

Resumo

Apesar do avanço permanente nos métodos da Medicina, nomeadamente na prevenção, detecção e tratamento da doença oncológica, um grande número de pacientes continua a falecer devido a esta patologia e complicações subjacentes.

O diagnóstico da doença normalmente tem um impacto marcado no paciente e sua família, sobretudo a nível emocional e psicológico. Um dos problemas associados e, de longe, o mais temido, é a dor, muitas vezes de uma tal intensidade que torna o tempo restante quase insuportável. Os Cuidados Paliativos, cujo objectivo é aliviar o sofrimento, promover um fim de vida digno e o respeito pela essência do ser humano, apresentam um papel preponderante na terapêutica da dor.

Uma das abordagens neste contexto é a terapia farmacológica com opióides, método de reconhecida importância e, até à data, insubstituível na dor oncológica moderada a grave.

Palavras-chave: cuidados paliativos, doente oncológico, dor, alívio da dor, opióides.

Introdução

O paradigma da Medicina moderna, com um vasto arsenal terapêutico à sua disposição, baseia-se na cura das doenças. No entanto, tem sido dada uma atenção crescente, nas últimas décadas, à problemática do alívio do sofrimento daqueles que apresentam uma doença incurável, activa e progressiva, apesar da optimização da terapêutica específica.

A implementação internacional de um Dia Mundial Contra a Dor (17 de Outubro) e o reconhecimento da Dor como o 5º sinal vital (Direcção-Geral da Saúde; 2003) advogam o alívio da dor como um direito do Homem e um respeito pela dignidade humana. Neste contexto, a abordagem da Medicina Paliativa é fundamental, nomeadamente com recurso aos analgésicos opióides para o controlo da dor oncológica moderada a grave.

Objectivos

Rever, com base nos últimos estudos e actualizações, a importância dada à Dor e aos Cuidados Paliativos; contactar com esta realidade através de visitas à respectiva unidade no IPO de Coimbra; rever o contexto sócio-económico, aspectos farmacológicos, utilização clínica, efeitos secundários, interacções medicamentosas, rotação e equianalgesia dos opióides e perceber a importância da sua utilização no alívio da dor oncológica.

Cuidados Paliativos – Definição

Segundo a definição da Organização Mundial de Saúde, falar de Cuidados Paliativos é falar de uma abordagem complexa levada a cabo por uma equipa multidisciplinar – médico, enfermeiro, assistente social, psicólogo, fisiatras, nutricionista, assistente espiritual e outros profissionais – que tem como objectivo o alívio do sofrimento do doente e sua família numa altura em que não existe expectativa de cura. Pretende promover a optimização da qualidade de vida, de um modo activo, no seio das relações sócio-familiares do doente, com resposta às suas necessidades e respeito pela vida humana. Como defendido por Martin C.M. (2006), os Cuidados Paliativos destinam-se ao alívio do sofrimento de pacientes, de todas as idades, com patologias incuráveis e progressivas (tabela 1). Mas, para que isso seja suportável, os custos têm de ser sustentáveis e os métodos adequados a cada cultura. Cabe assim a cada país estudar o melhor método de aplicação destes cuidados e considerar a sua implementação nos serviços básicos de saúde (Bruera E et al., 2002; Olweny CLM., 1994; Sepúlveda C et al., 2002; Stjernsward J., 2003; Sureshkumar K et al., 1996).

A importância crescente dada aos Cuidados Paliativos nas últimas décadas prende-se sobretudo com a quantidade de doentes para os quais não há a resposta desejada – a cura. A intervenção dos Cuidados Paliativos permite uma atenção personalizada, que tem em conta as

necessidades, valores, crenças e cultura do doente e a sua família, preparando-os para o momento da morte (National Consensus Project for Quality Palliative Care, 2007).

Doentes que podem beneficiar dos Cuidados Paliativos
Pessoas com doenças congénitas ou dependentes de tratamento para sobreviverem e/ou necessidade a longo termo de ajuda em actividades da vida diária.
Pessoas com doenças agudas, graves, que ponham a vida em risco, para as quais haja expectativa de cura, mas cuja condição e/ou tratamentos constituam uma pesada carga.
Pessoas com doenças crónicas e progressivas (ex.: doença vascular periférica, neoplasias, insuficiência renal crónica, AVC com sequelas importantes, doença cardíaca ou pulmonar avançada, demência).
Pessoas com deficiências que limitem o tempo de vida provocadas por acidentes ou outro tipo de trauma.
Pessoas gravemente doentes, em fase terminal ou com doenças cuja recuperação, ou sequer estabilização, seja provável. Um especial ênfase é dado a estes doentes, sendo o objectivo o cuidado no tempo restante.

Tabela 1 – Possíveis beneficiários dos Cuidados Paliativos [adaptado Thomas J. (2007)]

Dor

“Experiência multidimensional desagradável, envolvendo não só um componente sensorial mas também um componente emocional, e que se associa a uma lesão tecidual concreta ou potencial, ou é descrita em função dessa lesão.”

Internacional Association for the Study of Pain

A dor tem origem em receptores distribuídos pelo corpo e que transmitem a mensagem ao cérebro através de impulsos eléctricos que percorrem nervos e medula espinhal.

Os receptores e suas vias são diferentes ao longo do corpo, o que explica a existência de diferentes tipos de dor (tabela 2).

Tipo de Dor	Mecanismos de acção	Subtipos	Características	Exemplos causais
Nociceptiva	Activação de Receptores nociceptivos	Somática	Constante ou e intermitente, bem localizada	Metástases ósseas, musculares, infiltração dos tecidos moles
		Visceral	Constante, Difusa, pode ser referida	Metástases intra-abdominais, neoplasia pancreática
Neuropática	Destruição/ Infiltração/ Compressão de estruturas nervosas	Disestética	Ardor constante, hiperalgesia ou alodinia	Invasão do plexo braquial ou do nervo trigémio
		Lancinante	Paroxismos tipo choque eléctrico	Invasão do plexo braquial ou do nervo trigémio

Tabela 2 – Tipos de Dor [Adaptado de Barbosa et al. (2000)]

Escalas de Dor

A avaliação da intensidade da dor, apesar de subjectiva, pode ser feita com recurso a vários instrumentos de medição:

Escala Visual Analógica

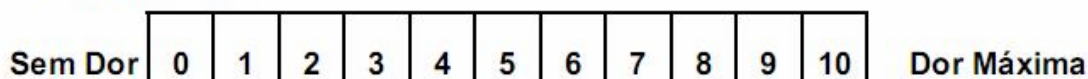
Sem Dor _____ Dor Máxima

A Escala Visual Analógica consiste numa linha horizontal ou vertical, com 10 centímetros de comprimento, em que uma das extremidades corresponde à ausência de dor e a outra à dor máxima imaginável pelo doente.

O doente terá que assinalar com uma cruz, ou com um traço perpendicular à linha, o ponto que representa a intensidade da sua Dor.

Mede-se, posteriormente, em centímetros, a distância entre o início da linha, que corresponde a zero e o local assinalado, obtendo-se, assim, uma classificação numérica que será assinalada na folha de registo.

Escola Numérica



A Escola Numérica consiste numa régua dividida em onze partes iguais, numeradas sucessivamente de 0 a 10.

Esta régua pode apresentar-se ao doente na horizontal ou na vertical.

Pretende-se que o doente faça a equivalência entre a intensidade da sua Dor e uma classificação numérica, sendo que a 0 corresponde a classificação “Sem Dor” e a 10 a classificação “Dor Máxima” (Dor de intensidade máxima imaginável).

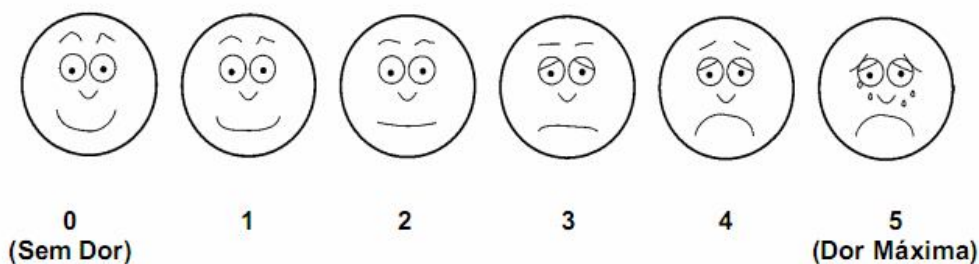
A classificação numérica indicada pelo doente será assinalada na folha de registo.

Escola Qualitativa



Na Escola Qualitativa solicita-se ao doente que classifique a intensidade da sua Dor de acordo com os seguintes parâmetros: “Sem Dor”, “Dor Ligeira”, “Dor Moderada”, “Dor Intensa” ou “Dor Máxima”.

Escola de Faces



Na Escala de Faces é solicitado ao doente que classifique a intensidade da sua Dor de acordo com a mímica representada em cada face desenhada, sendo que à expressão de felicidade corresponde a classificação “Sem Dor” e à expressão de máxima tristeza corresponde a classificação “Dor Máxima”.

Regista-se o número equivalente à face seleccionada pelo doente.

[Adaptado Direcção-Geral da Saúde – A dor como 5º sinal vital (2003)]

Analgesia

Como referido pela OMS, a analgesia é baseada numa escada de 3 degraus que representa os analgésicos em grau crescente de potência. O primeiro degrau corresponde aos analgésicos não-opioides (ex: paracetamol); o segundo corresponde aos opioides fracos (codeína e tramadol) e, por último, o terceiro é preenchido pelos opioides fortes (ex: morfina, fentanil).

Impacto da Dor Não Tratada

Segundo a Federação Europeia (2001) e Siddal PJ et al (2004), a dor crónica não tratada, por meio de sensibilização neuronal central e periférica, leva a efeitos adversos importantes, físicos e psicológicos, podendo ser, *per se*, denominada de doença. Engloba alterações da mobilidade, perda de força, insónias, diminuição das defesas imunitárias, aumento da susceptibilidade a infecções e outras doenças, dependência farmacológica e dependência de terceiros para a realização das mais básicas actividades da vida diária.

O impacto psicológico é significativo e, segundo um estudo da Organização Mundial de Saúde realizado por Gureje O et al. (1998), doentes que apresentam dor crónica têm uma

probabilidade de depressão ou ansiedade quatro vezes superior à de indivíduos sem esta patologia.

Particularmente nos doentes com doença oncológica, estudos demonstram que os principais efeitos da dor são: insónias (Cleeland CS et al 1996 e Thorpe DM 1993), anorexia (Feuz A et al 1994), diminuição da capacidade de concentração e isolamento social (Ferrel BR 1995).

Apesar dos custos razoáveis de uma boa rede de Cuidados Paliativos, é uma ideia errada pensar que o tratamento da dor é um factor desvantajoso na economia das nações. Vários são os efeitos da dor não controlada, sobretudo quando dor crónica, efeitos esses que se repercutem não só na vida pessoal do doente, mas também social e economicamente. De destacar uma diminuição da capacidade de trabalho e da produtividade, com conseqüente aumento dos despedimentos e descida do estatuto social (Verhaak PF et al 1998). Por sua vez, estes acontecimentos levam a um maior dispêndio por parte dos governos, que perdem trabalhadores e se vêm obrigados a pagar benefícios de invalidez (Blyth FM et al 2001)

Indirectamente, há também um aumento dos custos por ausência frequente de familiares ao trabalho, custos com os serviços de saúde e medicação e com a necessidade de substituição de empregado (Blyth FM et al 2004, Molloy AR et al 1999).

Cuidados Paliativos em Coimbra

A iniciativa a que me propus foi a de contactar com o Serviço de Cuidados Paliativos do IPO de Coimbra, de modo a assimilar a sua realidade.

Este Serviço acompanha e assiste pacientes com doença activa, progressiva e em estadio avançado. O seu objectivo é comum às restantes Unidades de Cuidados Paliativos espalhados pelo país: promoção da qualidade de vida, alívio dos sintomas e apoio psicossocial e espiritual do doente e da família. Este objectivo é conseguido graças a uma equipa multidisciplinar

constituída por médicos, enfermeiros, assistente sociais, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais assistente religioso, psicóloga clínica, nutricionista, auxiliares de acção médica e voluntários, sendo de crucial importância também a inclusão dos familiares nesta equipa.

O Serviço engloba 15 quartos individuais com casa de banho privativa, um pequeno sofá cama para a eventualidade de a família desejar acompanhar o doente durante a noite, televisão e telefone. Com o objectivo de criar um ambiente acolhedor, familiar, semelhante ao das suas casas, é permitido aos doentes trazer objectos pessoais e “redecorar” o espaço a gosto. Os corredores são silenciosos, de cores quentes. É um ambiente intimista que transmite serenidade.

Ao contrário do que esperava, encontrei uma calorosa receptibilidade por parte dos doentes e seus familiares. Longe de se sentirem importunados ou ofendidos no seu sofrimento, a partilha de emoções é-lhes fácil, talvez até tranquilizadora, e não sentem vergonha de falar dos temas que, para a maioria, seriam tabus. Falam do sofrimento inicial, da angústia, do quão desesperados se sentiram e do isolamento a que se submeteram para proteger os que amam. Confessam o medo do incógnito, o aproximar a uma religião que outrora haviam quase renegado, a necessidade avassaladora de acreditar em algo maior. Mas não escondem que se sentem injustiçados, que havia ainda tantos planos, que fica tanto por dizer...

Para os que estão em regime de ambulatório, o poder continuar uma vida activa “lá fora” é um alívio para a mente. Para os que estão internados é sentimento comum a gratidão para com as pessoas que diariamente os confortam e que com eles passam a maior parte do tempo. As histórias e os estados são diferentes, mas une-os uma vontade de viver até ao último segundo com a dignidade de quem aceitou o destino, e que, apenas por saber que não terá a dor por companheira nesse caminho, se sente feliz.

Neste Serviço, pelas características dos doentes ali internados, os opióides têm uma importância fundamental, sendo utilizados muito frequentemente. Foi o conhecimento deste facto que me levou a uma abordagem mais profunda do tema.

Opióides

"Among the remedies which it has pleased Almighty God to give to man to relieve his sufferings, none is so universal and so efficacious as opium."

Thomas Sydenham (1624-1689)

A dor é apenas um dos vários aspectos sobre os quais actuam os Cuidados Paliativos no doente oncológico. Apesar disso, é um factor *major*, sendo o seu controlo fundamental e estando intrinsecamente ligado à eficácia da acção dos mesmos (Webster R et al., 2007).

Neste campo, os opióides continuam a revelar-se indispensáveis e, até agora, insubstituíveis, constituindo a base da pirâmide interventiva (Eisenberg E et al., 2005; Fine PG., 2004).

Barreiras e Mitos

Culturais e Sociais

É certo que a cultura influencia muito as atitudes e expectativas dos cidadãos. A dor é um factor incluído, sendo percebida de diferentes maneiras segundo aspectos religiosos, culturais e sociais (Morris DB., 1994).

Depois de muito tempo considerada como uma imposição, algo natural e intrínseco que não podia ser negado ou excluído da vida humana, em 1846 com a introdução do éter na anestesia cirúrgica e, no ano seguinte, com a utilização do clorofórmio para anestesia do parto, um enorme

passo foi dado, apesar de grande controvérsia. No artigo de Brennan F et al. (2007), os autores referem que a novidade foi encarada com cepticismo e os religiosos fundamentalistas citavam a Bíblia proclamando que o parto tinha necessariamente de ser um processo doloroso. Apesar disso, várias personalidades importantes da sociedade aderiram aos novos avanços e a sua utilização foi-se tornando comum.

A dor crónica, contudo, só lhe viu ser atribuída importância similar recentemente, através de iniciativas da OMS, congressos, publicação de livros e artigos sobre os efeitos nefastos da dor não tratada e da implementação do Dia Mundial Contra a Dor. Considerado agora o seu tratamento como um direito, a sociedade continua a mostrar-se reticente, baseada nas crenças antigas que a dor é inevitável, ideia esta partilhada por alguns médicos que a acham essencial para um diagnóstico (Warfield CA et al., 1995).

Políticas/Legais

Os opióides continuam a ser os fármacos de eleição no tratamento da dor crónica severa. Apesar disso, a sua utilização é fonte de muita controvérsia pois são repetidamente associados a causa de abuso, dependência e efeitos secundários graves. Este receio leva a uma restrição à sua importação, produção, distribuição e prescrição, com limitação à entrada nas fronteiras e, conseqüentemente, aumento de custo e diminuição da disponibilidade (Dubner R et al., 1988; International Narcotics Control Board, 2005).

Os países da Europa Ocidental são, porventura, dos países mais liberais em relação à regulação da disponibilidade e acessibilidade a estes analgésicos. Do lado oposto estão os países da Europa de Leste, com acesso profundamente restrito. Várias iniciativas têm sido levadas a cabo para tentar melhorar este problema que é uma prioridade pública. No entanto, preconceitos

profundamente enraizados dificultam mudanças, continuando estas sociedades preocupantemente relutantes em aceitar tais substâncias na sua prática médica (Cherny N.I. et al., 2010).

“Opiofobia” Médica

O receio da classe médica em relação aos opióides prende-se sobretudo com a possibilidade de adição, tolerância e hiperalgesia (Ballantyne JC et al., 2002). McNicol E et al. (2003) referem os efeitos secundários, e Brennam F et al. (2007) consideram também a escalada da dose e a dependência como factores de afastamento. Aliados a estas fobias surgem outros supostos problemas consequentes de uma ignorância geral acerca desta classe de fármacos, destacando-se as ideias de diminuição do tempo de vida, necessidade de administração parentérica ou restrição do seu uso em doentes com doença grave em detrimento de dor grave (Pargeon KL et al., 1999; Martino AM. (1998).

Custos

Devido ao elevado número de doentes com doença oncológica e com necessidade de apoio especializado constante, o número de unidades de Cuidados Paliativos tem vindo a aumentar gradualmente ao longo dos anos (Mercadante S. et al., 2003). No entanto, este número não é ainda suficiente, tendo como principal entrave o custo elevado do necessário equipamento, contratação de especialistas e auxiliares, fármacos e toda uma panóplia de itens essenciais ao seu funcionamento.

Relativamente aos opióides, o custo médio de um suprimento de morfina para 30 dias, 180mg/dia, via oral, é de \$108.00 nos países em desenvolvimento e de \$52.00 nos países

desenvolvidos, diferença avassaladora se tivermos ainda em conta a discrepância do capital *per capita* desses países (de Lima L et al., 2004).

Epidemiologia do uso de opióides na Europa

Apesar de mais de duas décadas de educação para o bom controlo da dor, estudos na Europa demonstram que a cura da doença oncológica em si continua a ser o alvo preferencial dos profissionais que, através de terapias agressivas e inúteis, mais não fazem do que agravar o sofrimento dos seus pacientes. A dor é relegada para segundo plano e inadequadamente aliviada na maioria dos casos. Torna-se uma preocupação adicional para quem sofre e que, não raras vezes, leva ao desespero total e à vontade de morrer. Este facto traduz-se num baixo consumo de opióides nos países europeus (Fig.1), destacando-se, para além disso, uma diferença abismal entre o consumo dos países da Europa Ocidental e o dos países da Europa de Leste (Fig.2).

A dor irruptiva é igualmente sub-valorizada, mostrando o mesmo estudo que, apesar da sua frequência, apenas um grupo minoritário de doentes lhe vê ser dada a importância devida, com acesso a medicação suplementar essencial (Breivik H. et al., 2009).

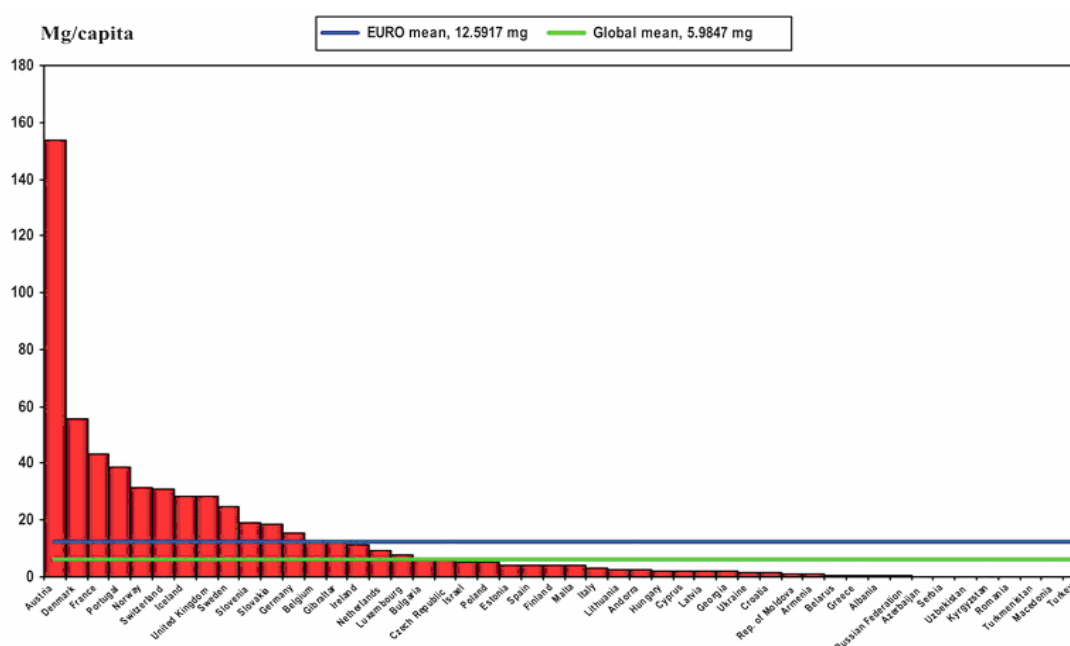


Fig.1 – Consumo de opióides na Europa em 2006

Fonte: International Narcotics Control Board: United Nations population data

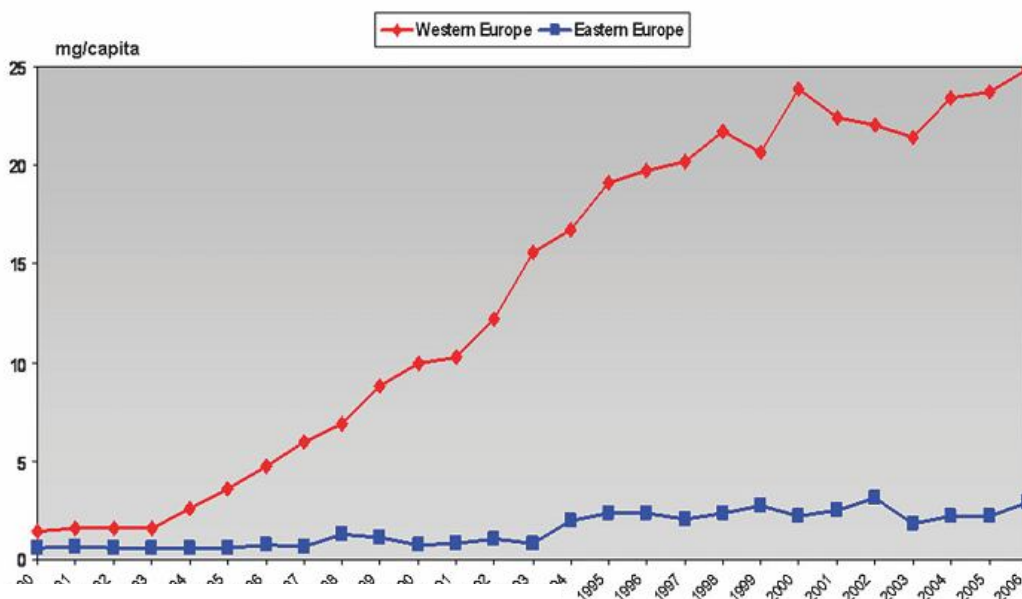


Fig. 2 – Consumo de morfina: Europa Ocidental vs Europa de Leste
 Fonte: International Narcotics Control Board: United Nations population data

Receptores Opióides

Estes receptores estão classificados com base nos diferentes efeitos neurofisiológicos e comportamentais que provocam:

a) Receptores mu – activados pela morfina provocam analgesia e uma certa indiferença à estimulação externa, bradicardia e miose. Estão presentes na medula espinhal e no encéfalo, tendo por isso uma acção analgésica potente, com risco de inibição respiratória e dependência.

b) Receptores kappa – activados pela cetazocina provocam redução da actividade motora, miose e diminuição dos reflexos. Encontram-se sobretudo na medula espinhal, não apresentando por isso efeitos relevantes de inibição respiratória ou dependência.

c) Receptores delta – mais sensíveis às encefalinas do que à morfina; existem a nível medular e supra-medular tendo efeitos semelhantes aos provocados pela activação dos receptores mu.

Na seguinte tabela estão descritas as acções farmacológicas de algumas substâncias sobre os receptores opióides.

	Receptores delta	Receptores kappa	Receptores mu
Morfina	Agonista total	Agonista total	Agonista total
Naloxona	Antagonista	Antagonista	Antagonista
Naltrexona	Antagonista	Antagonista	Antagonista
Nalorfina		Agonista	Antagonista ou agonista parcial
Pentazocina		Agonista	Agonista-antagonista
Buprenorfina			Agonista parcial

Tabela 3 – Acção sobre receptores opiáceos [Adaptado FMUP - Notas sobre a classificação dos receptores opióides (2003)]

Características

Os analgésicos opióides, do ponto de vista funcional e farmacológico são divididos em 4 classes, segundo a sua acção sobre o receptor em que actua. Existem os agonistas (morfina e alguns fármacos sintéticos e semi-sintéticos), agonistas parciais (buprenorfina), agonistas-antagonistas (butorfanol, nalbufina, pentazocina, dezocina) e antagonistas (naloxona e naltrexona).

Uma outra classificação possível tem por base a potência destas substâncias, dividindo-os em fracos ou fortes. Ao primeiro grupo corresponde a codeína e propoxifeno (alguns autores incluem também a oxicodona e hidrocodona), sendo os restantes reconhecidos como fortes (Diaz MV et al., 2001).

Na tabela 4 estão alguns dos opiáceos utilizados no alívio da dor e algumas considerações farmacológicas sobre os mesmos.

	Duração do Efeito	Considerações
Morfina	IV ou IM: 2-3 h Oral: 3-4 h Libertação prolongada: 8-12 h	Início de acção rápido. A forma oral pode ser muito eficaz no tratamento da dor cancerígena
Codeína	Via oral: 3-4 h	Menos potente que a morfina. É frequente ser utilizada concomitantemente com a aspirina ou o acetaminofeno
Meperidina	IV ou IM: cerca de 3 h Via oral: pouco eficaz	Pode causar crises convulsivas, tremores e espasmos musculares
Metadona	Via oral: 4-6 h	Também utilizada no tratamento da síndrome da abstinência da heroína
Propoxifeno	Via oral: 3-4 h	Geralmente administrado juntamente com a aspirina ou o acetaminofeno no tratamento da dor leve
Levorfanol	IV ou IM: 4 h Oral: cerca de 4 h	A forma oral é forte. Pode ser utilizado em substituição da morfina
Hidromorfona	IV ou IM: 2-4 h Oral – 2-4 h Rectal – 4 h	Início de acção rápido. Pode ser utilizada em substituição da morfina. Útil na dor cancerígena.
Oximorfona	IV ou IM: 3-4 h Rectal – 4 h	Início de acção rápido.
Oxicodona	Via oral: 3-4 h	Geralmente utilizada em combinação com a aspirina ou o acetaminofeno
Pentazocina	Via oral: até 4 h	Pode bloquear a acção analgésica de outros opióides. Quase tão potente quanto a codeína. Pode causar confusão mental e ansiedade, sobretudo nos idosos.

Tabela 4 – Características dos opióides [Adaptado Beers MH et al. (2006)]

Farmacologia

A papoila, de nome científico *Papaver somniferum*, é a mais antiga e mais utilizada fonte de opióides, os quais, pelas suas características analgésicas, são utilizados desde que há memória

(Simpson BB et al., 1995). Os componentes mais importantes são a codeína e a morfina (Simpson BB et al.; Evans WC, 1999) e, a partir destes, fórmulas semi-sintéticas surgiram: oxicodona, oximorfona e hidromorfona. Os opióides de síntese são a meperidina, fentanilo, metadona e levorfanol (Hanson GR, 2000).

Todos têm em comum o facto de modificarem os aspectos sensorial e afectivo da dor, sobretudo através da ligação aos receptores *miu* que se encontram no sistema nervoso central (Gutstein HB et al., 2001), acção semelhante à proporcionada pelos opióides endógenos.

Farmacocinética e Farmacodinâmica

Os opióides são metabolizados pelo fígado, daí resultando metabolitos que são excretados a nível renal (Gutstein HB et al., 2001), facto que resulta numa eficácia dependente do estado destes órgãos. A morfina, codeína e meperidina possuem metabolitos farmacologicamente activos, vendo a sua acção prolongada (Hanson GR, 2000; Jackson KC et al., 2004). Apesar de propriedades farmacocinéticas diferentes, todos actuam de maneira semelhante, vendo a sua concentração sanguínea efectiva dependente de vários factores: idade do doente, sua condição clínica e utilização prévia de opióides (package insert OxyContin e Avinza). A dose deve ser por isso adequada a cada pessoa, de modo a obter uma vantajosa relação benefício/risco.

Vias de Administração

a) Oral – a via preferencial; existentes formulações de morfina, hidromorfina, oxicodona e metadona. Todos, excepto o último, têm efeito em 30-40 minutos, atingindo o pico em cerca de uma hora e durando o seu efeito cerca de quatro horas (Bennett D et al., 2005).

b) Parentérica – utilizada sobretudo em casos de exacerbação da dor com necessidade de efeito muito rápido (Mercadante S et al., 2004 e 2006). A morfina é a mais utilizada por esta via que, apesar de segura e eficaz, é pouco prática, invasiva e desconfortável (Walker G et al., 2003).

c) Rectal – útil quando intolerância à administração oral e distúrbios hematológicos impedem via parentérica (Warren DE., 1996). Administrado em dose semelhante à administrada por via oral, permite um alívio rápido apesar da absorção ser variável (Davis MP et al., 2002).

d) Inalatória – Principalmente no período pós-operatório ou em caso de exacerbação (Worsley MH et al., 1990; Zeppetella G., 2000). É, no entanto, um método pouco eficaz, uma vez que disponibiliza pouca quantidade de fármaco (Zeppetella G., 2009).

e) Intranasal – Apresenta grande rapidez de acção, mas disponibiliza também baixa quantidade de fármaco, consequência da pequena área nasal (Zeppetella G., 2009).

f) Sublingual – Rápida absorção, cómodo, acessível e com boa aceitação. O fentanil administrado deste modo apresenta uma absorção e acção rápidas sendo muito útil em caso de exacerbação, enquanto que a buprenorfina se mostra de acção mais lenta e mais prolongada (Lennernäs B et al., 2005).

g) Oral transmucosa – o fentanil é o mais utilizado por esta via, apresentando uma absorção rápida que o torna vantajoso em caso de exacerbação da dor (Hanks G., 2001).

h) Transdérmico – os opióides mais utilizados por esta via são a buprenorfina e o fentanil. Efeitos secundários frequentes e próprios desta via são o eritema e o prurido locais (Sittl R et al., 2005).

Vantagens

Em todo o mundo, são diagnosticados por ano cerca de 10 milhões de novos casos de cancro, estimando-se que o número duplique até 2020. Destes doentes, 70% referem ter dores, sendo que

em caso de doença avançada a dor é descrita como muito severa em 25 a 30% e moderada a severa em 40 a 50% (Brennan F et al., 2007).

A terapêutica com opióides permite o controlo dessa dor e é essa a sua maior vantagem, já que aliviando o sofrimento permite uma muito significativa melhoria da qualidade de vida, dando ao doente a possibilidade de passar o tempo restante em família, com amigos ou simplesmente realizando actividades que o completem e que lhe permitam um fim de vida digno. (Desai MJ et al., 2007)

Em relação ao tempo de vida, o estudo de Rietjens et al. (2006) concluiu que, na maioria dos casos, a administração de opióides a doentes com doença avançada não altera a sobrevida esperada. No entanto, o mesmo estudo mostra que quando a morfina é utilizada como sedante (doses mais elevadas por sintomas difíceis de controlar), o tempo de vida é encurtado em 1 a 4 semanas em 21% dos doentes e em mais de 1 mês em 6%.

Desvantagens

Efeitos Secundários

A analgesia com recurso a opióides é um passo fundamental no controlo da dor, mas é necessário ter em conta que esta classe de fármacos está longe de ser perfeita, estando-lhe associados vários efeitos secundários que devem ser minorados.

A sua utilização deve ser escalada e os clínicos que acompanham os doentes devem, continuamente, rever os benefícios e os efeitos indesejáveis provocados pela administração do fármaco.

Os efeitos adversos mais frequentes são:

Depressão SNC / Sedação – mais frequente e intensa quando a terapia com opióides é iniciada ou quando a dose é aumentada, geralmente resolvendo com o tempo. Segundo o estudo de Swegle et al. (2006), a sua incidência é de 20-60% nos doentes a tomar estes fármacos.

Este efeito pode ser agravado pela toma concomitante de anti-histamínicos, antidepressivos e ansiolíticos, quer pela existência de algum efeito sedante nestes fármacos, quer pela diminuição do metabolismo dos opióides que provocam (Thomas J., 2007).

A terapêutica passa pela diminuição da dose, rotação para outro opióide ou alteração da via de administração, redução da dose de possíveis fármacos que contribuam para o efeito sedante e, quando nenhuma destas opções for possível, adição de estimulantes como o metilfenidato ou anti-psicóticos (McNicol et al., 2003; Strassels SA., 2008; Wilwerding MB et al., 1995).

Náuseas e Vômitos – A sua incidência ronda os 10-40% e são considerados por muitos pacientes como o efeito secundário mais incómodo (McNicol et al., 2003).

Os mecanismos responsáveis são: estimulação directa da zona gatilho do quimiorreceptor, estase gastrointestinal e aumento da sensibilidade vestibular (Swegle JM et al., 2006). No entanto, Mc Nicol et al. (2003) referem também que certas co-morbilidades, tais como hipercalcémia ou aumento da pressão intracraniana, ou toma de fármacos já *per se* emetogénicos (digoxina, antibióticos, ferro, agentes quimioterápicos, etc) podem agravar o problema e, por isso, a abordagem deve incluir a sua evicção. Adicionalmente, a administração de metoclopramida, anti-histamínicos, antipsicóticos, antagonistas da serotonina e corticosteróides, pode ser muito útil, mas não deve ser esquecido que estes fármacos podem ter também efeitos secundários importantes, tais como sedação, confusão e sintomas extra-piramidais, pelo que a sua utilização deve ser iniciada apenas quando estritamente necessário.

Disfunção intestinal / Obstipação – é o efeito adverso mais frequente e mais debilitante para os pacientes, tendo uma incidência estimada de 25-50% (Bates J et al., 2004; Kurz A. et al., 2003). É um efeito secundário para o qual não se observa tolerância, aumentando de intensidade e podendo levar a disfunção intestinal com aparecimento de fezes duras e secas, sensação de evacuação incompleta, flatulência, distensão abdominal e refluxo gastro-esofágico (Bates J et al., 2004). Por sua vez, estes sintomas podem complicar e provocar impactação fecal com diarreia explosiva e incontinência, confusão, retenção urinária, diminuição da absorção dos fármacos se administrados por via oral e pseudo-obstrução intestinal com anorexia, náuseas e vômitos (Kurz A. et al., 2003). O tratamento de um estado avançado de disfunção intestinal é muito difícil, podendo ser tentada a administração de metilnaltrexona, um antagonista dos opióides (Mc Nicol ED et al., 2008).

A obstipação é um efeito previsível e, sendo o seu tratamento pouco eficaz, a prevenção é o método de eleição com a administração de laxantes a dever ser iniciada assim que iniciada também a de opióides (McNicol E et al., 2003; Pappagallo M., 2001; Swegle JM et al, 2006). Outro método é a utilização de buprenorfina por via transdérmica, uma vez que esta formulação apresenta menor risco de provocar obstipação (Hanks GW et al., 2001; Mystakidou K et al., 2003; Nugent M et al., 2001).

Prurido – sobretudo relacionado com a administração epidural ou intratecal de morfina, acontecendo em 2-10% dos doentes. Não é mediado por anticorpos, pelo que não pode ser considerado como reacção alérgica, apesar de se acreditar que provoquem libertação de histamina pelos mastócitos. A terapêutica passa pela alteração do modo de administração, diminuição da dose ou substituição por outro opióide. A utilização de anti-histamínicos é eficaz, mas tal como referido acima, o seu efeito sedante é um problema a evitar (McNicol E et al., 2003; Swegle JM et al, 2006).

Quando a dose de opiáceos é aumentada, novos efeitos secundários podem acontecer, sobretudo por neuroexcitação. Estes sintomas são frequentemente confundidos com agravamento do estado do doente, o que leva a um novo aumento da dose e conseqüente aumento do problema. O efeito mais relatado é o da hiperalgesia, acompanhado por episódios de alucinações, delírios e mioclonias (Cherny N et al., 2001) Nestes casos, a diminuição da dose ou alteração do opióide, adição de analgésicos adjuvantes ou administração de ketamina podem ser a solução, (Okon T., 2007)

Outro possível acontecimento é a *overdose* não intencional, caracterizada por miose, sedação e bradipneia (frequência respiratória inferior a 8 ciclos/minuto). Neste caso, a monitorização pode ser suficiente; no entanto, se necessária reversão parcial do efeito, dever-se-á administrar naloxona IV ou IM, em baixa dose (0.01 a 0.04mg), a cada 3-5 minutos até estabilização da frequência respiratória e do estado de consciência, conforme descrito em artigo publicado por Kripke BJ et al. (1976).

A eficácia do controlo dos efeitos secundários associados à toma crónica de opióides é de uma importância fulcral. Segundo estudos realizados, os pacientes preferem um tratamento com poucos efeitos secundários, mesmo que isso implique um menor controlo da dor, ao invés de um controlo óptimo da dor acompanhado de efeitos severos (Kurz A et al., 2003; Palmer CS et al., 2001).

Na tabela 5 estão descritos resumidamente os efeitos adversos e suas relações.

Efeitos adversos	Considerações	Terapêutica
Náuseas e vômitos	Comuns, principalmente nos dias seguintes à introdução do fármaco. Vão aliviando progressivamente.	Anti-eméticos
Alterações cognitivas		Diminuição da dose, mudança de opióide, alteração do modo de administração; antipsicóticos.
Sedação	É persistente e a sua prevenção é bastante mais eficaz do que o tratamento.	Metilfenidato em dose baixa
Obstipação		Laxantes
Urticária ou eritema	Relacionados com a injeção e consequente libertação de histamina; limitados ao local de administração.	Atitude expectante
Disfunção intestinal	Não responde à administração da medicação habitual.	Naltrexona

Tabela 5 – Efeitos secundários dos opióides.

Interacções Farmacológicas

Para o controlo paliativo dos sintomas associados à doença oncológica em estágio avançado são utilizados vários fármacos, tanto para alívio dos sintomas físicos como psicológicos. Concomitantemente, a maioria dos casos ocorrem em doentes idosos que, pelas co-morbilidades já presentes, tomam frequentemente um significativo número de outros fármacos (Curtis EB et al., 1993; Richelson E., 1998). A polimedicação acarreta problemas de interacção, nomeadamente pelo metabolismo de citocromos, frequente e perigosa, pelo que é necessária precaução acrescida (.Richelson E., 1998).

Grande parte dos fármacos utilizados neste contexto são metabolizados pelo citocromo CYP3A4, mas é necessário ter também em conta que: há uma substancial diferença entre indivíduos; que a sua acção é, em regra, 25% superior nas mulheres; e que certas condições, tais

como hepatite B ou C ou doença hepática alcoólica, diminuem a sua actividade (Hunt CM et al., 1992; Haddad A et al., 2006). Sendo assim, mais uma vez, a personalização do tratamento e um seguimento de perto são cruciais para monitorização atenta dos efeitos colaterais.

Na tabela seguinte são mostradas as substâncias substrato, os inibidores e os indutores deste citocromo, estando a sublinhado alguns dos fármacos mais utilizados num contexto de palição.

Substratos	Inibidores	Indutores
<u>Benzodiazepinas</u>	Amiodarona	Barbitúricos
<u>Opióides</u>	Cimetidina	Carbamazepina
Buspirona	Ciprofloxacina	Dexametasona
Cafeína	Diltiazem	Efavirenz
<u>Haloperidol</u>	Eritromicina	Fenitoína
HMG-CoA redutase	Fluconazol	Griseofulvina
Anti-retrovirais	<u>Fluoxetina</u>	Primidona
Lidocaína	Sumo de uva	Rifabutina
Macrólidos	Anti-retrovirais	
Costicosteróides	Itraconazole	
Tamoxifeno	Norfloxacina	
Trazodona		
Vincristina		
Zolpidem		

Tabela 3. Interações medicamentosas dos opióides [Adaptado Shapiro L et al. (2002)]

Tolerância

Adquirir tolerância a uma substância significa que há necessidade de administração de uma dose maior para se conseguir produzir o mesmo efeito anteriormente conseguido com dose menor.

Os opióides podem ter este efeito, mas sobretudo os utilizados como drogas de abuso (heroína). Para o combate da dor crónica, as doses prescritas não o produzem em grau preocupante e, segundo o estudo de Mahowald ML et al. (2005), a necessidade de aumento da dose parece estar mais relacionada com o agravamento da doença do que com a aquisição de tolerância.

Doses

A morfina é, de longe, o opióide mais utilizado, seguida pela diamorfina e pelo fentanilo (Hewitt M et al., 2008). Inúmeros estudos comprovam a segurança dos dois primeiros, mesmo em crianças e adultos jovens (Hain RD et al., 2005). O fentanilo, embora mais esquecido, é também considerado um fármaco seguro e uma alternativa muito eficaz (Colins JJ et al., 1999; Noyes M et al., 2001). Quando nenhum destes resulta, o sufentanilo, um agonista dos receptores mu, pode ser tentado, apesar da sua experiência ser limitada como analgésico sistémico (Reynolds L et al., 2004).

As doses devem ser adaptadas à intensidade da dor, utilizando-se a morfina rápida para titulação, através da administração de 5 a 20 mg desta substância, a cada 4 horas. É a partir da dose encontrada capaz do controlo da dor, que se inicia a terapêutica com morfina de libertação prolongada, de 12 em 12 horas. Para as crianças, a dose é de 1-2mg/Kg/24h (Caramona M et al, 2006).

Segundo Hewitt M et al. (2008) num estudo realizado com crianças, doses mais elevadas foram necessárias em casos de tumores do sistema nervoso central e de tecidos moles.

Rotação de Opióides

Grande parte dos pacientes sob analgesia opióide desenvolve necessidade de mudança de fármaco. As razões para que tal aconteça podem ser várias, mas as mais frequentemente documentadas foram aumento da intensidade da dor e efeitos adversos importantes/intoleráveis para o doente. Sobre este último aspecto, e dado que os efeitos secundários de todos os opiáceos são semelhantes, pensa-se que uma melhor ou pior aceitação de uma destas substâncias se deva a diferenças inter-individuais relacionadas com a farmacodinâmica e farmacogenética, idade e/ou co-morbilidades. Outra alteração possível e também necessária em alguns pacientes é a mudança da via de administração. As razões que levam a tal são semelhantes, adicionando-se uma: a impossibilidade de uma certa via por agravamento do estado geral do doente, sobretudo relacionado com a via oral em doentes com vômitos frequentes ou cuja capacidade de deglutição esteja afectada.

A rotação mostra-se vantajosa na grande maioria dos casos, conseguindo-se a limitação do problema que a originou, quer por aumento da eficácia analgésica através de fármaco mais potente, quer por diminuição dos efeitos adversos, muitas vezes provocados pela toxicidade acumulada da substância utilizada até aí ou seus metabolitos. (Davis M et al., 2009).

Equianalgesia

Compara a potência analgésica dos opióides ou das suas vias de administração, expressando a relação entre doses de dois deles para um efeito analgésico semelhante.

O termo de comparação é geralmente o mesmo: 10 mg de morfina administrados oralmente. Existem várias tabelas, sendo que os valores representados correspondem a doses equivalentes em termos de potência. A seguir está representado um exemplo destas tabelas.

Opióide	Dose equivalente (mg)	Analgesia* (%)	Dependência física** (%)
Morfina	10	100	100
Diacetilmorfina	35	233	278
Hidromorfina	2,5	700	714
Hidrocodona	15	66	<100
Levorfanol	-	420	200-600
Meperidina	-	131	416
Codeína	60-120	15	<19

Tabela 4 - Equivalência opiácea
 [Adaptado Davis M et al. (2009)]

* Potencial analgésico relativo

** Capacidade, por mg, de prevenir síndrome de privação

A equianalgesia é sobretudo necessária aquando da rotação de opióides ou mudança de via de administração. A dose pretendida é facilmente calculada, no entanto é fundamental ter em conta que há vários factores, intrínsecos e extrínsecos, que influenciam a sua eficácia. Dentro dos factores intrínsecos, as diferenças inter-individuais têm um papel preponderante nas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas das substâncias, sendo indispensável, depois de assumir uma certa dosagem como a inicial, seguir de perto o doente e reavaliar a situação. Nos factores extrínsecos estão englobados: intensidade da dor; interações medicamentosas; funções renal e hepática; razões para necessidade de rotação; prévia exposição a opióides; estado emocional e atitude perante a dor; e via de administração. (Davis M et al., 2009).

Dor Irruptiva

Mesmo em doentes eficazmente medicados com opióides, a exacerbação aguda da dor é frequente. Denominada por dor irruptiva, apresenta-se como uma dor transitória, mas severa, necessitando por isso de uma atenção especial para bem do doente (Hwang SS et al., 2003; Portenoy RK et al., 1990; Zeppetella G et al., 2000). São distinguidos dois subtipos principais: a

dor incidental, provocada por um certo estímulo, seja ele previsível (movimento) ou não (contração vesical) (Mercadante S et al., 1992; Swanwick M et al., 2001); e a dor espontânea, não relacionada com qualquer tipo de acontecimento. (Swanwick M et al., 2001)

Segundo Mercadante S et al. (2008), o tratamento passa pela administração de uma dose suplementar de opióide, sem qualquer interferência na medicação analgésica contínua. Zeppetella G. (2009), por seu lado, divide o manejo destas exacerbações em vários passos:

a) Caracterização da dor – sua localização, severidade, características temporais, relação com a analgesia regular, factores precipitantes, previsibilidade, patofisiologia, etiologia e factores paliativos.

b) Mudanças no quotidiano – estratégias de *coping* sobretudo quando há alguma previsibilidade nos acontecimentos.

c) Alteração das causas reversíveis – se, por exemplo, a dor for provocada por estímulos como tosse ou obstipação, a sua evicção pode ser conseguida pela toma de antitússicos ou laxantes, respectivamente.

d) Modificação dos processos patológicos – a quimioterapia, radioterapia ou cirurgia paliativas podem solucionar o problema.

e) Terapêutica sintomática – farmacológica ou não farmacológica. Em relação à primeira, este autor confirma que os opióides são as substâncias mais utilizadas. Outros estudos reportaram casos singulares em que o uso de óxido nítrico, ketamina e midazolam foram também úteis (del Rosário MA et al., 2001; Enting RH et al., 2002; Mercadante S et al., 2000)

f) Reavaliação – avaliação da eficácia da terapêutica utilizada.

Este problema ocorre sobretudo nos momentos anteriores à próxima toma do analgésico, pelo que se pensa que possa estar relacionado com uma dose administrada insuficiente para abarcar o

tempo suposto. Se for este o caso, o aumento da mesma será suficiente para o desaparecimento do problema (Mercadante S et al., 2002).

De salientar a inexistência de reacções adversas graves, nomeadamente de depressão respiratória, com a administração de doses suplementares correctas de opióides (Mercadante S et al., 2008).

Sedação Terminal

No doente moribundo, os sintomas tornam-se muitas vezes refractários ao tratamento. Sendo o prognóstico de curto prazo, a sedação torna-se o único método eficaz para uma morte pacífica e com o mínimo de sofrimento.

Num estudo de Mercadante et al (2009), a sedação controlada e com o aval dos familiares foi realizada numa clínica de Cuidados Paliativos, com a dispneia, delírio e dor incontroláveis a constituírem as principais indicações.

A sua execução baseou-se numa infusão contínua de midazolam, a 30-45mg/dia, com alterações se necessário, de acordo com o estado clínico e a resposta a essa dose.

O nível de sedação foi também ajustado às condições do doente, permanecendo intermédio quando possível, permitindo assim a comunicação do doente com a família por breves períodos. Em caso de agravamento, a dose de midazolam foi aumentada, passando-se a uma sedação definitiva.

A conclusão fundamental deste estudo relaciona-se com o alívio dos sintomas dos doentes e com a atitude dos familiares face ao sofrimento dos entes queridos. Revela-se assim a sedação como um método satisfatório e aconselhado em caso de sofrimento severo.

Para este efeito, os opióides não são aconselhados por não mostrarem segurança suficiente nas doses necessárias para provocar sedação. Apesar disso, a sua administração é continuada quando o doente é sedado, permanecendo em dose analgésica eficaz (Bielsen J et al., 2006; Miccinesi G et al., 2006).

Perspectivas de Futuro – Farmacogenética e os Opióides

Dadas as diferenças inter-individuais reconhecidamente importantes na acção dos diversos opióides, o estudo aprofundado de tal matéria poderá trazer enormes vantagens para a optimização do controlo da dor, tanto em doentes oncológicos como em não-oncológicos.

Sabendo que factores genéticos influenciam a farmacodinâmica e farmacocinética destes compostos, através do envolvimento de um enorme número de proteínas, a investigação deverá centrar-se nas possíveis sequências de aminoácidos e nas diferenças que estas acarretam, seja a nível do metabolismo, dos receptores ou dos transportadores dos opióides.

O objectivo a atingir é o conhecimento precoce, através do estudo genético do doente que se apresenta perante o médico, do opióide mais adequado. Será aí conseguida a ideal personalização dos cuidados.

Questão Central da Ética Médica

Apesar de todas as barreiras, associações de profissionais de saúde um pouco por todo o mundo, redigiram documentos com as bases éticas para o controlo da dor. Por ser um clássico exemplo do princípio da beneficência, um ponto em comum é o facto de defenderem esse controlo como uma obrigação médica (American Nurses Association, 2001; Council on Ethical and Judicial Affairs, 1992; Post LF et al., 1996).

Em Portugal, a Direcção Geral de Saúde mostra-se sensibilizada para a questão da dor, tendo em 2003 redigido uma Circular Normativa com a pretensão de estimular todos os profissionais de saúde para uma prática clínica que dê o devido valor ao assunto. Parte da fundamentação desta Circular está em seguida citada:

Direcção-Geral da Saúde

Circular Normativa nº 9/DGCG de 14/6/2003

(...) Importa, assim, que a Dor e os efeitos da sua terapêutica sejam valorizados e sistematicamente diagnosticados, avaliados e registados pelos profissionais de saúde, como norma de boa prática e como rotina, altamente humanizante, na abordagem das pessoas, de todas as idades, que sofram de Dor Aguda ou Dor Crónica, qualquer que seja a sua origem, elevando o registo da sua intensidade à categoria equiparada de sinal vital.

Conclusão

Nas últimas décadas tem-se assistido a um aumento da preocupação em relação à questão da dor crónica e da maneira como deve ser encarada. O seu controlo adquire agora uma importância crescente e vários progressos têm sido feitos para o otimizar. Os Cuidados Paliativos assumem um papel central nesta questão, com o objectivo de aliviar o doente do seu sofrimento, qualquer que seja a sua idade ou qualquer que seja a causa.

O doente oncológico sem expectativa de cura apresenta algumas diferenças neste aspecto. O receio de uma morte dolorosa torna-o vulnerável e, associado ao sofrimento físico, há, invariavelmente, sofrimento psicológico. Minorar estes efeitos é essencial e, apesar de nem sempre fácil, existem vários métodos que devem ser tentados. A terapia farmacológica é um desses métodos, sendo a administração de opiáceos o “gold-stantard”. Estes fármacos, por vezes

ainda considerados como “drogas” a evitar, estão realmente longe de ser perfeitos, tendo vários efeitos secundários que, se ineficazmente evitados, agravam ainda mais o sofrimento. No entanto, são, até à data, insubstituíveis, apresentando uma vantajosa relação benefício/risco. Deve ser, por isso, estimulada a sua utilização em casos de dor crónica moderada a severa, pelo claro benefício do doente.

Apesar de vários estudos demonstrarem as inúmeras vantagens de controlo sintomático da dor, há ainda um longo caminho a percorrer, seja na procura de novos métodos de controlo, seja na educação das sociedades para que, não só os profissionais de saúde especializados nesta área, mas todos os profissionais e, no geral, a população, sejam sensíveis à questão e possam desempenhar um papel activo.

Referências

1. Abeloff M, Armitage M, Kasten M, McKenna W; *Clinical Oncology*, 3rd ed.; London, England: Churchill Livingstone; 2004:564-566, 715-718.
2. American Nurses Association. Code of Ethics for Nurses with Interpretative Statements. Washington, DC: American Nurses Publishing, 2001.
3. Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med* 349;20:1943-53.
4. Barbosa A, Neto IG. Manual de Cuidados Paliativos. Lisboa: Núcleo de Cuidados Paliativos/Centro de Bioética/Faculdade de Medicina de Lisboa; 2000.
5. Bates J, Foss J, Murphy D: Are peripheral opioid antagonists the solution to opioid side effects? *Anesth Analg*. 2004;98:116-122.
6. Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwits M (eds). *The Merck Manual, 18th Ed*. Merck & Co., Inc., sec6,cap.61; 2006.

7. Bennett D, Burton AW, Fishman S, et al. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain. Part 2: management. *P & T* 2005;30:354-361.
8. Berger AM, Portenoy RK, Weissman DE. *Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology*, 2nd ed.; Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
9. Bielsen J, Norup M, Deliens L, et al. Drugs to alleviate symptoms with life shortening as a possible side effect: end of life care in six European countries. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:111-121.
10. Blyth FM, March LM, Brnabic AJM, Jorm LR, Williamson M, Cousins MJ. Chronic pain in Australia: a prevalence study. *Pain* 2001;89:127-34.
11. Blyth FM, March LM, Brnabic AJM, Jorm LR, Williamson M, Cousins MJ. Chronic pain and frequent use of health care. *Pain* 2004;111:51-8.
12. Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ, Cohen R, Dow L; Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes; *Annals Oncol* 2009; 20:1420–1433.
13. Brennan F, Carr DB, Cousins M. *Pain Management: A Fundamental Human Right*. *Anesth Analg* 2007;105:205-221.
14. Bruera E, Sweeney C. Palliative Care models: international perspective. *J Palliat Med* 2002;5(2):319-327.
15. Caramona M, Esteves AP, Gonçalves J, Macedo, T, et al. *Prontuário Terapêutico 6ªed*. Infarmed – Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento/Ministério da Saúde 2006; Portugal.
16. Cherny N, Baselga J, de Conno F, Radbruch L; Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for cancer pain in Europe: a report from the ESMO/EAPC Opioid Policy Initiative; *Annals Oncol* 2010; 21:615–626.

17. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence based report. *J Clin Oncol* 2001;19(9):2542-2554.
18. Cleeland CS, Nakamura Y, Mendoza TR, Edwards KR, Douglas J, Serlin RC. Dimensions of the impact of cancer pain in a four country sample: new information from multidimensional scaling. *Pain* 1996;67:267-73.
19. Collins JJ, Dunkel IJ, Gupta SK, Inturrisi CE, Lapin J, Palmer LN, et al. Transdermal fentanyl in children with cancer pain: feasibility, tolerability, and pharmacokinetic correlates. *J Pediatr* 1999;134:319-23.
20. Council on Ethical and Judicial Affairs, American Medical Association. Decision near the end of life. *JAMA* 1992;267:2229-33.
21. Curtis EB, Walsh TD. Prescribing practices of a palliative care service. *J Pain Symptom Manage* 1993;8(5):312-316.
22. Davis MP, Glare P, Quigley C, Hardy JR; Opioids in Cancer Pain – 2nd edition; Oxford University Press; New York; 2009; págs 301-328.
23. Davis MP, Walsh D, LeGrand SB, Naughton M. Symptom control in cancer patients: the clinical pharmacology and therapeutic role of suppositories and rectal suspensions. *Support Care Cancer* 2002;10:117-138.
24. De Lima L, Sweeney C, Palmer JL, Bruera E. Potent analgesics are more expensive for patients in developing countries: a comparative study. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2004;19:59-70.
25. Del Rosário MA, Martin AS, Ortega JJ, Feria M. Temporary sedation with midazolam for control of severe incident pain. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:177-178.
26. Desai MJ, Kim A, Fall PC, Wang D. Optimizing Quality of Life Through Palliative Care. *J Am Osteopath Assoc*. 2007;107(suppl 7):ES9-ES14.

27. Diaz MV, Zaragoza JRM, Hernandez HÁ; Farmacologia de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides; Rev Hosp Met 2001;Vol 1, 3:65-97.
28. Direção-Geral da Saúde. A Dor como 5º sinal vital. Registo Sistemático da Intensidade da Dor. Circular Normativa nº09/DGCG de 14/06/2003.
29. Einsenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of non-malignant origin. JAMA 2005;293(24):3043-3052.
30. Enting RH, Oldenmenger WH, van der Rijt CC, et al. Nitrous oxide is not beneficial for breakthrough cancer pain. Palliat Med 2002;16:257-259.
31. European Federation of IASP Chapters. EFIC's Declaration on Chronic Pain as a major Healthcare Problem, a Disease in its Own Right. Presented at the European Parliament, Brussels, Belgium, October 9, 2001, after endorsement by 25 European Chapters of the International Society for the Study of Pain. Available at http://www.painreliefhumanright.com/pdf/06_declaration.pdf.
32. Evans WC. Alkaloids. In: Evans WC, ed. Trease and Evans' pharmacognosy. 14th ed. London: WB Saunders, 1999:340 -408.
33. Ferrel BR. The impact of pain on quality life. A decade of research. Nurs Clin North Am 1995;30:609-24.
34. Feuz A, Papin CH. An observational study of the role of pain control and food adaptation of elderly patients with terminal cancer. J Am Diet Assoc 1994;94:767-70.
35. Fine PG. Opioid Insights: Opioid-Induced Hyperalgesia and Opioid Rotation. J Pain & Palliat Care Pharmacotherapy 2004;18(3):75-79.
36. Fisher K, Stiles C, Hagen NA,. Characterization of the early pharmacodynamic profile of oral methadone for cancer-related breakthrough pain: a pilot study. J Pain Symptom Manage 2004;28:619-625.

37. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization study in primary care. *JAMA* 1998;280:147-51.
38. Gutstein HB, Akil H. Opioid analgesics. In: Hardman JG, Limbard LE, eds. *Goodman & Gillman's the pharmacologic basis of therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:569 -620.
39. Haddad A, Davis M, Lagman R. The pharmacological importance of cytochrome CYP3A4 in the palliation of symptoms: review and recommendations for avoiding adverse drug interactions. *Support Care Cancer* 2007;15:251-257.
40. Hain RD, Miser A, Devins M, Wallace WH. Strong opioids in pediatric palliative medicine. *Paediatr Drugs* 2005;7:1-9.
41. Hanks G. Oral transmucosal fentanyl citrate for the management of breakthrough pain. *Eur J Pall Care* 2001;8:6-9.
42. Hanks GW, de Conno F, Cherny N, et al. Expert Working Group of the research Network of the European Association for Palliative care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84:587-593.
43. Hanson GR. Analgesic, antipyretic, and anti-inflammatory drugs. In: Gennaro AR, ed. *Remington: the science and practice of pharmacy*. 20th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 1444-63.
44. Hewitt M, Goldman A, Collins GS, Childs M, Hain R. Opioid Use in Palliative Care of Children and Young People with Cancer. *J Pediat* 2008;39-44.
45. Hunt CM, Westerkam WR, Stave GM. Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A4. *Biochem Pharmacol* 1992;44:275-283.
46. Hwang SS, Chang VT, Kasimis B. Cancer breakthrough pain characteristics and responses to treatment at a VA medical center. *Pain* 2003;101:55-64.

47. International Narcotics Control Board. United Nations "Demographic Yearbook." Vienna: International Narcotics Control Board, 2005.
48. Jackson KC, Lipman AG. Opioid analgesics. In: Lipman AG, ed. Pain management for primary care clinicians . Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 2004:71 -90.
49. Kripke BJ, Finck AJ, Shah NK, Snow JC. Naloxone antagonism after narcotic-supplemented anesthesia. *Anesth Analg* 1976;55(6):800-805.
50. Kurz A, Sessler D: Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs* 2003;63:649-671.
51. Lennemas B, Hedner T, Holmberg M, et al. Pharmacokinetics and tolerability of different doses of fentanyl following sublingual administration of a rapidly dissolving tablet to cancer patients: a new approach to treatment of incident pain. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:249-253.
52. Mahowald ML, Singh JA, Majeski P. Opioid use by patients in an orthopaedics spine clinic. *Arthritis Rheum* 2005;52:312-321.
53. Martin CM: Understanding palliative care. Available at: www.who.int/cancer/palliative/en/. Accessed October 3, 2007.
54. Martino AM. In search of a new ethic for treating patients with chronic pain: what can medical boards do? *J Law Med Ethics* 1998;26:332-49.
55. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew PE, Lau J, Carr D. Management of opioid side effects in cancer related and chronic noncancer pain – a systematic review. *J Pain* 2003;4:231-56.
56. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al: Management of opioid side effects in cancer related and chronic non-cancer pain: a systematic review. *J Pain* 2003;4:231-256.

57. McNicol ED, Boyce D, Schumann R, Carr DB. Mu-opioid antagonists for opioid induced bowel dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006332.
58. Melzack R IASP Presidential Address. The tragedy of needless pain: a call for social action. In: Dubner R, Gebhart MR, Bond MR, eds. *Proceedings of the 5th World Congress of Pain*. New York: Elsevier, 1988:1-11.
59. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, Casuccio A. The analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double dose study. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:246-252.
60. Mercadante S, Intravaia G, Villari P, Ferrera P, David F, Casuccio A. Controlled Sedation for Refractory Symptoms in Dying Patients. *J Pain Symptom Manage* 2009;37:771-79.
61. Mercadante S, Intravaia G, Villari P, Ferrera P, Riina S, Mangione S. Intravenous Morphine for Breakthrough (episodic) Pain in an Acute Palliative Care Unit: a Confirmatory Study. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:307-313.
62. Mercadante S, Maddaloni S, Roccella S, Salvagio L. Predictive factors in advanced cancer pain treated only by analgesics. *Pain* 1992;50:151-55.
63. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, et al. Episodic (breakthrough) pain. *Cancer* 2002;94:832-839.
64. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic breakthrough pain in patients receiving transdermal buprenorphine. *J Pain Symptom Manage* 2006;32:175-179.
65. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic (breakthrough) pain using a fixed ratio with oral daily morphine dose. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:352-359.
66. Mercadante S, Villari P, Ferrera P. A model of acute symptom control unit: pain relief and palliative care unit of La Maddalena Cancer Center. *Support Care Cancer* 2003;11:114-119.

67. Mercadante S. Dantrolene treatment of opioid-induced myoclonus. *Anesth Analg* 1995;81(6):1307-1308.
68. Mercadante S. Pathophysiology and treatment of opioid related myoclonus in cancer patients. *Pain* 1998;74(1):5-9.
69. Miccinesi G, Rietjens J, Deliens L, et al. Continuous deep sedation: physicians' experience in six European countries. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:122-129.
70. Miller R; *Anesthesia vol.2, 5th ed.*; Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone; 2000.
71. Molloy AR, Blyth FM, Nicholas MK. Disability and work-related injury: time for a change? *Med J Aust* 1999;170:150-1.
72. Morgan G Jr, Mikhail MS, Murray MJ; *Clinical Anesthesiology, 3rd ed.*; New York, NY: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2002; chapter 18.
73. Morris DB. *The Culture of Pain*. Berkeley, CA: University of California Press, 1994.
74. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, et al. Long-term management of noncancer pain with transdermal therapeutic system-fentanyl. *J Pain* 2003;4:298-306.
75. National Consensus Project for Quality Palliative Care. Clinical practice guidelines for quality palliative care. 2004. Available at: www.nationalconsensusproject.org. Accessed August 31, 2007.
76. Notas sobre a classificação dos receptores opióides; Instituto de Farmacologia e Terapêutica da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; 2003.
77. Noyes M, Irving H. The use of transdermal fentanyl in pediatric oncology palliative care. *Am J Hosp Palliat Care* 2001;18:411-6.
78. Nugent M, Davis C, Brooks D, et al. Long-term observations of patients receiving transdermal fentanyl after a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:385-391.
79. Olweny CLM. Ethics of palliative care medicine: palliative care for the rich nations only!. *J Palliat Care* 1994;10(3):17-22.

80. Package insert. Avinza (morphine sulfate). San Diego: Ligand Pharmaceuticals, February 2003.
81. Package insert. OxyContin (oxycodone). Stamford, CT: Purdue Pharma L.P., February 2004.
82. Pain Skills & Knowledge Day; 2005; Pain Task Force, Massachusetts General Hospital.
83. Palmer CS, Ingham M, Schmier J, et al: Utility assessments of opioid treatment for patients with chronic non-cancer pain [abstract 790]. Presented at the 20th Annual Scientific meeting of the American Pain Society. April 19-21, 2001, Phoenix, AZ.
84. Pappagallo M. Incidence, prevalence and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg* 2001;182(5A suppl):115-185.
85. Pargeon KL, Hailey BJ. Barriers to effective cancer pain management: a review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 1999;18:358-68.
86. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain*; 41:273-281.
87. Post LF, Blustein J, Gordon E, Dubler NN. Pain: ethics, culture and informed consent to relief. *J Law Med Ethics* 1996;24:348-59.
88. Reynolds L, Rauck R, Webster L, et al. Relative analgesic potency of fentanyl and sulfentanil during intermediate-term infusions in patients after long-term opioid treatment for chronic pain. *Pain* 2004;110:182-188.
89. Richelson E. Pharmacokinetic drug interactions of new antidepressants: a review of the effects on the metabolism of other drugs. *J Clin Psychiatry* 1998;59(suppl 10):22-26.
90. Rietjens JAC, van Delden JJM, van der Heide A, et al. Terminal sedation and euthanasia: a comparison of clinical practices. *Arc Intern Med*. 2006;166:749-753.
91. Sepulveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A. Palliative care: the World Health Organization's global perspective. *J Pain Symptom Manage* 2002;24(2):91-96.

92. Shapiro L, Shear N. Drug interactions: proteins, pump and P-450s. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4):467-484.
93. Siddall PJ, Cousins MJ. Persistent pain as a disease entity: implications for clinical management. *Anesth Analg* 2004;99:510-20.
94. Simpson BB, Ogorzaly MC. Medicinal plants. In: Prancan KM, Barter PW, Luhrs M, eds. *Economic botany*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1995: 376-406.
95. Sittl R, Likar R, Poulsen-Nautrup B. Equipotent doses of transdermal fentanyl and buprenorphine in patients with cancer and noncancer pain: results of a retrospective cohort study. *Clin Ther* 2005;27:225-237.
96. Stjernsward J. Instituting palliative care in developing countries – an urgently needed and achievable goal. *J Palliat Care Pharmacother* 2003;17(3/4):XXIX-XVI.
97. Strassels SA. Cognitive effects of opioids. *Current Pain and Headache Reports* 2008;12:32-36.
98. Sureshkumar K, Rajagopal MR. Palliative care in Kerala: problems at presentation in 440 patients with advanced cancer in a south Indian state. *Palliat Med* 1996;10:293-298.
99. Swanwick M, Haworth M, Lennard RF. The prevalence of episodic pain in cancer: a survey of hospice patients on admission. *Palliat Med* 2001;15:9-18.
100. Swegle JM, Logemann C: Management of common opioid-induced adverse effects. *Am Fam Phys* 2006;74:1347-1354.
101. Thorpe DM. The incidence of sleep disturbance in cancer patients with pain. In 7th World Congress on Pain: Abstracts. Seattle, WA: IASP Publications, 1993: abstract 451.
102. Verhaak PF, Kerssens JJ, Dekker J, Sorbi MJ, Bensing JM. Prevalence of chronic benign pain disorder among adults: a review of the literature. *Pain* 1998;77:231-9.
103. Walker G, Wilcock A, Manderson C, et al. The acceptability of different routes of administration of analgesia for breakthrough pain. *Palliat Med* 2003;17:219-221.

104. Warfield CA, Bajwa ZH; Principles and Practice of Pain Medicine, 2nd ed.; New York, NY: McGraw-Hill; 2004.
105. Warfield CA, Kahn CH. Acute pain management: programs in US hospitals and experiences and attitudes among US adults. *Anesthesiology* 1995;83:1090-4.
106. Warren DE. Practical use of rectal medications in palliative care. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:378-387.
107. Webster R, Lacey J, Quine S. Palliative Care: A Public Health Priority in Developing Countries. *J Public Health Policy* 2007;28:28-39.
108. WHO Definition of Palliative Care. World Health Organization website. Available at <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/print/html>, accessed 28 January 2004.
109. Wilwerding MB, Loprinzi CL, Mailliard JA, et al. A randomized, crossover evaluation of methylphenidrate in cancer patients receiving strong narcotics. *Support Care Cancer* 1995;3(2):135-138.
110. Worsley MH, MacLeod AD, Brodie MJ, et al. Inhaled fentanyl as a method of analgesia. *Anaesthesia* 1990;45:449-451.
111. Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J Pain Sympt Manage* 2000;20:87-92.
112. Zeppetella G. Impact and management of breakthrough pain in cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009;3:1-6.
113. Zeppetella G. Nebulized and intranasal fentanyl in the management of breakthrough pain. *Palliat Med* 2000;14:57-58.