o fentanil transdérmico sejam conflitantes, três meta-análises demonstraram uma vantagem significativa para o fentanil transdérmico em relação a morfina de liberação sustentada oral em termos deste efeito colateral. Expor o adesivo transdérmico ao calor pode causar um aumento não intencional na absorção sistêmica do fentanil, o que pode aumentar o risco de

depressão respiratória. Além disso, adesivos de fentanil contém metal, o que pode representar um risco para queimaduras locais na pele local durante a ressonância magnética (devem ser removidos durante o exame) (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

As orientações a serem dadas ao paciente para a aplicação do adesivo de fentanil transdérmico são as seguintes: a pele deve estar limpa, seca, sem lesões e sem pelos, que devem ser cortados e não raspados; o local a ser escolhido deve ser o mais plano e com menos atrito possível (parte superior do tronco anterior ou posterior) e deve ser limpo preferencialmente apenas com água, evitando-se o uso de sabões, degermantes, loções ou óleos; deve-se alternar os locais de aplicação; a exposição ao calor aumenta a absorção do adesivo, como por exemplo em caso de febre ou exposição ao sol (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012).

Figura 12 - Equivalência de doses morfina versus fentanil

Morfina oral (mg/dia)	Fentanil transdérmico ($\mu\text{g/h}$)
60-134	25
135-179	37
180-224	50
225-269	62
270-314	75
315-359	87
360-404	100

Fonte: Hennemann-Krause (2012)

5.4.7 Metadona

A metadona é um opióide sintético potente, que além de agonista dos receptores mu, apresenta atividade agonista do receptor delta e antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), o que favorece um maior alívio da dor neuropática e maior desenvolvimento de tolerância quanto comparada à morfina (Hennemann-Krause, 2012). Isto decorre pelo fato de o NMDA ser responsável pela hipersensibilidade da dor persistente (IASP, 2010).

Está disponível para comercialização no Brasil por autorização da ANVISA desde 1995 com apresentação em comprimidos de 5 e 10 mg em embalagens com 20 comprimidos, com preço máximo final ao consumidor variando conforme a posologia e incidência de ICMS entre 13,42 reais a 31,87 reais; além de solução injetável com concentração 10 mg/ml, cujo custo ao consumidor final (não-hospitalar) está estipulado atualmente entre 45,26 a 56,58 reais a embalagem com 10 ampolas de 1 ml (ANVISA, 2017). Ambas as formas de apresentação, oral e injetável, estão disponíveis como medicação de alto custo no SUS para tratamento de dor crônica. A solução injetável de metadona para uso intravenoso (ampolas de 1 ml com concentração de 10 mg/ml) também está disponível para uso no HUCAM.

É bem absorvido por via oral, com biodisponibilidade de 80% a 90%. Apresenta redistribuição extensa para músculo e gordura (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012). É lipossolúvel e rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, em cerca de 15 minutos. Seu pico plasmático ocorre em torno de 30 minutos após a ingestão oral, e sua ação após uma única dose se prolonga por até 12 a 18 horas. Apresenta meia-vida plasmática curta, em torno de 3 horas, e uma fase de eliminação longa e variável, por isso é necessária a titulação individual (Hennemann-Krause, 2012).

É uma alternativa à morfina, com potência analgésica de 0,3 vezes a dela (IASP, 2010), sendo cada vez mais utilizada na rotação dos opióides, no tratamento de retirada da dependência aos opióides e em pacientes que necessitam de tratamento prolongado (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012). Ela causa menos

sedação, euforia e dependência do que a maioria dos outros opióides, sendo inclusive menos sedativa do que a morfina (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012). Antes de causar depressão respiratória, ela provoca sedação, náuseas e vômitos, o que pode ser entendido como um alerta (Hennemann-Krause, 2012). Com base na experiência clínica, alguns médicos também percebem que a metadona produz menos mioclonia e constipação do que outros opióides (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

A metadona deve ser adequadamente titulada pois existe variação na dose necessária ao alívio da dor. Por seu baixo custo e menor frequência de tomadas diárias, é indicada quando altas doses de morfina estão sendo utilizadas. Para dor oncológica, utiliza-se 5 a 10 mg a cada 12 horas por 3 a 5 dias, até que o efeito desejado seja atingido, devendo-se adequar a dose e os intervalos para sua administração. Doses de resgate com morfina de liberação rápida devem ser utilizadas com intervalos não menores de 3 horas (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012).

Esta droga possui uma farmacologia única que presumivelmente está relacionada tanto à observação de que alguns doentes experimentam um surpreendente grau de analgesia depois de ter sido trocado para uma dose relativamente baixa e o fato de outros experimentarem toxicidade inesperada (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

O que explica a dificuldade na titulação da dose regular para os pacientes é que a metadona é metabolizada pelo fígado de maneira altamente variável, o que explica sua grande variação de meia vida (até 150h) (IASP, 2010). Seus efeitos são cumulativos. Por estas razões, a prescrição desta substância deve ser cautelosa e avaliações frequentes são necessárias para se conhecer a dose eficaz. A metadona não produz metabólitos ativos, podendo ocorrer acúmulo, já que o tempo para se atingir a concentração plasmática eficaz é longo (dias para a metadona e horas para a morfina). Com o início do tratamento ou o aumento da dose, os sintomas de superdosagem podem demorar vários dias para surgir, exigindo observação e monitorização pelo médico. Estas complicações ligadas à sobredosagem de metadona podem ser relacionadas a interações medicamentosas e toxicidade

cardíaca (como o prolongamento de QT ao ECG e Torsade de Pointes) (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012). É prudente checar o ECG antes da terapia nos pacientes que podem estar predispostos a prolongamento do intervalo QT (por exemplo, aqueles que tomam outros medicamentos com este efeito e aqueles com doença cardíaca significativa), e voltar a checar o ECG com o escalonamento da dose, começando quando a dose diária total chega a 100 mg (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

Sua excreção é essencialmente fecal (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição, 2012). Uma vez que apenas cerca de 20 por cento da dose é eliminada inalterada pelos rins e não existem metabólitos ativos, a metadona – quando em doses apropriadas - pode ser um medicamento particularmente útil em pacientes com doença renal. No entanto, esses benefícios potenciais são contrabalanceados por vários desafios para a utilização segura desta droga (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

Além dos desafios já citados, a metadona é comercializada na maior parte do mundo como um racemato contendo uma mistura 1:1 do D- e o L-isómero. A forma D-isómero é um inibidor relativamente potente NMDA e não um opióide. O antagonismo de NMDA está associado com reversão da tolerância opióide. Estes efeitos podem explicar o porquê da metadona poder ser muito mais potente do que seria esperado a partir da tabela de dose equianalgésica, em particular quando administrado a pacientes com exposição prévia substancial a opióide (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

Pelas diversas particularidades acima descritas, a conversão para metadona é muito debatida. Deve-se reduzir a dose calculada equianalgésica para 75 a 90% da dose prevista. Em um estudo, não houve correlação entre as doses elevadas equivalentes a mais de 1200 mg/dia de morfina e a dose final de metadona em pacientes que tiveram sua medicação trocada para esta última – desta forma, os autores sugerem iniciar o tratamento com metadona numa dose máxima de até 30 mg/dia independente da dose de morfina oral equivalente. Duas abordagens podem ser instituídas nesta troca: a primeira é a “stop and go”, em que o opióide atual é imediatamente substituído

por metadona; e a segunda é a mudança em três dias, em que a dose do opióide atual é reduzida progressivamente em um terço a cada dia, e substituído com um terço da dose equianalgésica de metadona ao longo de três dias. Não há evidências de qual abordagem é a mais adequada, porém a troca gradual ao longo de um período de três dias é provavelmente a estratégia preferível, pois pode evitar acúmulo de metadona e toxicidade, especialmente em pacientes em uso de altas doses de opióides (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

Figura 13 - Escala de conversão para metadona baseada na dose diária de morfina utilizada

Dose de morfina/dia	Morfina: metadona
< 100mg	4:1
101 a 299mg	8:1
> 300mg	12:1

Fonte: ANCP (2012)

Por ser metabolizado no fígado por diversas vias enzimáticas (CYP3A4, CYP2B6, e em menor proporção CYP2C19/CYP2C9/CYP2D6), deve-se analisar cuidadosamente as possíveis interações medicamentosas. Alguns medicamentos identificados como inibidores fortes do CYP3A4 podem diminuir a exposição à metadona (ou seja, oposto do efeito esperado) por um mecanismo incerto (por exemplo, regimes anti-virais potencializados por ritonavir, incluindo lopinavir-ritonavir, saquinavir-ritonavir, darunavir-ritonavir, tipranavir-ritonavir) (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

5.5 RESTRIÇÕES À PRESCRIÇÃO

Opióides são potencialmente drogas de abuso, e as consequências do uso indevido destas substâncias para a saúde pública conduzem ao imperativo de que os médicos assumem a responsabilidade pelo risco quando estas drogas são prescritas para fins legítimos (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016). Após o surgimento dos controles legais como tentativa de controle de abuso de narcóticos, o uso legal de opióides foi inteiramente colocado nas mãos dos médicos, que, devido ao controle regulatório tão rigoroso, tornaram-se relutantes na prescrição destas medicações, muitas vezes subtratando a dor (Ballantyne & Mao, 2003).

No passado, a terapia opióide nos pacientes com câncer em cuidados paliativos não era acompanhada da preocupação com o abuso destas substâncias a longo prazo. Hoje, devido ao aumento da sobrevida dos pacientes oncológicos, a exposição aos opiáceos tornou-se mais prolongada e os fatores de risco para uso indevido destas drogas neste grupo específico de pacientes são iguais ou até maiores do que naqueles com dores crônicas por outras causas (Pergolizzi, et al., 2016).

Estima-se que mais de 10% dos pacientes com dor crônica usam abusivamente analgésicos opióides, o que engloba tomar os fármacos de qualquer forma que não tenham sido prescritos, quer seja intencionalmente ou inadvertidamente, com ou sem promoção de dano ao usuário. O uso inapropriado de opióides pode incluir abuso (por exemplo, tomar mais droga do que prescrita em um "dia ruim", diversão (tomar as drogas recreativamente), vender as drogas em vez de consumi-las e dependência. O fato é que a maioria dos pacientes com câncer para os quais são prescritos analgésicos opióides adequadamente não irá abusar deles. Assim, não é recomendável remover analgésicos opióides de pacientes com câncer que podem precisar deles. No entanto, alguns abusarão de opióides e a identificação de pacientes em risco de uso indevido de opióides continua sendo um desafio (Pergolizzi, et al., 2016).

Devido a preocupações com o uso indevido de opióides e desvio de finalidade do uso, a terapia com opióides pode estar sendo realizada sem que a dor do câncer esteja sendo adequadamente tratada, e apenas 7,5% da população mundial tem níveis de consumo adequados para atender sua carga de dor. Cerca de dois terços da população mundial (66%) praticamente não tem acesso a analgésicos opióides (Pergolizzi, et al., 2016).

A OMS considera o consumo de morfina de um país como um indicador importante do progresso no alívio da dor oncológica, uma vez que esta droga é a mais utilizada no cenário de dor grave relacionada ao câncer. O consumo de morfina permaneceu baixo e estável em todo o mundo por muitos anos, até que em 1984, o programa de combate a dor da OMS se iniciou. Entre 1984 a 1991, o consumo de morfina global aumentou em 272%, porém ainda permanecendo extremamente baixo (Pina, Lawlor, & Barbosa, 2015).

Os opióides não estão amplamente disponíveis em algumas regiões por razões legais, sociais, de saúde pública, econômicas ou culturais. Também há relutância em prescrever analgésicos opióides disponíveis devido à falta de treinamento médico, preocupações sobre dependência, restrições regulatórias, potenciais responsabilidades legais e atitudes do paciente. A reticência a utilizar os analgésicos opióides disponíveis foi denominada "opiofobia". Porém, o tratamento apropriado de pacientes com câncer requer controle da dor - de fato, o manejo da dor tem sido declarado um direito humano fundamental. Dessa maneira, o equilíbrio entre as preocupações com o uso indevido de opióides e a necessidade de um controle apropriado da dor resultou no "gerenciamento de risco de opióides". Esta abordagem reconhece os riscos inerentes à terapia com opióides, mas os pesa em relação às necessidades de pacientes com quadros moderados a severos ou muito graves. O objetivo do gerenciamento de risco de opióides é minimizar os danos associados à terapia com opióides, mantendo o acesso à terapia com opióides para o controle da dor (Pergolizzi, et al., 2016).

Antes da terapêutica crônica com opiáceos ser iniciada, deve-se realizar uma avaliação dos riscos e benefícios destas drogas para cada doente; os pacientes

devem ser avaliados pelo médico quanto ao impacto psicológico que a dor está tendo em suas vidas, para possíveis comorbidades psicológicas que podem interferir com o tratamento e para o risco de dependência destas medicações (Rosenquist, Overview of the treatment of chronic pain, 2016).

Em geral, os fatores de risco para uso inadequado de opióides parecem ser os mesmos para pacientes com câncer e dor não-cancerígena. Estes incluem um histórico de abuso de substâncias, abuso de substâncias ativas (incluindo mas não limitado a alcoolismo e/ou uso de drogas ilícitas), tabagismo, distúrbios de saúde mental (como depressão e ansiedade) e traumas psicológicos (como abuso na infância) (Pergolizzi, et al., 2016).

História pessoal ou familiar de abuso de álcool ou drogas é o fator mais fortemente preditivo para comportamentos aberrantes relacionados à terapia crônica com opióides. Pacientes de alto risco devem ser avaliados por um especialista em saúde mental ou vício e precisam estar dispostos a obedecer a um monitoramento mais freqüente e rigoroso. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados, especialmente após o início da terapêutica com opióides, uma vez que o risco de um evento adverso é maior pouco tempo após o início. Adicionalmente, os doentes que recebem doses mais elevadas têm um risco aumentado de superdosagem. As doses devem ser ajustadas de forma direcionada para o objetivo, com aumentos dependentes de melhoras funcionais claramente demonstráveis. O ideal é que a prescrição dos fármacos e o acompanhamento sejam realizados por um único médico, permitindo a máxima consistência e continuidade do tratamento (Rosenquist, Overview of the treatment of chronic pain, 2016).

Estima-se que cerca de 20% a 50% dos pacientes com câncer apresentam algum distúrbio psiquiátrico, mais freqüentemente depressão. Os distúrbios de saúde mental em pacientes com câncer podem se relacionar com a resposta emocional do paciente a um diagnóstico devastador ou pode estar associado à condição física geral do paciente, possivelmente devido a alterações metabólicas. Cerca de 10% a 30% dos pacientes com câncer relatam ter transtornos de ansiedade, que muitas vezes se relaciona com o seu diagnóstico e incerteza sobre o futuro (Pergolizzi, et al., 2016).

Os chamados comportamentos aberrantes de consumo de drogas também podem ser sugestivos de abuso de opióides. Estes incluem pacientes com hábitos erráticos (não aparecendo para uma consulta ou chegando à clínica sem uma consulta), solicitando compromissos no final do dia quando eles antecipam que os médicos terão pressa, relutância ou recusa em submeter-se ao exame físico, falha em manter compromissos de referência, recusa em divulgar antecedentes médicos passados ou comportamentos incomuns, como agitação óbvia e explosões emocionais. Os médicos devem treinar toda a equipe clínica para estar alerta a tais comportamentos aberrantes, mas seu "poder de diagnóstico" é limitado. Enquanto tais comportamentos sugerem abuso potencial de opióides, eles não provam isso. Nem todo paciente com câncer que está com pressa ou que tem habilidades sociais pobres é um abusador de drogas (Pergolizzi, et al., 2016).

De particular importância é o fato de que a dor nos pacientes com câncer muda frequentemente, de acordo com a progressão ou remissão da doença subjacente, das dores relacionadas ao câncer (tais como neuropatia periférica induzida por quimioterapia dolorosa) ou das dores concomitantes não relacionadas ao câncer (como osteoartrite e cefaléia), portanto avaliações periódicas de dor são fundamentais (Pergolizzi, et al., 2016).

Além disso, o abuso de substâncias não controladas pode exacerbar o sofrimento no paciente em cuidados paliativos, complicar o manejo de outros sintomas relacionados ao câncer e ter um efeito angustiante na família do paciente. Assim, os oncologistas hoje podem precisar consultar especialistas da dor e especialistas em dependência para ajudar a manejar a dor em pacientes com câncer em alto risco de uso indevido de opióides. Os clínicos devem estar vigilantes quanto ao abuso, mesmo em pacientes que não pareciam estar em risco quando a terapia com opióides começou. Os fatores de risco mudam ao longo do tempo. Quando se suspeita ou sabe que um paciente está abusando de opióides, o médico deve estar disposto a respeitar firmemente, mas encaminhar o paciente a um psicólogo ou especialista em dependência. Não se deve fazer com que os pacientes sintam que estão a pôr em risco a analgesia por estarem a surgir questões de abuso ou dependência, mas estas questões devem ser abordadas (Pergolizzi, et al., 2016).

Em nosso país, a prescrição de opióides é regulamentada pela ANVISA, através da portaria número 344, de 12 de maio de 1998. Estas substâncias fazem parte da lista de entorpecentes, que exigem notificação de receita amarela, do tipo A1 (inclui buprenorfina, fentanil, alfentanila, hidrocodona, hidromorfona, metadona, morfina e oxicodona) ou A2 (inclui codeína, tramadol e dextropropoxifeno). Codeína ou tramadol, entretanto, apesar de pertencerem à lista A2, devem ser prescritos em Receita de Controle Especial em 2 vias quando em quantidade que não exceda 100 mg por unidade posológica. O mesmo se aplica para medicações a base de oxicodona (pertencente à lista A1) quando contendo não mais que 40 mg desta substância por unidade posológica.

5.6 SELECIONANDO O OPIÓIDE

5.6.1 Titulação inicial

Em pacientes que nunca foram expostos aos opióides antes, a titulação é bastante simples. A dose de partida de um opióide não é impulsionado pela intensidade da expressão da dor do paciente, mas sim por considerações de segurança e, portanto, o início de opióides é simples e geralmente muito seguro. Em pacientes com boa função renal e boa função hepática e que não estejam recebendo outras drogas que podem interagir na farmacocinética ou farmacodinâmica, todos os opióides são igualmente seguros e eficaz (Bruera & Paice, 2015).

Convencionalmente, para os pacientes que são virgens de opióides e tem dor moderada a severa têm sido oferecido um dos fármacos de combinação opióide + não opióide, tal como acetaminofeno mais oxicodona (combinação não disponível no Brasil), ou talvez tramadol ou tapentadol. Como referido anteriormente, devido a variação genética no metabolismo e na dificuldade de prever o efeito da codeína, esta droga não é preferida. Uma alternativa a esta estratégia para o paciente que é relativamente virgem de opióide e que tem dor moderada a grave, é a seleção de uma entidade única de agonista mu puro, com o tratamento iniciado com uma dose baixa. As opções incluem morfina (5 a 10 mg a cada três a seis horas), oxicodona (2,5 a 5 mg a cada três a seis horas), hidromorfona (2 a 4 mg a cada três a seis horas), ou fentanil transdérmico (12 mcg / hora, a cada 72 horas) (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

Se para um paciente é dada uma droga de curta ação e precisa de várias doses por dia (ou se uma dose ao dormir não permite sono ininterrupto durante a noite), a mudança para uma formulação de longa ação é comumente realizada em um esforço para melhorar a conveniência e aderência. Não há evidências de que qualquer uma das formulações de ação prolongada normalmente utilizados, que são disponíveis, incluindo morfina, hidromorfona, oxicodona e fentanil, sejam mais eficazes do que qualquer outro. A seleção geralmente é determinada pela experiência prévia do

paciente com opióides, a experiência do médico, o custo e disponibilidade e formulação. Como observado, há alguma evidência de que o fentanil transdérmico é menos constipante do que a morfina oral e o preferido se a constipação for um problema desafiador. Se uma formulação oral é dada, alguns pacientes preferem a tomada única diária, por exemplo, com a hidromorfona ou morfina, ao invés de duas doses diárias (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

Embora a metadona seja menos cara e possa ser usado eficazmente como uma droga de ação prolongada para a dor do câncer (geralmente necessita de dosagem de seis em seis horas para esta finalidade), os desafios inerentes à prescrição segura desta droga sugere que ela deve ser considerada uma primeira opção de tratamento apenas por médicos com experiência na sua utilização. Caso contrário, a metadona é um agente de segunda linha, a ser tentado apenas no caso em que um ou mais dos outros agentes de liberação modificada não consigam proporcionar um equilíbrio adequado entre analgesia e efeitos colaterais (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

5.6.2 Uso na insuficiência renal

Certos opióides devem ser usados com precaução em doentes com insuficiência renal. Por motivos de toxicidade, a meperidina é proscrita para gestão da dor associada ao câncer, particularmente em casos de disfunção renal. A morfina deve ser administrada com cautela em pacientes com insuficiência renal estável, e seu uso deve ser considerado naqueles com doença renal aguda ou crônica agudizada devido ao potencial acúmulo de metabólito tóxico (cuja excreção se dá por via renal) causando mudanças inesperadas de potência ou eventos colaterais. Ambos codeína e tramadol também podem se acumular em pacientes com insuficiência renal, estendendo seus efeitos (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

A hidromorfona produz metabólitos ativos em concentração relativamente baixa em comparação com a morfina, sendo improvável de causar efeitos inesperados. Fentanil e metadona não apresentam metabólitos ativos, podendo serem considerados no contexto de doença renal. No entanto, os desafios relacionados à prescrição segura de metadona falam contra o uso desta droga, e a maioria dos médicos optam pelo uso de fentanil ou hidromorfona em doentes com funcionamento renal prejudicado (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016). Buprenorfina também é uma opção de escolha para uso em pacientes com insuficiência renal.

5.6.3 Uso na insuficiência hepática

A maioria dos opióides são pelo menos parcialmente metabolizados pelo fígado, o que interfere em sua utilização em doentes com insuficiência hepática. Entretanto, algumas orientações gerais podem ser seguidas para que a prescrição destas drogas para hepatopatas tornem-se mais seguras. O ideal é que doses iniciais menores sejam administradas para estes pacientes, e os médicos devem estar cautelosos na prescrição de opióides em intervalos de doses regulares até que o doente tenha demonstrado capacidade de tolerar o intervalo entre as doses. À medida que a doença de fígado progride, podem ser necessários intervalos mais prolongados entre as doses (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016). Fentanil e metadona são drogas habitualmente usadas neste cenário.

Codeína e meperidina devem ser totalmente evitadas em pacientes com insuficiência hepática. A codeína é um pró-fármaco que é convertido à morfina pela isoenzima CYP2D6 do sistema enzimático hepático P450 e o controle da dor pode ser comprometido pelo metabolismo diminuído. Já a meperidina tem sua depuração reduzida e meia vida prolongada nos casos de doença hepática (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

5.6.4 Tratamento da dor irruptiva

Dada a alta prevalência da dor irruptiva em pacientes com dor do câncer, e suas consequências clínicas negativas, a abordagem de tratamento conhecida como dose de resgate tornou-se uma abordagem amplamente aceita (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

Tipicamente, um opióide suplementar de ação curta é oferecido conforme a necessidade para dor irruptiva em conjunto com uma droga de ação prolongada programada fixa. Dependendo da dose requerida e de outros fatores, o medicamento de resgate pode ser uma formulação oral de uma entidade única, tal como a morfina de liberação imediata, oxicodona, hidromorfona. Uma dose típica escolhida para resgate é de 10 a 15 por cento da necessidade diária basal de opiáceos. Para as típicas drogas de salvamento orais como a morfina, a dose deve ser titulada como a dose das alterações de regime regulares fixos, de modo que a dose de resgate permaneça aproximadamente proporcional à dose da linha de base (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

5.6.5 Seleção da via de administração

5.6.5.1 Via oral

A maioria dos opioides é absorvida facilmente pelo trato gastrointestinal e esta via é geralmente preferida para o tratamento crônico da dor do câncer devido a conveniência e flexibilidade no uso. Utilização da via oral pode não ser viável em pacientes com mucosite oral, obstrução intestinal, ou náuseas grave. Formulações orais líquidas podem ser úteis para os pacientes com disfagia, odinofagia ou que só podem receber medicações através de sondas de alimentação (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

Na maioria dos doentes, formulações de liberação imediata administradas via oral tem um pico de efeito analgésico em 1 a 1,5 hora, enquanto o pico de analgesia com formulações de liberação prolongada é de cerca de 3 a 5 horas. Medicamentos orais de liberação prolongada nunca devem ser esmagados por causa do potencial de despejo de altas doses e a toxicidade aguda, os quais também podem ocorrer na coadministração com o álcool e outras drogas psicoativas. Deve-se, portanto, informar aos pacientes que o consumo de álcool precisa ser evitado durante as horas em torno da administração de cada dose (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

5.6.5.2 Via transdérmica

Medicações transdérmicas podem ser preferidas em casos de má absorção do trato gastrointestinal, disfagia ou constipação. Além disso, também pode ser opção para pacientes com necessidade de grande número de comprimidos para manejo de suas dores, bem como para aqueles cuja aderência ao tratamento seria melhorada com a utilização da via transdérmica. Esta via, entretanto, pode não ser eficaz em pacientes com falta de tecido adiposo adequada sobre a qual o adesivo possa ser colocado. Em tais pacientes, sem uma reserva de droga subcutânea adequada, os níveis séricos de fentanil nunca se tornam terapêuticos porque o fígado metaboliza a pequena quantidade de fármaco apresentado a ele. Pacientes com baixos níveis de albumina e infecções frequentes estão em risco de toxicidade com o fentanil transdérmico devido a aumentos repentinos na fração livre da droga, juntamente com o aumento da absorção do reservatório quando a temperatura do paciente eleva-se para níveis acima de 38,8°C (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016). O mesmo aplica-se a buprenorfina transdérmica.

5.6.5.3 Vias subcutânea, intravenosa e intramuscular

Entre os pacientes com uma doença progressiva como o câncer, é comum que um regime para a dor que foi inicialmente administrado através de uma via oral ou transdérmica seja pelo menos temporariamente, alterada para infusão intravenosa contínua (IV) ou subcutânea (SC). A via intramuscular em geral não é utilizada porque é dolorosa e não proporciona nenhuma vantagem farmacológica (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016), com risco de absorção errática por esta via.

As formas de administração parenteral dos opióides têm o mesmo objetivo: início rápido de ação, administração conveniente e confiável, além de desvio do metabolismo hepático. Enquanto a administração IV promove uma resposta imediata sobre o efeito analgésico, a administração subcutânea demora cerca de 15-20 minutos, e deve ser dada em esquema fixo para evitar grandes flutuações nas concentrações plasmáticas. O aumento mais rápido das concentrações plasmáticas com administração parenteral em comparação com a via enteral permite um controle mais direto dos efeitos dos opióides; no entanto, aumenta o risco de sobredose súbita com sedação, depressão respiratória, hipotensão e parada cardíaca (IASP, 2010).

A infusão subcutânea é uma alternativa muito usada em pacientes idosos e sob cuidados paliativos, e algumas de suas vantagens são a fácil administração das drogas com mínimo desconforto para o paciente, podendo ser facilmente manejada em domicílio. Deve-se entretanto atentar para possibilidade de inflamação no local da infusão (INCA, 2002). Hipodermoclise pode ser facilmente conseguida através de um cateter "borboleta" inserido sob a pele da parede do tórax anterior ou no abdome. A agulha pode permanecer no local durante uma semana ou mais, e qualquer droga com uma formulação injetável pode ser administrada desta maneira, entretanto, o uso da metadona não é preferido por via SC uma vez que pode atuar como um irritante para a pele (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016). Esta via é contraindicada nos casos de anasarca e trombocitopenia severa (INCA, 2002).

5.6.5.4 Analgesia controlada pelo paciente

Uma bomba de infusão contínua via intravenosa ou subcutânea com uma opção de analgesia controlada pelo paciente (PCA) pode ser usada para facilitar as doses de resgate. Os dispositivos de PCA são programados para o tamanho da dose, o tempo mínimo entre as doses (intervalo de bloqueio), e a dose cumulativa permitida em uma ou quatro horas (várias vezes mais altas do que a necessidade prevista) (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016). Esta opção de via de administração não está disponível no HUCAM.

5.6.5.5 Vias intratecal e intraespinal

Pacientes adequadamente selecionados podem se beneficiar de abordagens de manejo da dor mais sofisticadas, tais como administração de opióides intraespinal (epidural ou intratecal, chamados coletivamente de analgesia "neuroaxial"). Pelo menos um estudo randomizado comparando terapia analgésica convencional com analgesia neuroaxial através de uma bomba programável implantada em pacientes oncológicos com dor constatou que a via intratecal rendeu melhor controle da dor e menos efeitos colaterais (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

Os opióides administrados por estas vias penetram no sistema nervoso central de acordo com suas propriedades químicas: compostos mais lipofílicos (menos ionizados) como o fentanil penetram mais facilmente (800 vezes) que compostos hidrofílicos (mais ionizados) como a morfina. Dessa forma, enquanto os opióides lipofílicos são rapidamente capturados pelo tecido neuronal, gordura e vasos peridurais, uma quantidade significativa de morfina permanece no líquido por um longo período de tempo (até 12-24 horas) e é levada aos centros respiratórios do mesencéfalo, causando depressão respiratória tardia. O efeito dos opióides no sistema nervoso central termina com sua redistribuição para a circulação e não por seu metabolismo, que é insignificante. Doses de morfina peridural, por exemplo, são

um bolus de 1,0-3,0 mg, e uma dose de 24 horas de 3,0-10 mg; para morfina intratecal um bolus de 0,1-0,3 mg e uma dose de 24 horas de 0,3-1,0-5,0 mg (IASP, 2010).

Os pacientes cuja dor não respondeu à terapia sistêmica de rotina devem ser considerados para encaminhamento para um especialista no tratamento da dor para avaliação desta e de outras técnicas neuroaxiais, entre outras estratégias de intervenção para o manejo da dor (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

5.6.6 Titulação da dose

Após o início da terapia com um regime de opióide, quase sempre será necessário ajuste de dose, que será individualizado para cada paciente.

A dor contínua ou recorrente é mais eficazmente controlada com um regime de opióide em horário fixo, "em torno do relógio", o que geralmente é combinado com doses de resgate "quando necessário" para a dor aguda. A titulação da dose para alcançar o alívio da dor adequada em um regime agendado fixo é atingível na maioria dos casos. Convencionalmente, o ajuste da dose é realizado em uma de duas maneiras: na primeira delas a dose fixa programada pode ser aumentada em 30 a 100 por cento da dose total feita no período das 24h anteriores (levando-se em conta a gravidade da dor, o grau de fragilidade do paciente ou comorbidades que possam aumentar o risco dos opióides, além das formulações existentes). Alternativamente, a dose programada fixa pode ser aumentada por uma dose diária que é determinada tomando a média da quantidade total de medicamento de resgate suplementar feita durante alguns dias anteriores (ajustado para a potência estimada equianalgésica, se necessário) (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

Deve-se ter cuidado na adição acima de 50 por cento da dose total tomada em dias anteriores quando a medicação de resgate suplementar é usada apenas para dor aguda ou dor relacionada a procedimentos, como ocorre durante mudanças de

curativo. Tais pacientes continuarão a necessitar de doses de resgate e pode tornar-se excessivamente sonolento entre as exacerbações de dor (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016)..

Como regra geral, a dose de um analgésico opióide pode ser aumentada até se obter um equilíbrio favorável entre os efeitos secundários e analgesia, ou se o paciente desenvolve efeitos secundários intoleráveis e incontroláveis. No entanto, as doses mais elevadas (por exemplo, aqueles acima de 200 mg de morfina por dia, ou o seu equivalente) não são normalmente necessárias. Se for necessária a titulação acima deste ponto, o processo deve ser acompanhado de reavaliação cuidadosa para assegurar que o medicamento ainda proporciona benefícios e que o regime não é comprometido por efeitos tóxicos sutis ou encargos associados com o custo ou número de comprimidos (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

Idealmente, o intervalo entre os aumentos de dose deve ser suficientemente longo para permitir que um novo estado de equilíbrio seja atingido (o que requer cinco a seis períodos de meia-vida, independentemente da via ou fármaco). Normalmente deve-se aguardar após o aumento de dose cerca de dois a três dias para as formulações orais de liberação modificada e três a seis dias para o sistema transdérmico antes de novo ajuste. Apesar de cinco dias ser geralmente suficiente para julgar o efeito de uma mudança na dose de metadona, a variabilidade da meia-vida deste fármaco indica que alguns pacientes irão exigir períodos muito mais longos (até várias semanas) para garantir que os efeitos tornaram-se estáveis (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016)..

Para pacientes com dor grave, é necessário um escalonamento de dose mais rápido. No entanto, quando as doses são escalonadas em intervalos mais curtos do que os necessários para se aproximar estado estacionário, há uma possibilidade de "ultrapassagem". Neste fenómeno, o paciente relatará benefícios com o aumento da dose, mas a continuidade do tratamento eventualmente resulta em toxicidade já que os níveis da droga continuam a subir em direção ao estado estacionário. Os riscos são maiores quando o fármaco tem uma meia-vida relativamente longa (a maior

preocupação é com metadona) ou quando o paciente é clinicamente frágil. Em alguns casos, a hospitalização deve ser considerada para o propósito expresso de monitoramento do escalonamento agressivo de dose. Hospitalização durante um período de dor particularmente intensa, ou "crise de dor", é uma opção médica apropriada para pacientes selecionados. Ao aumentar a dose do regime fixo de opióide, a dose da droga de resgate também deverá ser escalonada. Na maioria dos casos, a dose da medicação de curta ação deve permanecer na faixa de 5 a 15 por cento da dose diária total (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

5.6.7 Rotação de opióides

A rotação de opióides é uma abordagem comum para o gerenciamento da dor mal responsiva, sendo definida como a mudança de um opióide para outro em um esforço para fornecer melhores resultados (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016)..

Cerca de 10 a 30% dos pacientes demonstram uma resposta pobre no controle da dor em uso de opióides, o que pode estar relacionado a fatores diversos e ainda pouco compreendidos. Os casos em que a toxicidade opióide prevalece, mesmo antes de alcançar a analgesia adequada, devem ter os efeitos adversos prevenidos e tratados e, somente quando esta intervenção falhar, deve-se considerar a rotação de opióides. Outras indicações para a rotação de opióides seriam dor não controlada, mudança de via de administração, ou a presença de alucinações, falha cognitiva, mioclonias e náuseas (ANCP, Manual de Cuidados Paliativos, 2009).

Na troca entre opióides, a dose inicial da nova medicação deve ser próxima a dose equianalgésica prevista para prevenir o desenvolvimento da síndrome de retirada (se a dose da nova droga for muito baixa) ou de sobredosagem não intencional (se for demasiadamente alta). Por esta razão, para comparação entre diferentes opióides foram criadas tabelas de potência equianalgésica (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016).

Figura 14 - Doses equianalgésicas de diferentes vias de administração dos opióides

Doses equianalgésicas de diferentes vias de administração dos Opióides		
Medicamento	Dose (mg)	Fator de conversão
Morfina oral	30	1
Morfina i.v., i.m., s.c.	10	0,3
Morfina peridural	3	0,1
Morfina intratecal	0,3	0,01
Oxicodona oral	20	1,5
Hidromorfona oral	8	3,75
Metadona oral	10	0,3
Tramadol oral	150	0,2
Tramadol i.v.	100	0,1
Meperidina i.v.	75	0,13
Fentanil i.v.	0,1	100
Sufentanil i.v.	0,01	1.000
Buprenorfina s.l.	0,3	100

Fonte: IASP (2010)

Figura 15 - Dose de fentanil transdérmico recomendada, com base na dose diária de morfina

Dose de morfina/ 24h (mg/dia)	Dose de fentanil transdérmico (mg/hora)
< 135 (adulto)	25
45 - 134 (crianças)*	12 - 25
135 - 224	50
225 - 314	75
315 - 404	100
405 - 494	125
495 - 584	150
585 - 674	175
675 - 764	200
765 - 854	225
855 - 944	250

Fonte: ANCP (2012)

Porém, apesar das tabelas estimarem a potência relativa entre as drogas, a utilização destas ferramentas deve ser feita com cautela, uma vez que os pacientes podem não

apresentar as mesmas características daqueles que foram incluídos nos estudos de potência relativa, além de haver uma grande variação interindividual no metabolismo das drogas e na farmacodinâmica, o que indica que mesmo pacientes com características semelhantes podem ter respostas muito diferentes para determinado medicamento. Vale destacar também que a tolerância a eventos adversos durante o tratamento a longo prazo não ocorre da mesma maneira para diferentes drogas, dessa forma existindo a possibilidade de tolerância cruzada incompleta, o que significa que uma nova droga pode ter efeitos inesperadamente fortes. Por fim, devido a variações na absorção do fármaco, uma redução da dose pode ser necessária quando se muda a via de administração do fármaco, mesmo envolvendo o mesmo princípio ativo. (Portenoy, Mehta, & Ahmed, Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia, 2016). Particularidades na conversão do tratamento opióide para o uso de metadona foram previamente discutidos.

5.6.8 Efeitos adversos dos opióides

A sonolência, náuseas e vômitos desenvolvem tolerância após os primeiros dias de uso dos opióides. A constipação, por sua vez, é dose-dependente dos opióides e não desenvolve tolerância, devendo sempre ser prevenida e tratada eficazmente (Hennemann-Krause, 2012).

A sonolência pode ser o primeiro sinal de sobredose da medicação, portanto em seu surgimento deve-se considerar redução de dose e exclusão de outras possíveis causas, como lesões do sistema nervoso central, doenças infecciosas ou alterações metabólicas ou hidroeletrólíticas. A hipoventilação desenvolve tolerância com o uso crônico dos opióides, porém caso ocorra deve-se rever a dose de opióide e se há interações medicamentosas. Se frequência respiratória inferior a 9 incursões respiratórias por minuto, e paciente não responsivo aos estímulos, deve-se iniciar medidas de suporte ventilatório e considerar uso de naloxone com cuidado para não reverter analgesia e causar síndrome de abstinência (Hennemann-Krause, 2012).

Frequência respiratória abaixo de 10-12 incursões por minuto já devem servir como alerta.

A síndrome de abstinência aos opióides pode causar sintomas como irritabilidade, ansiedade, alterações de sensação térmica, lacrimejamento, rinorréia, salivação, sudorese e pele anserina, bem como náuseas, vômitos, diarreia, cólicas abdominais, insônia e mioclonias. Pode ser prevenida com retirada gradual das medicações em caso de uso regular superior a 10 dias, com redução diária em 20 a 25% da dose total diária do opióide administrado em intervalos maiores que a sua meia vida, com opióide de ação rápido – deve-se suspender quando a dose total diária for equivalente a 30 mg de morfina oral. Em casos de usos por períodos muito prolongados, a retirada deverá ser feita em intervalos maiores (Hennemann-Krause, 2012).

6 CONCLUSÃO

A dor é uma grave consequência do câncer e de seu tratamento, comprometendo de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes com esta morbidade. Os opióides apresentam-se como uma grande ferramenta medicamentosa no combate a este sintoma, e seu uso deve ser sempre ponderado principalmente como medida de conforto para aqueles pacientes em cuidados paliativos. Algumas substâncias opióides estão disponíveis no Brasil, e algumas delas estão formalmente indicadas no manejo da dor oncológica. Entretanto, algumas barreiras que levam ao subtratamento ainda persistem, como a falta de segurança por parte dos profissionais no manejo destas drogas.

Dessa forma, a conscientização da segurança e efetividade do uso dos opióides no ambiente oncológico é essencial para a prestação de alívio algíco adequado. Compreender o mecanismo de ação, a farmacocinética e farmacodinâmica dos opióides leva a seleção adequada de dosagem, titulação e rotação destes agentes. O conhecimento dos possíveis eventos adversos decorrentes de seu uso também é importante para a prevenção e gestão destes sintomas.

Deve-se, portanto, desmistificar o uso dos opióides na prática médica através do acesso à informação, para que a opioidofobia não seja barreira no tratamento da dor nos pacientes os quais deles necessitam.

REFERÊNCIAS

- ANCP. (2009). *Manual de Cuidados Paliativos*.
- ANCP. (2012). *Manual de Cuidados Paliativos 2ª edição*.
- Anderson, F., Downing, G. M., Hill, J., Casorso , L., & Lerch, N. (1996). Palliative performance scale (PPS): a new tool. *Journal of Palliative Care*, 12, 5-11.
- ANVISA. (2017). *PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO*. Fonte: www.anvisa.gov.br
- Ballantyne, J. C., & Mao, J. (2003). Opioid Therapy for Chronic Pain. *The New England Journal of Medicine*(349), 1943-53.
- Beyaz, S. G., Sonbahar, T., Bayar, F., & Erdem, A. F. (May-Aug de 2016). Seizures associated with low-dose tramadol for chronic pain treatment. *Anesthesia, Essays and Researches*, 2(10), 376-378.
- Bruera, E., & Paice, J. A. (2015). Cancer Pain Management: Safe and Effective Use of Opioids. *American Society of Clinical Oncology Educacional Book*(593).
Fonte: asco.org/edbook
- Conselho Federal de Medicina. (9 de Agosto de 2012). *RESOLUÇÃO CFM nº 1.995/2012*. Acesso em Janeiro de 2014, disponível em Portal CFM: http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2012/1995_2012.pdf
- Dadalto, L. (Mayo de 2013). Distorções acerca do testamento vital no Brasil (ou o porquê é necessário falar sobre uma declaração prévia de vontade do paciente terminal). *Rev. Bioética y Derecho*(28).
- Felix, Z. C., da Costa, S. G., Alves, A. M., de Andrade, C. G., Duarte, M. C., & de Brito, F. M. (Setembro de 2013). Eutanásia, distanásia e ortotanásia: revisão integrativa da literatura. *Ciência & Saúde Coletiva*, 18(9).
- Help the Hospices. (2009). *Kit de Ferramentas em Cuidados Paliativos*.

- Hennemann-Krause, L. (Junho de 2012). Aspectos práticos da prescrição de analgésicos na dor do câncer. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto*.
- Hospital Israelita Albert Einstein. (2012). *Diretrizes Assistenciais - Diretriz de Tratamento Farmacológico da Dor*.
- HUCAM. (2015). Seleção de medicamentos.
- IASP. (2010). *Guia para o Tratamento da Dor em Contextos de Poucos Recursos*. IASP Press.
- IASP Task Force on Taxonomy. (abril de 1994). *CLASSIFICATION OF CHRONIC PAIN DESCRIPTIONS OF CHRONIC PAIN SYNDROMES AND DEFINITIONS OF PAIN TERMS Second Edition*. Seattle: IASP PRESS. Fonte: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy>
- INCA. (2002). Cuidados Paliativos Oncológicos - Controle de Sintomas. *Revista Brasileira de Cancerologia*(48), 191-211.
- INCA. (abril de 2016). Fonte: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva: www.inca.gov.br
- INCA. (junho de 2016). *Estimativa 2016 - Incidência de Câncer no Brasil*. Fonte: Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>
- Instituto Nacional de Câncer. (2001). Cuidados paliativos oncológicos: controle da dor.
- Khanna, I. K., & Pillarisetti, S. (2015). Buprenorphine – an attractive opioid with underutilized potential in treatment of chronic pain. *Journal of Pain Research*.
- Kumar, S., & Palmed, D. (maio de 2016). *Palliative care and hospice outside of the United States*. Fonte: UpToDate: <https://www.uptodate.com/contents/palliative-care-and-hospice-outside-of-the-united-states>

Medici, A., & Beltrão, K. (maio de 2015). *Demografia e Epidemiologia do Câncer no Brasil*. Fonte: Monitor de Saúde: <http://monitordesaude.blogspot.com.br/2015/05/demografia-e-epidemiologia-do-cancer-no.html>

Ministério da Saúde. (2006). *A situação do câncer no Brasil*. Fonte: Instituto Nacional do Câncer: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/situacao_cancer_brasil.pdf

Ministério da Saúde. (s.d.). *Indicadores de Mortalidade*. Fonte: DATASUS: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/c10.def>

Natural Death Acts - Encyclopedia of Death and Dying. (2014). Acesso em 10 de Março de 2014, disponível em Death Reference: <http://www.deathreference.com/Me-Nu/Natural-Death-Acts.html>

NCCN. (2016). *NCCN Clinical Practices Guidelines in Oncology - Adult Cancer Pain*. Fonte: NCCN.org

Nunes, R. (Dezembro de 2012). Testamento Vital. *Nascer e Crescer*, 21(4).

Okon, T. R. (maio de 2016). *Overview of comprehensive patient assessment in palliative care*. Fonte: UpToDate: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-comprehensive-patient-assessment-in-palliative-care>

Pergolizzi, J., Zampogna, G., Taylor, R., Gonima, E., Posada, J., & Raffa, R. (March de 2016). A Guide for Pain Management in Low and Middle Income Communities. Managing the Risk of Opioid Abuse in Patients with Cancer Pain. *Frontiers in Pharmacology*, 7.

Pina, P. R., Lawlor, P. G., & Barbosa, A. (2015). Cancer-Related Pain Management and the Optimal Use of Opioids. *Revista Científica da Ordem dos Médicos*, 376-381.

Portenoy, R. K., & Dhingra, L. K. (maio de 2016). *Assessment of cancer pain*. Fonte: UpToDate: http://www.uptodate.com/contents/assessment-of-cancer-pain?source=see_link

Portenoy, R. K., Mehta, Z., & Ahmed, E. (junho de 2016). *Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia*. Fonte: UpToDate: http://www.uptodate.com/contents/cancer-pain-management-with-opioids-optimizing-analgesia?source=search_result&search=controle+da+dor&selectedTitle=8~150

Portenoy, R. K., Mehta, Z., & Ahmed, E. (maio de 2016). *Cancer pain management: General principles and risk management for patients receiving opioids*. Fonte: UpToDate: http://www.uptodate.com/contents/cancer-pain-management-general-principles-and-risk-management-for-patients-receiving-opioids?source=see_link

Rangel, O., & Telles, C. (2012). Tratamento da Dor Oncológica em Cuidados Paliativos. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ*.

Rosenquist, E. W. (2016). *Overview of the treatment of chronic non-cancer pain*. Fonte: UpToDate: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-non-cancer-pain>

Rosenquist, E. W. (maio de 2016). *Overview of the treatment of chronic pain*. Fonte: UpToDate: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-pain?source=search_result&search=controle+da+dor&selectedTitle=1~150

Secretaria Municipal de Saúde. (2012). *Relação Municipal de Medicamentos Essenciais*. Fonte: Prefeitura de Vitória: http://www.vitoria.es.gov.br/arquivos/20090828_rel_medicament_essenciais.pdf

The NCCN. (2009). Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 7(4), 436–473.

Victoria Hospice Society. (2001). *Palliative Performance Scale version 2 (PPSv2)*.

Fonte:

http://www.npcrc.org/files/news/palliative_performance_scale_PPSv2.pdf

WHO. (2012). *WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illness*. Paris.

WHO. (2013). *Strengthening of palliative care as a component of integrated treatment throughout the life course*.

WHO Expert Committee. (1990). *Cancer pain relief and palliative care*. Geneva.

