



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Joana Sofia Serra Esteves

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Abordagem terapêutica da dor no doente paliativo” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Ana Isabel Rebelo e da Professora Doutora Maria Margarida Coutinho de Seabra Castel-Branco Caetano apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2019



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Faculdade de Farmácia  
da Universidade de Coimbra

Joana Sofia Serra Esteves

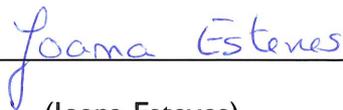
Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Abordagem terapêutica da dor no doente paliativo” referentes Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra Ana Isabel Rebelo e da Professora da Doutora Maria Margarida Coutinho de Seabra Castel-Branco Caetano e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2019

Eu, Joana Sofia Serra Esteves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014214334, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Abordagem terapêutica da dor no doente paliativo” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 12 de julho de 2019.

  
\_\_\_\_\_  
(Joana Esteves)

## Agradecimentos

Aos meus pais, as pessoas que mais admiro e respeito. Um obrigada nunca será suficiente para vos agradecer todo o apoio que sempre me deram e pelo exemplo que foram e são. Quando for grande quero ser como vocês.

Às minhas “maninhas malocas”, por estarem lá sempre que precisei, por serem as minhas fiéis companheiras de aventuras.

Ao NEF/AAC, uma casa e uma escola que levarei comigo para sempre. Um agradecimento em especial ao meu executivo e à amizade incrível que daqui nasceu. Obrigada por acreditarem em mim e serem os meus fãs incondicionais.

Aos meus amigos de São Pedro que fazem qualquer distância parecer pequena e que o tempo passe demasiado depressa. Ao Gimme Hope, as épocas de exame na vossa companhia custaram menos a passar, obrigada pela amizade e companheirismo. Aos meus afilhados, os meninos dos meus olhos, em especial à primogénita, obrigada por todas as aventuras e alegrias que me trouxeram.

Um agradecimento também à Phartuna, por todos os momentos bem passados, por tudo o que me ensinou e pelas amizades que lá criei.

À Faculdade de Farmácia, que durante 5 anos me deu ferramentas para crescer, pessoal e profissionalmente e, em especial, à Professora Doutora Maria Margarida Castel-Branco por toda a colaboração e compreensão na elaboração da monografia.

Um obrigada à Farmácia Estádio por me acolherem e me acompanharem de forma ímpar. Levarei comigo todos os ensinamentos que me ofereceram.

Um obrigada também a ti, Coimbra que, com toda a tradição e mística que só a ti pertencem, que me acolheste menina e me vês sair mulher.

# Índice

## Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

I. INTRODUÇÃO .....	7
II. ANÁLISE SWOT .....	8
1. Forças .....	8
1.1. Implementação do <i>Robot</i> .....	8
1.2. Cor da bata.....	9
1.3. Consultas de nutrição e podologia .....	9
1.4. Troca de seringas .....	9
1.5. Valormed .....	9
1.6. Sistema de gestão e qualidade .....	10
1.7. Atividades/ações de sensibilização.....	10
1.8. Preparação Individualizada da Medicação .....	11
1.9. Organização prateleiras .....	11
2. Fraquezas .....	11
2.1. Falta de acesso ao Novo Sifarma .....	11
2.2. Medicamentos Manipulados .....	12
2.3. Formação interna.....	12
2.4. Equipa jovem .....	12
3. Oportunidades .....	12
3.1. Novo Modulo de Atendimento Sifarma.....	12
3.2. Consultoria Glintt.....	13
3.3. Diversidade de utentes .....	13
3.4. Dermocosmética e veterinária .....	13
4. Ameaças .....	13
4.1. <i>Stocks</i> reduzidos ou errados .....	13
4.2. Parafarmácia do Alma Shopping.....	14
4.3. Medicamentos rateados e esgotados.....	14
4.4. Falta de bases (homeopatia, puericultura, dispositivos médicos) .....	14
4.5. Clientes .....	15
III. CASOS PRÁTICOS.....	16
Caso 1 .....	16
Caso 2 .....	16
Caso 3 .....	17
IV. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	18
V. BIBLIOGRAFIA .....	19

## Parte 2 - Monografia “Abordagem terapêutica da dor no doente paliativo”

Lista de Abreviaturas.....	21
Resumo.....	22
<i>Abstract</i> .....	23
<b>I. INTRODUÇÃO</b> .....	24
<b>II. OBJETIVO</b> .....	25
<b>III. DESENVOLVIMENTO</b> .....	25
<b>1. DOR</b> .....	25
<b>2. CLASSIFICAÇÃO DA DOR</b> .....	26
<b>3. AVALIAÇÃO DA INTENSIDADE DA DOR</b> .....	27
<b>4. CONTROLO FARMACOLÓGICO DA DOR</b> .....	29
4.1. Anti-inflamatórios não esteroides.....	33
4.2. Analgésicos não opioides.....	35
4.3. Analgésicos opioides.....	35
4.4. Adjuvantes.....	43
4.4.1. Corticoides.....	44
4.4.2. Antidepressivos.....	44
4.4.3. Anticonvulsivantes.....	46
4.4.4. Relaxantes musculares.....	47
4.4.5. Anestésicos gerais.....	47
4.4.6. Anestésicos locais.....	48
4.4.7. Bifosfonatos.....	49
4.4.8. <i>Cannabis</i> e canabinoides.....	49
<b>5. O PAPEL DO FARMACÊUTICO</b> .....	51
<b>6. TERAPÊUTICAS NÃO FARMACOLÓGICAS</b> .....	52
6.1. Ações interventivas.....	52
6.2. Ações não interventivas.....	53
6.2.1. Estimulação elétrica transcutânea.....	53
6.2.2. Acupuntura.....	53
6.2.3. Exercício físico.....	54
6.2.4. Fisioterapia.....	54
6.2.5. Psicoterapia.....	55
6.2.6. Educação do doente e dos cuidadores/família.....	55
<b>IV. CONCLUSÃO</b> .....	56
<b>V. BIBLIOGRAFIA</b> .....	57

## Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

## I. INTRODUÇÃO

A Farmácia Comunitária em Portugal é uma das redes de serviços e cuidados geograficamente melhor distribuídas, existindo cerca de 2900, sendo muitas vezes o primeiro ponto de contato entre o utente e o sistema de saúde, fazendo do farmacêutico um elemento principal na rede de cuidados de saúde primários para milhares de utentes. É também um local de promoção da saúde e de prevenção da doença através da oferta de inúmeros serviços como a medição de parâmetros bioquímicos, como os níveis de glicémia e de colesterol, a pressão arterial e o índice de massa corporal; a implementação de programas de cuidados farmacêuticos que incluem a promoção de adesão à terapêutica, cessação tabágica, preparação individualizada da medicação, entre outros; a avaliação e indicação terapêutica; a administração de vacinas, injetáveis e outros medicamentos; a dispensa de medicamentos e transmissão de informações importantes para a sua correta utilização e a promoção da literacia em saúde. (1)

A Farmácia Estádio, sita na Rua Dom João III, Coimbra, na parte de fora do Estádio Cidade de Coimbra é composta por uma equipa jovem e dinâmica que inclui 5 farmacêuticos e 3 técnicos de farmácia. Ao longo dos 6 meses de estágio tive a oportunidade de observar e intervir como membro ativo da equipa em todas as tarefas do dia-a-dia desta farmácia, desde a receção e aprovisionamento, até ao atendimento e aconselhamentos aos utentes, adquirindo conhecimentos valiosos sobre a atividade primordial e exclusiva do farmacêutico.

## II. ANÁLISE SWOT

Esta análise SWOT é uma reflexão e avaliação do meu estágio curricular onde são exploradas e explanadas as Forças (*Strengths*), Fraquezas (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) do mesmo.

### I. Forças

#### I.1. Implementação do Robot

Ao longo do meu primeiro mês de estágio tive a oportunidade de testemunhar o dia a dia de uma farmácia comum, composta pelo balcão e o armazém onde estavam armazenados os medicamentos. Esta disposição obrigava a quem estivesse a atender ao balcão tivesse que se deslocar até este local para recolher os medicamentos ou produtos necessários ao utente. Este processo tinha vários inconvenientes, tornava-se moroso para o próprio atendimento, indutor de stress nos colaboradores dada a grande probabilidade de ocorrência de erros no armazenamento e consequente dificuldade no desarmazenamento, menor controlo na gestão de validades, menor atenção ao utente.

Com a implementação do *robot*, verificaram-se várias melhorias no desenvolver das funções do dia-a-dia da farmácia. Dada a grande capacidade do *robot*, verificou-se uma otimização do espaço utilizado para armazenamento dos medicamentos, o que antes estava armazenado num modulo de cerca de 50-70 gavetas, 1 deslizante, 5 estantes e 1 armazém, ficou apenas confinado ao espaço do *robot* e do armazém. O *robot* faz a sua própria gestão de validades, definindo o prazo *standart* de 1 ano apos introdução a todos os produtos e utilizando a regra “*first in, first out*” para a mesma, o que diminui significativamente a complexidade do processo de gestão de validades, o desperdício associado à devolução de produtos e possíveis erros na cedência de medicamentos fora de prazo de validade. Outra mais valia deste recurso é o tempo e qualidade do atendimento, há menos necessidade de os colaboradores se ausentarem em busca do produto pretendido, podem prestar significativamente mais atenção ao utente que estão a atender, informar melhor o utente e esclarecer qualquer dúvida, tornando o momento do atendimento muito mais personalizado e humano e poupando tempo.

## 1.2. Cor da bata

Na Farmácia Estádio, o utente é capaz de distinguir as funções dos diferentes intervenientes na equipa através da simples forma de apresentação destes. Os Farmacêuticos e Técnicos apresentam-se de bata branca; os colaboradores responsáveis pela manutenção do espaço e aprovisionamento, apresentam-se de bata castanha; os estagiários apresentam-se de bata verde. Desta forma, facilmente se obtém uma postura mais tolerante por parte do cliente perante qualquer erro, engano, demora ou dúvida que ocorra durante o atendimento ou qualquer outra prestação de serviços.

## 1.3. Consultas de nutrição e podologia

A farmácia do estádio possui uma grande diversidade de serviços ao dispor dos seus utentes, incluindo medição de variados parâmetros, consultas de nutrição e de podologia. Estes serviços fazem da farmácia um verdadeiro espaço de saúde e não apenas o local de dispensa de medicação, trazendo um valor acrescentado, não só para o utente, mas para a farmácia e para a relação utente-farmácia no seu geral.

## 1.4. Troca de seringas

A importância deste programa para a sociedade passa muitas vezes despercebida, no entanto revela-se como determinante na segurança, não só de um grupo específico da sociedade, os toxicodependentes, como para a sociedade em geral, sendo uma ferramenta valiosa na prevenção da propagação de variadas doenças. É um programa que nos alerta também para os problemas da nossa sociedade e nos sensibiliza para intervir de maneira adequada.

## 1.5. Valormed

A eliminação incorreta de medicamentos fora de prazo de validade ou não utilizados, tem um enorme impacto negativo no meio ambiente, modificando o comportamento e desenvolvimento da fauna e flora e contaminando também a água que virá no futuro a ser consumida pela população. Deste modo, o programa de recolha destes resíduos vem, não só alertar a população para estes perigos, mas também acrescentar valor ao trabalho diário do farmacêutico. O papel dos colaboradores da farmácia é decisivo para o sucesso deste

programa, tendo especial impacto na consciencialização dos utentes para as consequências ambientais da má gestão dos resíduos medicamentosos.

#### 1.6. Sistema de gestão e qualidade

A farmácia estúdio é uma empresa com um Sistema de Gestão da Qualidade certificado de acordo com a Norma EN ISO 9001:2015. Esta certificação é suportada por um conjunto de documentação de apoio à sua implementação, manutenção e melhoria contínua e devidos registos. Deste modo, estão definidos objetivos estratégicos a cumprir no dia a dia:

- Satisfação e fidelização do cliente.
- Estimular o desenvolvimento de competências dos colaboradores, reconhecendo o seu contributo, promover a satisfação e crescimento profissional.
- Disponibilizar os recursos necessários para um melhor atendimento e prestação de serviços (aumentando o seu leque e de produtos, de acordo com as necessidades identificadas na população).
- Garantir o cumprimento dos requisitos legais, regulamentos e normas de referência.
- Aposta na melhoria contínua do Sistema de Gestão da Qualidade.
- Estes objetivos são revistos anualmente e afixados na farmácia. Durante a minha estada tive a oportunidade de assistir a duas auditorias, uma interna e uma externa e tive a oportunidade de aprender e pôr em prática vários processos relativos ao Sistema de Gestão da Qualidade.

#### 1.7. Atividades/ações de sensibilização

Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de participar em diversas iniciativas e ações de sensibilização à população que considero que não só são uma mais valia para a sociedade, como para os estagiários. São uma oportunidade de levar até a população ensinamentos em saúde, adaptando o discurso e a informação ao público alvo e, ao mesmo tempo, de consolidarmos e interiorizarmos o que aprendemos ao longo dos últimos 5 anos. Desde janeiro tive a oportunidade de ir a uma escola falar sobre piolhos aos alunos e professores, ajudar a dinamizar a semana da saúde em que cada em cada dia foi abordada uma temática diferente, desde o exercício físico e a alimentação saudável, até a qualidade do sono, entre muitas outras.

### 1.8. Preparação Individualizada da Medicação

A população portuguesa é caracterizada por ser, essencialmente uma população envelhecida e o ritmo de vida da população em idade laboral é cada vez mais complexa e imprevisível. Deste modo, muitas vezes, a população mais idosa acaba por não ter o acompanhamento e auxílio devido para que a terapêutica farmacológica seja tão eficaz quanto possível. Deste modo, o serviço de Preparação Individualizada da Medicação vem dar resposta a esta problemática e tem-se revelado como um serviço com procura crescente. Este serviço, não só é uma mais valia essencial para o utente, permitindo a redução significativa dos erros relacionados com a toma da medicação, como para a farmácia, na medida em que se torna um serviço fidelizador dos clientes.

### 1.9. Organização prateleiras

Os medicamentos não sujeitos a receita médica, encontram-se dispostos por detrás dos balcões de atendimento, devidamente identificados com regletes identificativas das indicações farmacológicas dos produtos. Os medicamentos não sujeitos a receita médica, em cada prateleira, encontram-se dispostos, de forma geral, ordenados da esquerda para a direita, consoante a condição/margem que oferecem à farmácia, sendo que os de pouco interesse se encontram fora da visibilidade do utente, armazenados no robot. Desta forma, torna-se intuitivo para quem está ao balcão, o aconselhamento dos produtos de interesse para a boa gestão económica da farmácia.

## **2. Fraquezas**

### 2.1. Falta de acesso ao Novo Sifarma

O novo módulo de atendimento do Sifarma encontrava-se implementado, no entanto os estagiários não tinham acessos próprios para o poderem utilizar de forma independente. Os momentos em que o utilizamos foi com o acesso de outro colaborador da farmácia. Deste modo não tivemos a oportunidade de explorar aprofundadamente esta ferramenta.

## 2.2. Medicamentos Manipulados

A produção de medicamentos manipulados, área basilar da profissão, apesar de ser já um serviço pouco comum, é uma das apostas da Farmácia Estádio. Este serviço está sob a responsabilidade do Farmacêutico Substituto, que acaba por ter uma carga elevada de responsabilidades. Deste modo, nem sempre nos foi possível assistir e auxiliar à preparação dos medicamentos manipulados.

## 2.3. Formação interna

Ao longo do Estágio Curricular, os estagiários participaram nos momentos de formação prestados aos colaboradores da farmácia que se realizaram durante o horário de expediente da mesma e nas suas instalações. Na Farmácia Estádio não é prática comum a participação dos seus colaboradores em formações fora da farmácia e, em especial, fora do horário de expediente. Deste modo, os estagiários também não participaram nas formações deste género nem foram informados da sua existência. Considero que isto foi uma oportunidade de aprendizagem perdida que pode ter influenciado negativamente a nossa prestação no dia-a-dia.

## 2.4. Equipa jovem

A equipa da Farmácia Estádio é uma equipa muito jovem, os seus Farmacêuticos têm experiência profissional reduzida, o que por vezes se denota em pouca confiança na transmissão de conhecimentos. No entanto este facto também se reflete numa proximidade maior entre estagiário e farmacêutico e no trabalho conjunto para colmatação das dificuldades que surgem.

# **3. Oportunidades**

## 3.1. Novo Modulo de Atendimento Sifarma

Apesar de não haver acessos para os estagiários nesta plataforma, tivemos a oportunidade de a explorar na sua generalidade, adquirindo bases para a sua utilização futura. Esta oportunidade deixou-nos já alerta para esta ferramenta e o seu modo geral de funcionamento, bem como as diferenças entre esta e a versão do Sifarma atualmente utilizado.

### 3.2. Consultoria Glintt

A Farmácia Estádio está integrada no programa de consultoria da Glintt, deste modo, a farmácia é acompanhada por um consultor que é responsável por prestar auxílio nas áreas de eficiência operacional, gestão económico-financeira, recursos humanos e comercial e marketing. Os estagiários foram incluídos em alguns processos que advêm deste serviço, nomeadamente na avaliação de desempenho e inclusão nas reuniões de equipa. Isto levou a um aumento do sentido de responsabilidade pela nossa parte e esforço adicional para contribuir para os objetivos comuns da farmácia. Ajudou também na implementação de novos processos, organização e aprendizagem. (2)

### 3.3. Diversidade de utentes

A população de utentes da farmácia é muito variada, isto deve-se, em especial, à sua localização, nos arredores existem pelo menos 2 clínicas, um hospital privado, um centro comercial e diversas zonas residenciais. Deste modo os atendimentos são muito diversos, dando-nos uma formação muito completa no que concerne ao atendimento ao público e à satisfação das suas necessidades, não só relativas aos produtos/fármacos que adquirem, mas também à informação adicional que é prestada no decorrer do atendimento.

### 3.4. Dermocosmética e veterinária

A grande diversidade de produtos cosméticos existentes, foi uma oportunidade de aprendizagem valiosa, na medida em que nos deixou alerta para a existência de várias marcas e gamas de produtos e aptos ao aconselhamento dos mesmos.

A aposta da farmácia no espaço de saúde animal permitiu que nos familiarizássemos com este tipo de produtos, consolidássemos o que foi lecionado durante o curso e executássemos aconselhamentos de qualidade aos utentes.

## **4. Ameaças**

### 4.1. Stocks reduzidos ou errados

Ao logo do estágio presenciei várias situações em que os utentes se dirigiam à farmácia e não havia produto disponível por uma de várias razões. Esta era uma situação difícil de gerir pois,

não só era necessário prestar uma justificação ao utente, como, muitas vezes, traduzia-se numa venda perdida para a farmácia. Quando a razão era simplesmente falta de *stock*, quer por ser um medicamento com pouca saída, quer com saída moderada, mas com *stocks* informáticos não atualizados, era prática comum, proceder-se ao registo da ocorrência e posterior análise das vendas e regularidade do aparecimento de prescrições, de modo a justificar a definição ou não de *stock* mínimo e máximo no sistema.

#### 4.2. Parafarmácia do Alma Shopping

A Farmácia Estádio está localizada na parte exterior do Estádio Cidade de Coimbra, a 200 metros do centro comercial Alma Shopping, onde se localizam uma parafarmácia da cadeia jumbo e uma loja de produtos de saúde e bem-estar da cadeia d'O Celeiro. Tendo em conta os modelos de negócio da qual fazem parte, praticam, não só uma competitividade de preços agressiva, como alternativas sem apoio científico comprovado e aconselhamento pouco informado ou científico. Este conjunto de características levam a que os utentes se dirijam à farmácia em busca de aconselhamento de qualidade que não se traduz em venda efetiva para a farmácia e se dirijam posteriormente a estes estabelecimentos para efetuar a sua compra.

#### 4.3. Medicamentos rateados e esgotados

Ao longo do último ano, tem sido problemática recorrente, a rotura de *stock* de medicamentos a nível nacional nos armazenistas, tornando impossível à farmácia satisfazer as necessidades dos seus utentes. Este acontecimento é uma clara ameaça ao trabalho do farmacêutico e à credibilidade e confiança que o público deposita neste e na farmácia. Ao longo do meu estágio o sentimento de impotência gerado pela não existência de medicamentos, por vezes preponderantes à manutenção da saúde dos doentes, não ajudou a já de si desafiante tarefa de estar ao balcão de uma farmácia e a lidar com uma vasta diversidade de utentes e a tentar oferecer uma explicação adequada deste problema.

#### 4.4. Falta de bases (homeopatia, puericultura, dispositivos médicos)

Uma dificuldade com que me deparei ao longo do estágio foi a falta de conhecimento de algumas áreas de atuação em farmácia comunitária, nomeadamente no aconselhamento de medicamentos de homeopatia, dispositivos médicos e puericultura. No entanto não considero isto uma lacuna no plano de estudos, mas algo facilmente colmatado ao longo do Estágio

Curricular. Dado o trabalho regular com produtos da área da homeopatia e da fitoterapia na Farmácia Estádio, considero que ao longo deste fui adquirindo o conhecimento necessário ao bom desempenho das minhas funções.

#### 4.5. Cientes

Nem sempre é fácil o contacto com o público, no entanto, isto torna-se uma ameaça ao estágio curricular em ocasiões em que clientes se recusam a ser atendidos por estagiários. É certo que o cliente tem o direito a escolher o atendimento que deseja, no entanto, esta situação em nada é benéfica para o estagiário que está a ser negado uma oportunidade de aprendizagem.

### **III. CASOS PRÁTICOS**

#### **Caso 1**

Senhora de 21 anos, dirigiu-se à farmácia com o olho direito vermelho, inchado e com comichão, pedindo algo que lhe aliviassem os sintomas.

De acordo com os sintomas já apresentados, questionei há quanto tempo o olho se encontrava assim e se produzia remela, ao que a senhora respondeu que no dia anterior tinha sentido apenas algum ardor e comichão e que na manhã do presente dia tinha acordado com dificuldade a abrir o olho e este apresentava remela.

Dada a descrição da sintomatologia, e tal como abordado no ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, conclui que me encontrava na presença de um caso de Conjuntivite Bacteriana pelo que aconselhei a que a senhora se dirigisse ao médico dada a necessidade de antibiótico para tratar esta patologia.

#### **Caso 2**

Senhor de 63 anos, dirige-se à farmácia e solicita uma caixa de Codipront comprimidos para a esposa que estava com alguma tosse.

Questionei se tinha receita para o medicamento, dado tratar-se de um Medicamentos Sujeitos a Receita Médica, ao que a resposta foi negativa, mas que já tinha tomado antes, tendo sido eficaz, que não tomava com regularidade e que o medicamento em questão lhe era cedido sem receita médica na farmácia onde ia habitualmente.

Expliquei ao utente que não podia, de qualquer modo, ceder o medicamento sem a devida receita. Alertei ainda para os vários efeitos adversos que poderiam surgir da toma indevida do medicamento, inclusive o perigo de desenvolvimento de uma infeção grave das vias respiratórias devido à acumulação de secreções, já que este medicamento apenas inibe o reflexo da tosse, não tratando a sua causa.

Demonstrando-se preocupado com esta possibilidade, pediu que o aconselhasse.

Questionei há quanto tempo é que a esposa estava com tosse e se era seca ou se tinha expetoração. Respondeu que só estava com tosse desde essa manhã e que aparentava ser tosse seca. Questionei ainda se a senhora era diabética, obtendo resposta negativa.

Em conformidade com os conhecimentos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, sei que uma tosse com expectoração pode aparentar ser tosse seca durante os primeiros dias, assim, dispensei um xarope antitússico com ação demulcente e aconselhei a que ingerisse bastante água e que procedesse uma avaliação dentro de 3 a 5 dias. Se a tosse não melhorasse deveria consultar um médico.

### **Caso 3**

Todas as semanas um colaborador da farmácia desloca-se a casa de uma utente, de modo a entregar a medicação semanal e fazer o controlo da pressão arterial. A utente de 75? anos tomava vários fármacos para a hipertensão arterial, ansiolíticos e anticoagulantes e, mesmo assim, tinha alguma dificuldade em controlar a hipertensão arterial.

Numa das visitas apresentava a pressão arterial sistólica a 16 e a diastólica a 14, valores significativamente mais elevados que o habitual. Na sequência desta medição, efetuei uma segunda de onde resultaram valores similares. Assim sendo aconselhei a utente a ser vista por um médico o mais depressa possível, no entanto, em diálogo com esta, decidimos contactar a filha para que esta falasse diretamente com a cardiologista da utente.

A cardiologista procedeu à alteração da medicação e, após esta alteração, a pressão arterial da utente tem-se mantido dentro dos valores definidos como objetivo terapêutico para a utente.

#### **IV. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O Estágio Curricular é uma ferramenta decisiva e essencial para a finalização do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Permite-nos consolidar os conhecimentos adquiridos durante o período letivo, ficar a conhecer ao pormenor aquela que é ainda uma das saídas profissionais exclusivas do Farmacêutico e o impacto da sua intervenção na saúde pública.

Alerta-nos ainda para a Farmácia Comunitária como ponto de encontro dos vários atos farmacêuticos, o elo final de uma longa cadeia, e o ponto de encontro com a população. Neste sentido, o trabalho desta estrutura é essencial para a promoção da literacia em saúde e do uso consciente e correto do medicamento.

O estágio na Farmácia Estádio foi, sem dúvida, profícuo e considero que elevou os meus conhecimentos e experiência sobre o mundo da Farmácia Comunitária. Tive um acompanhamento sólido e rico, permitindo-me ficar a par das várias atividades e processos aí levados a cabo, preparando-me da melhor maneira para o futuro.

## **V. BIBLIOGRAFIA**

1. O Valor do Farmaceutico [acedido a 18 de junho de 2019] disponível em: [www.valordofarmaceutico.com](http://www.valordofarmaceutico.com)
2. Glintt [acedido a 18 de junho de 2019] disponível em <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/PhysicalDesignAutomation/GestaoeOperacao/Paginas/Consultoria.aspx>

Parte 2 – Monografia “Abordagem terapêutica da dor no doente paliativo”

## Lista de Abreviaturas

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides

AP – Agonista Parcial

AT – Agonista Total

COX – Cicloxigenase

NMDA – N-metil-D-Aspartato

OMS – Organização Mundial de Saúde

SIDA – Síndrome de imunodeficiência adquirida

SNC – Sistema nervoso central

THC – Tetra-hidrocanabinol

## Resumo

Esta monografia aborda o controlo da dor no contexto dos cuidados paliativos. O doente paliativo é, por norma, um doente com quadro clínico e sintomatologia complexos, que requer um acompanhamento especializado e multidisciplinar.

A dor é um sintoma transversal e determinante na qualidade de vida do doente, impactando, não só na vertente física, como também na psicológica e social. Deste modo deve ser um foco principal na terapêutica paliativa, de modo a permitir algum conforto ao doente e à família. O tratamento da dor é conseguido através da utilização de fármacos com propriedades analgésicas (analgésicos não-opioides, anti-inflamatórios não esteroides e/ou opioides mais fármacos adjuvantes) e/ou de medidas não farmacológicas (interventivas ou não).

Os cuidados paliativos estão em crescimento a nível mundial, sendo ainda algo escasso no nosso país e que tem sido foco de trabalho, investigação e legislação nas últimas duas décadas. A inclusão do farmacêutico nas equipas de cuidados paliativos como membro ativo é pertinente na medida em que este pode ser uma mais valia, prestando o seu contributo na revisão da terapêutica, identificação de interações farmacológicas, avaliação da necessidade de alteração de prescrições ou mesmo desprescrição de fármacos, ajuste de doses, cálculo de doses equianalgésicas e educação do doente e cuidadores para o uso racional do medicamento.

## Abstract

*This monograph deals with pain control in the context of palliative care. The palliative patient is, in general, a patient with a complex clinical history and symptomatology, requiring specialized and multidisciplinary follow-up.*

*Pain is a transversal and determinant symptom in the quality of life of any patient, impacting not only in its physical but also in the psychological and social aspects. This way, it should be a major focus in palliative care, so as to allow some comfort to the patient and their family. Treatment of pain is achieved through the use of drugs with analgesic properties (non-opioid analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs and/or opioids with adjuvant drugs) and/or non-pharmacological measures (interventive or non-interventive).*

*Even though palliative care is growing worldwide, it is still scarce in our country and has been the focus of work, research and legislation in the last two decades. The inclusion of the pharmacist in palliative care teams, as an active member, is pertinent and can be an asset, contributing to the revision of the therapy, identification of pharmacological interactions, assessment of the need to change prescriptions or even dose adjustment, calculation of equianalgesic doses and education of the patient and caregivers for rational drug use.*

## I. INTRODUÇÃO

Tal como está descrito na Lei de Bases dos Cuidados Paliativos, os Cuidados Paliativos centram-se na prevenção e alívio do sofrimento físico, social e espiritual, na melhoria do bem-estar e no apoio aos doentes e às suas famílias, quando associados a doença grave ou incurável, em fase avançada e progressiva. Devem respeitar a autonomia, a vontade, a individualidade, a dignidade da pessoa e a inviolabilidade da vida humana (1). Estes serviços devem ser estendidos também à família do doente de forma ativa, por ela própria ser alvo de sofrimento e necessitar de apoio, informação e instrução, extensível até ao período de luto (2,3).

A prestação destes serviços não é ditada pelo diagnóstico, mas sim pela situação específica de cada doente e suas necessidades. As características que ditam a necessidade desta intervenção são inerentes à própria doença, como os sintomas, a sua intensidade, mutabilidade, complexidade e impacto individual e familiar, não atendidos nos espaços de saúde habituais, nem nas Rede de Cuidados Continuados (4).

As doenças e situações com necessidade de cuidados paliativos incluem:

- Condições potencialmente fatais ou de controlo sintomático incerto, como é o caso do cancro;
- Doenças em que existe tratamento, no entanto são de prognóstico incerto, como se observa na doença pulmonar obstrutiva crónica, insuficiência cardíaca, falências orgânicas, fibrose quística, entre outras;
- Doenças incuráveis, como a doença do neurónio motor, demência, parkinsonismo e outras;
- Situações neurológicas não progressivas, ameaçadoras da vida, incluindo acidente vascular cerebral, paralisia cerebral e outras;
- Doentes com necessidades complexas, sejam estas físicas, sociais, psicológicas ou espirituais, enquadramento familiar, sintomatologia complexa, dilemas éticos (5).

Em todas estas situações, a dor acaba sempre por ter uma presença constante e preponderante na qualidade de vida do doente, pelo que a prioridade dos Cuidados Paliativos deverá ser sempre o controlo deste sintoma por forma a devolver alguma dignidade e qualidade à vida daquela pessoa e dos seus cuidadores e/ou familiares.

A introdução precoce destes cuidados diminui significativamente os sintomas e conseqüente sofrimento do doente e a sobrecarga da família e/ou cuidadores. Para além disto há que referir

a diminuição de gastos em saúde relacionados com diminuição dos tempos de internamento hospitalar, os reinternamentos, a futilidade terapêutica, o recurso aos serviços de urgência e aos cuidados intensivos (6).

A prática de cuidados paliativos deve ser efetuada por equipas multidisciplinares e especializadas de modo a dar atenção a todas as vertentes que estes cuidados exigem (4). Nesta equipa, o farmacêutico tem a responsabilidade da gestão da medicação e dos efeitos adversos, por ser o profissional mais capacitado para esta função, podendo intervir também na promoção da adesão à terapêutica (7).

Em Portugal existem atualmente 3 tipologias diferentes de prestação de cuidados paliativos: Equipa Comunitária de Suporte em Cuidados Paliativos, que presta estes cuidados ao domicílio; Equipa Intra-Hospitalar de Suporte em Cuidados Paliativos, que atua em hospital, em regime de internamento; e Unidades de Cuidados Paliativos (1,7). Os serviços atualmente no nosso país não são suficientes para dar resposta à necessidade e à procura, estando apenas disponíveis em metade dos distritos de Portugal e apresentando, para além disto, grandes assimetrias, quer a nível da aplicação destes cuidados, quer da interpretação dos critérios presentes na legislação e dos recursos disponibilizados (5).

## **II. OBJETIVO**

Sabendo que os Cuidados Paliativos têm como objetivo principal o alívio da sintomatologia do doente com doença crónica incurável, é objetivo desta monografia abordar a terapêutica da dor que, de todos os sintomas que um doente paliativo pode apresentar, é o mais temido e constitui um fator determinante de sofrimento e qualidade de vida (8).

## **III. DESENVOLVIMENTO**

### **I. DOR**

A dor é um problema diário, transversal a qualquer idade, género ou raça e é, também, característica comum a praticamente qualquer doença e o seu controlo a preocupação primordial ao longo do tratamento. Os opioides são o tratamento mais antigo para o controlo da dor severa, no entanto há que ter em atenção algumas consequências do seu uso, nomeadamente a tolerância, a dependência, a hiperalgesia e a obstipação (8). Assim sendo, e

dependendo do nível da dor, outros grupos farmacológicos são utilizados para esta função, sendo eles os analgésicos e anti-Inflamatórios não esteroides (AINEs), os anticonvulsivantes e os antidepressivos (9).

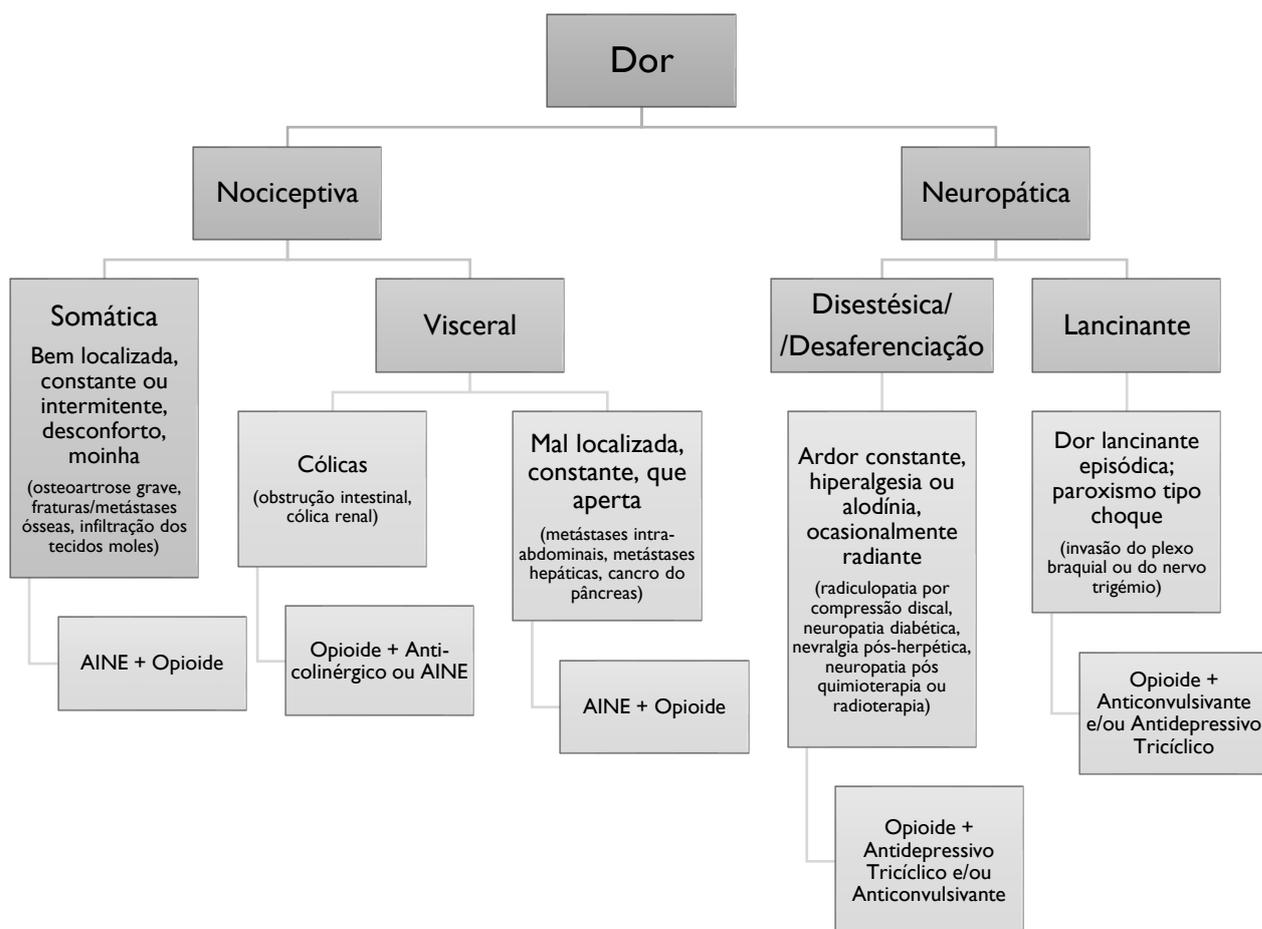
Nos doentes dos cuidados paliativos, a dor representa mais do que a sensação nociceptiva acima apresentada, inclui também aspetos ligados à condição humana como a personalidade, a afetividade, as emoções e as relações psicossociais. É uma dor de natureza multifatorial que requer um modelo de intervenção também multifatorial que agregue medidas farmacológicas, psicoterapêuticas e reabilitadoras. Há que ter em especial atenção que os aspetos psíquicos e físicos da dor estão intimamente relacionados. As intervenções do foro psicossocial melhoram a dor, da mesma maneira que o tratamento nociceptivo tem impacto psicológico positivo (10).

Sentimentos como o medo, a ansiedade, a tristeza, a fúria, a frustração, o isolamento e a solidão podem contribuir para a perceção total da dor e a construção de uma imagem realista do impacto da dor na qualidade de vida do doente (11). Deste modo alguns autores propuseram o conceito de “dor total” para se referirem à soma da sensação nociceptiva aos aspetos psicológicos, sociais e espirituais da pessoa (10).

A resposta do doente aos fármacos analgésicos em muito pouco depende do tipo de doença de que padece, mas sim na resposta do próprio doente ao fármaco, podendo ocorrer melhor resposta a AINEs do que aos opioides e, mesmo entre diferentes AINEs, a resposta pode variar consideravelmente (12).

## **2. CLASSIFICAÇÃO DA DOR**

O sucesso da terapia da dor está intimamente relacionado com o diagnóstico do tipo de dor, localização, intensidade, alterações funcionais e evolução. Desta forma, pode-se afirmar que existem dois tipos principais de dor: dor nociceptiva, que ocorre por estímulo dos nociceptores; e dor neuropática, que ocorre por lesão dos nervos centrais e/ou periféricos (pode ser por compressão ou por infiltração). Ambos os tipos de dor têm características importantes para o seu tratamento (Figura 1) (8).



**Figura 1** - Classificação da dor - Adaptado de: MANUEL, João - *Recomendações Para O Tratamento Farmacológico Da Dor*, 2010.

### 3. AVALIAÇÃO DA INTENSIDADE DA DOR

De maneira a de poder proceder à avaliação da intensidade da dor de forma objetiva, é recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pela Direção-Geral da Saúde a utilização das escalas de avaliação da dor abaixo representadas (13-15). A utilização destas encontra-se subordinada a certas regras, tais como:

1. A avaliação da intensidade da dor pode ser feita recorrendo a qualquer uma das escalas;
2. A intensidade da dor é a referida pelo doente;
3. A intensidade registada é referente ao momento da colheita;
4. As escalas apenas se aplicam a doentes conscientes e colaborantes com mais de 3 anos;
5. O doente deve usar sempre a mesma escala;

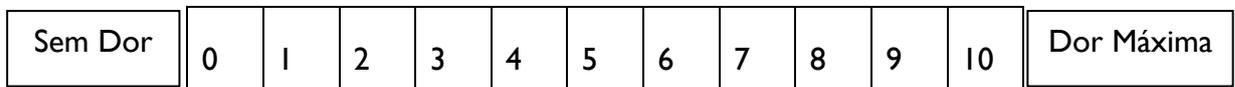
6. A linguagem utilizada entre profissional de saúde e doente deve ser o mais simples e clara possível;
7. O profissional de saúde tem de se assegurar que o doente compreendeu a forma de utilização da escala e o significado da sua avaliação (15).

#### Escala Visual Analógica



Esta escala consiste numa linha horizontal, ou vertical, com 10 cm de comprimento, que tem uma extremidade designada como “Sem Dor” e a oposta designada como “Dor Máxima”. O propósito desta escala é que o doente avalie a intensidade da sua dor, colocando um X ou traço no ponto que melhor a representa. Posteriormente efetua-se a medição em centímetros da distância do sinal ao início da reta, obtendo-se assim uma classificação numérica que será registada.

#### Escala Numérica



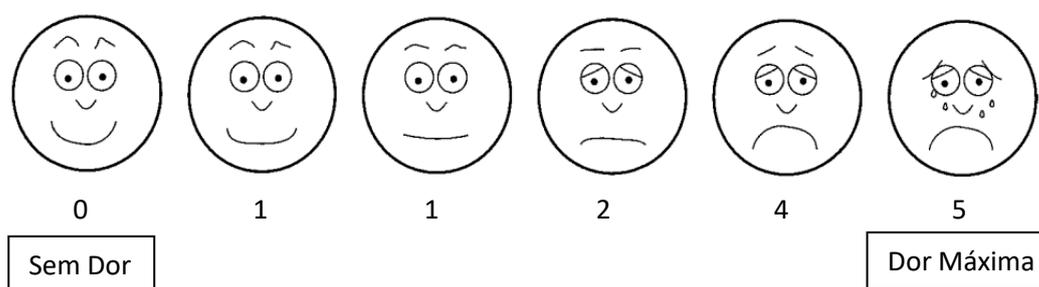
Esta escala apresenta-se como uma grelha, vertical ou horizontal, dividida em onze partes iguais e numeradas de 0 a 10, em que o 0 corresponde a “Sem Dor” e o 10 a “Dor Máxima”. A classificação numérica escolhida pelo doente será registada.

#### Escala Qualitativa



Nesta escala o doente tem a possibilidade de classificar a intensidade da sua dor de acordo com os seguintes níveis: “Sem Dor”, “Dor Ligeira”, “Dor Moderada”, “Dor Intensa” ou “Dor Máxima”.

## Escala de Faces



Nesta escala é solicitado ao doente que classifique a intensidade da sua dor de acordo com as expressões faciais apresentadas, sendo que a correspondente à felicidade corresponde à avaliação “Sem Dor” e a de máxima tristeza à “Dor Máxima”. Regista-se o número referente à face selecionada (16).

De todas as escalas apresentadas a mais útil para o acesso da intensidade da dor em crianças é a Escala de Faces. Alternativamente pode apresentar-se à criança 4 objetos (moedas, pedrinhas, etc.) para a ajudar a quantificar a dor, em que 4 representa a “Dor Máxima” (13).

## 4. CONTROLO FARMACOLÓGICO DA DOR

O controlo da dor deve ser realizado por uma equipa multidisciplinar e feito de acordo e em equilíbrio com os tratamentos concomitantes do doente. A terapêutica farmacológica é a mais largamente utilizada e eficaz no controlo da dor. O controlo da dor deve ter uma abordagem abrangente incluindo combinação de fármacos não opioides, analgésicos opioides, adjuvantes e medidas não farmacológicas. As ações interventivas são apenas tomadas aquando da falência da terapêutica farmacológica (8,13).

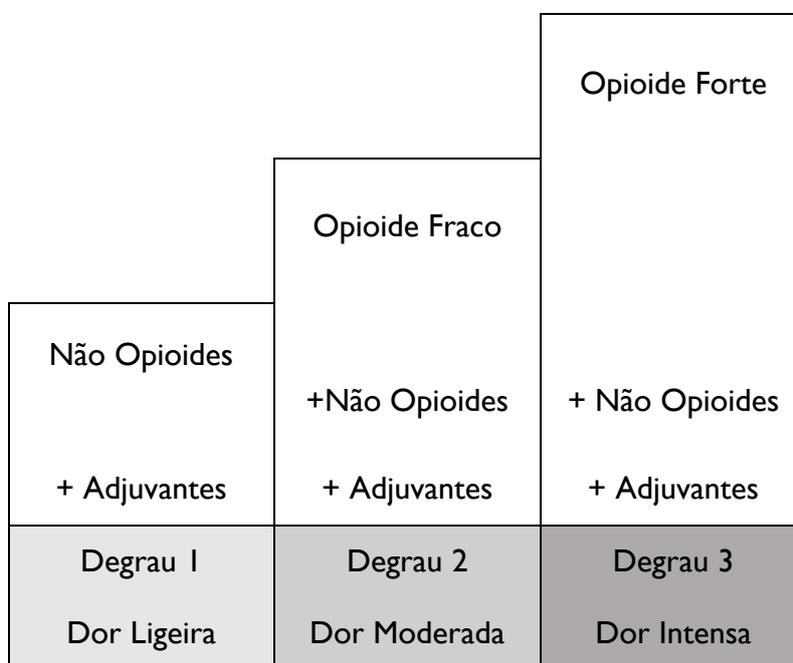
Atentando à Tabela I, as intervenções terapêuticas farmacológicas na dor podem ser feitas de acordo com um dos seguintes mecanismos de ação: depressão do sistema nociceptivo ou estimulação do sistema antinociceptivo.

**Tabela 1** - Mecanismos de ação de diferentes terapias antinociceptivas - Adaptado De: GUIMARÃES, Serafim; Moura, Daniel; SILVA, Patrício Soares da; *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas: Manual de Farmacologia e Farmacoterapia 2006.*

<b>Analgesia por depressão do sistema nociceptivo</b>	<b>Analgesia por estimulação do sistema antinociceptivo</b>
Anestésicos gerais	Analgésicos opioides
Anestésicos locais	Estimulação elétrica transcutânea
AINEs	Estimulação elétrica central
Neuroléticos	Acupuntura
Simpaticoplégicos	Fisioterapia
Neurocirurgia da dor	Atitude de espírito
	Placebo
	Psicoterapia

Em 1986, a OMS desenvolveu uma Escada Analgésica, representada na Figura 2 apresentando estudos de validação que sugerem que entre 70%-90% dos doentes com dor oncológica têm a dor controlada a partir da utilização deste método.

#### Escada Analgésica da OMS



**Figura 2** - Escada Analgésica da OMS; Adaptado de: WHO Cancer Pain Relief 1996.

### Degrau 1:

Em doentes que apresentem dor leve a moderada, sem estar sob qualquer tratamento analgésico, o controlo da dor inicia-se através de fármacos analgésicos e anti-inflamatórios. A reduzida potência associada aos efeitos colaterais que advêm do aumento da dose administrada limitam a sua eficácia.

### Degrau 2:

Em doentes cuja dor se manifesta como sendo moderada, apesar do tratamento com fármacos não opioides, deve recorrer-se à adição de um opioide fraco. Esta conjugação faz sentido, na medida em que se associam fármacos com mecanismos analgésicos diferentes, como evidenciado na Figura 2. As combinações mais comuns são paracetamol com tramadol e paracetamol com codeína em comprimidos (8).

Estas combinações e via de administração deverão ser cuidadosamente selecionadas de modo a evitar interações farmacológicas complexas e a melhorar a analgesia e qualidade de vida dos doentes (17).

### Degrau 3:

Este degrau deve ser reservado a doentes em que os opioides fracos e os não opioides não foram efetivos no controlo da dor. Assim, os opioides fracos devem ser substituídos por opioides fortes.

Segundo a OMS, a Escada Analgésica deve ser utilizada com recurso a cinco princípios-base:

- “Pela Boca”  
Sempre que possível, a medicação deve ser administrada oralmente.
- “Pelo Relógio”  
Os analgésicos devem ser administrados segundo um horário regular e titulados para suprimir as necessidades do doente, em vez de apenas em SOS, na presença de dor. Devem também estar disponíveis doses de resgate para qualquer eventualidade ou crise.
- “Pela Escada”  
O uso de diferentes tipos de fármacos para alívio da dor deve ser feito pela sequência sugerida pela escada da OMS. Para o alívio da dor ligeira, esta sugere o uso de AINEs;

para a dor moderada, opioides fracos em combinação com AINEs; e para a dor intensa, o uso de opioides fortes. Em cada nível da Escada Analgésica deve ser usado apenas um fármaco de cada grupo, nunca devendo haver combinações de fármacos do mesmo grupo. Do mesmo modo, se um determinado fármaco deixa de ser efetivo no controlo da dor, não é aconselhado substituí-lo por um de potência semelhante, mas sim por um de potência superior.

- “Para o Indivíduo”

Não existem doses padronizadas para os fármacos opioides: a dose indicada é a que aliviar/controlar a dor do doente. Normalmente o limite praticado é imposto pelas formulações existentes ou pelo aumento desproporcional de efeitos adversos em doses mais elevadas.

- “Atenção ao detalhe”

A administração da terapia farmacológica analgésica deve ser feita com a regularidade devida e deve haver um equilíbrio entre a duração do efeito analgésico e a gravidade dos efeitos adversos.

A prescrição do doente deve ser clara e disponibilizada de modo pormenorizado ao doente e à família/cuidadores, bem como a informação acerca dos possíveis efeitos adversos (13).

### *Problemas de utilização da escada Analgésica da OMS*

Ao longo do tempo têm-se vindo a verificar alguns problemas com a utilização deste método. Nomeadamente, 10% a 30% dos doentes que utilizam a Escada Analgésica para controlo da dor não verificam as melhoras desejadas, não tendo a sua dor devidamente controlada. Assim, esta percentagem significativa de doentes vê-se na necessidade de optar por formas alternativas como vias de administração diferentes ou procedimentos interventivos. Há evidências que sugerem que a utilização de métodos interventivos pode melhorar significativamente a analgesia e reduzir os eventos adversos associados ao tratamento farmacológico,

Outro problema identificado com a Escada Analgésica é a falta de um limite temporal para o alcance de uma analgesia satisfatória (8).

#### 4º Degrau

Alguns autores defendem que a Escada Analgésica da OMS deveria incluir um 4º degrau onde seriam incluídos métodos de controlo da dor alternativos para quando ocorre falência dos métodos farmacológicos. Neste degrau poderiam constar técnicas instrumentais, como a administração epidural de opioides, ações interventivas, métodos não farmacológicos, etc. (10,17).

#### **4.1. Anti-inflamatórios não esteroides**

Os AINEs são dos fármacos mais utilizados na prática clínica. Este grupo farmacológico apresenta estrutura química muito variada e exerce vários tipos de ações farmacológicas: analgésica (eficaz em vários tipos de dor), anti-inflamatória, antipirética, uricosúrica e antitrombótica arterial e venosa (18). Existem vários tipos de AINEs que apresentam farmacocinética, potência anti-inflamatória e efeitos adversos distintos, apesar do mecanismo de ação comum. Atuam inibindo a atividade da ciclooxigenase (COX), enzima responsável pela catálise da conversão do ácido araquidónico em prostaglandinas que atuam como sensibilizadores da nociceção (9,19). Segundo este mecanismo podem classificar-se em inibidores não seletivos da COX (COX-1 e COX-2) ou inibidores seletivos da COX-2. Os inibidores seletivos da COX-2 apresentam melhor tolerabilidade, menos efeitos adversos, nomeadamente gastrointestinais, para a mesma eficácia que os tradicionais (12,18).

Em cuidados paliativos, estes fármacos são habitualmente utilizados como analgésicos em monoterapia ou em combinação com opioides de modo a aumentar o efeito analgésico destes, criando um equilíbrio entre a analgesia e os efeitos adversos. Os AINEs são caracterizados por apresentarem uma “dose de teto”, descrita na Tabela 2 a partir da qual não há aumento do seu efeito analgésico, mas poderá haver aumento dos efeitos adversos (12,20).

**Tabela 2** - Doses de administração dos AINES – Adaptado de MANUEL, João - *Recomendações Para O Tratamento Farmacológico Da Dor*, 2010.

Princípio ativo	Dose	Dose máxima diária
Acido acetilsalicílico	500-600 mg 4-6 id	4 g
Celecoxib	100-200 mg 2 id ou id	400 mg
Diclofenac	50 mg 2 id ou 3 id 75 mg 2 id	150 mg
Ibuprofeno	400-800 mg 3 id	2400 mg
Indometacina	25 mg 4 id	200 mg
Tenoxicam	20 mg id	20 mg

### *Efeitos secundários*

Dada a variada e complexa função das prostaglandinas na regulação de processos fisiológicos no corpo humano, é previsível o aparecimento de efeitos adversos na sequência da inibição da sua formação. Os mais comuns à utilização dos AINES são os digestivos, mas não os únicos:

- Efeitos digestivos: epigastralgias, náuseas/vômitos, úlcera péptica, hemorragia digestiva.
- Efeitos renais: retenção de água e sal (edema), nefrite intersticial.
- Efeitos cardiovasculares: agravamento da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca congestiva.
- Efeitos hematológicos: leucopenia, anemia aplástica e agranulocitose.
- Efeitos neurológicos: Síndrome de Reye.
- Efeitos dermatológicos: eritema, prurido, vasculite, epidermólise, síndrome de Stevens-Johnson.
- Efeitos cardiorespiratórios: broncoespasmo, edema de Quincke (lábio e glote), choque anafilático (9).

Estes efeitos adversos são uma condicionante importante do tratamento e uma fonte de morbidade e custos adicionais para a saúde.

Dado o estado clínico precário e a utilização concomitante de vários fármacos, os doentes paliativos e, em especial os doentes oncológicos estão mais suscetíveis à toxicidade dos AINES, afetando vários sistemas de órgãos para além do digestivo.

Estes efeitos secundários devem ser rigorosamente monitorizados, especialmente quando utilizadas doses elevadas de AINES.

## **4.2. Analgésicos não opioides**

### Paracetamol

O acetaminofeno, mais conhecido como paracetamol, tem efeito analgésico e antipirético, estando o seu mecanismo de ação ainda pouco esclarecido. É um analgésico muito utilizado, quer por venda livre quer por prescrição médica. Provoca, no geral, poucos efeitos adversos, incluindo reduzida toxicidade gástrica. Apesar de ser considerado o analgésico mais seguro, pode desencadear toxicidade hepática (20). A dose recomendada é de 650-1000 mg 4-6 id e a dose máxima diária é de 6 g. Pode ser encontrado em monoterapia na forma de suspensão oral, comprimidos, cápsulas e supositórios ou associado a outros fármacos (opioides, relaxantes musculares...) (21).

### Metamizol

O metamizol é um analgésico não opioide, antipirético e espasmolítico utilizado tanto para episódios de dor aguda como para dor crónica ou tumoral. A dose de uma toma é determinada pela intensidade da dor, sendo que a dose máxima diária é de 4 g.

Em idosos ou doentes debilitados a dose poderá ter de ser reduzida devido a uma maior demora na eliminação dos metabolitos deste fármaco. O metamizol está também contraindicado em doentes com asma ou doenças do sistema hematopoiético. Caso ocorram sinais de agranulocitose ou pancitopenia, o tratamento com metamizol deve ser descontinuado. Este fármaco pode também provocar reações hipotensivas isoladas, pelo que deve ser evitado por doentes com tendência para a hipotensão. No caso de ser prescrito, deve haver uma monitorização cuidadosa dos parâmetros hemodinâmicos.

Pode haver interação farmacológica do metamizol com a clorpromazina, provocando hipotermia; metotrexato, aumentando a sua hemotoxicidade; ácido acetilsalicílico, reduzindo o seu efeito; bupropiom; anti-hipertensores e diuréticos (22).

## **4.3. Analgésicos opioides**

A estimulação dos recetores opiáceos é um dos mecanismos mais importantes da antinociceção. Os analgésicos que exercem a sua ação deste modo são designados como opiáceos (quando de origem natural – ópio) ou opioides (origem sintética ou semissintética), (Tabela 3). Ao longo do documento serão todos referenciados como ‘opioides’. Destes

destaca-se a morfina, um dos primeiros derivados do ópio, e, ainda, o analgésico de referência deste grupo (23).

Os opioides também podem ser classificados de acordo com a interação com o recetor como agonistas totais (AT) ou agonistas parciais (AP) (12).

Não se devem associar 'opióides fortes' com 'opióides fracos'. A dose destes fármacos deve ser sempre titulada. Os 'opióides fracos' aqui utilizados não são farmacologicamente mais fracos do que os outros opioides, estão apenas limitados a uma dose máxima devido ao aparecimento de efeitos adversos ou por estarem incluídos em formulações com não opioides que possuem uma dose teto (19).

**Tabela 3** - Analgésicos de ação central, de acordo com a sua origem; Adaptado de: GUIMARÃES, Serafim; Moura, Daniel; SILVA, Patrício Soares da; *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas: Manual de Farmacologia e Farmacoterapia 2006*.

Origem natural	Origem semissintética	Origem sintética
Morfina (AT)	Heroína*	Buprenorfina (AP)
Codeína (AT)	Oximorfona* (AT)	Fentanil (AT)
	Oxicodona (AT)	Metadona* (AT)
	Hidromorfona (AT)	Tramadol (AT)
		Petidina
		Alfentanilo
		Tapentadol
		Remifentanilo
		Sufentanilo

Nem todos os tipos de dores são sensíveis a este grupo de fármacos, nomeadamente algumas dores crónicas:

- Destrução ou compressão nervosa
- Nevralgia pós-herpética
- Distensão gástrica
- Tenesmo retal
- Dores cerebrais (talâmicas)

## Morfina

A morfina, o opioide mais habitualmente usado no tratamento da dor moderada a severa, tem um amplo espectro de ação dada a sua afinidade para vários recetores opiáceos. Atua tanto a nível do SNC como em muitos tecidos periféricos e sistema imunológico, impactando também nas várias funções por estes exercidas. Assim, a sua farmacodinamia distinta serve de padrão à de todos os analgésicos de ação central.

As ações centrais mais importantes da morfina são a analgesia, a sedação, a depressão respiratória e a dependência (9,23).

Uma dose efetiva de morfina varia consideravelmente desde os 5 mg até mais de 1000 mg por cada 4 horas. A maioria dos doentes tem a sua dor controlada com doses entre os 10-30 mg a cada 4 horas. Esta grande variação deve-se, sobretudo, a variações de biodisponibilidade de cada pessoa. Devem também estar disponíveis doses de resgate para episódios de dor lancinante. Dependendo da frequência destas ocorrências, a dose de morfina deverá ser ajustada.

Como apresentado na Tabela 4 existem várias formulações diferentes de morfina disponíveis e com diferentes velocidades de atuação e de duração de ação.

**Tabela 4** - Analgésicos de ação central, relação entre via de administração, ação analgésica máxima e duração de ação; Adaptado de: GUIMARÃES, Serafim; Moura, Daniel; SILVA, Patrício Soares da; *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas: Manual de Farmacologia e Farmacoterapia 2006*

Via de administração	Ação analgésica máxima	Duração de ação
Intramuscular	30-60 minutos	4 horas
Subcutânea		
Intravenosa	20 minutos	6-24 horas
Epidural		
Oral (comprimidos de libertação normal)	90-150 minutos	4-6 horas
Intra-articular		12-48 horas

### Codeína

A codeína tem um espectro de ação semelhante ao da morfina devido à sua grande semelhança a esta molécula e metabolização *in vivo* nela (9). No entanto, é cerca de 12 vezes menos potente, sendo considerado um analgésico fraco. É bem absorvida por via oral e tem uma semivida de cerca de 24h. Está disponível em formulações orais que normalmente contêm 30 a 60 mg de codeína e 500 mg de paracetamol (12,23). A sua dose diária máxima recomendada é de 240 mg, acima da qual os efeitos adversos aumentam de maneira não proporcional à analgesia (13).

Para além da sua utilização como analgésico para dor moderada (2º degrau da escada), este fármaco é largamente utilizado como antitússico.

### Fentanilo

O fentanilo é um opioide 100 vezes mais potente do que a morfina de curta duração de ação. Tem as mesmas ações farmacológicas que a morfina, no entanto, apresenta pouca ação depressora cardiovascular. Pode provocar reduções de pressão arterial acentuadas, bem como acentuada bradicardia. Ao invés da morfina, o fentanilo não provoca libertações de histamina, em altas doses ou injeções rápidas, mas pode provocar rigidez músculo-esquelética, podendo impedir a ventilação mecânica.

Quando são administradas repetidamente várias doses ou doses elevadas, por via intravenosa, há acumulação do fármaco, podendo levar ao aparecimento de efeitos adversos.

Os adesivos transdérmicos são especialmente utilizados como alternativa à via oral em doentes com dose de opioide previamente estabelecida e estão disponíveis com 25, 50, 75 e 100 µg/hora e devem ser trocados, geralmente, a cada 72 horas. Pode ser aplicado mais do que um adesivo de modo atingir a dose necessária à analgesia. Estudos recentes revelaram que o fentanilo administrado por meio de adesivos transdérmicos é tão eficaz como a morfina por via oral, com o benefício de não provocar náusea nem obstipação.

A administração transmucosa oral e nasal de fentanilo está disponível para tratamento da dor aguda e lancinante e nas doses de 100, 200, 400, 600, 1200 e 1800 µg. A escolha da dose inicial depende da exposição prévia do doente a opioides, mas, geralmente necessita de ajuste. O

efeito do fentanilo faz-se sentir após 5 minutos da correta administração e o efeito máximo é atingido ao fim de 15 min (9,12,24).

### Buprenorfina

A buprenorfina tem uma boa capacidade analgésica acompanhada de uma ligeira depressão respiratória que raramente atinge níveis críticos na clínica (9,23).

O efeito depressor central é idêntico ao da morfina, tem um tempo de latência associado de 30 minutos e duração de ação de cerca de 6 a 8 horas. O complexo buprenorfina-recetor é muito estável e de dissociação lenta, o que se reflete na raridade e benignidade da sua privação. Este fármaco tem um teto de 3-5 mg por dia pelo que não é uma completa alternativa à morfina (9,13,23).

Este fármaco é comumente administrado por via sublingual (0,2-0,3 mg), a fim de evitar a intensa biotransformação que decorre na primeira passagem pelo sistema gastrointestinal, ou por via parenteral (12,13,23).

Recentemente a administração de buprenorfina através de adesivos transdérmicos (35, 52,5 e 70 mg/hora) tem-se revelado eficaz e com a particularidade de permitir um aumento de dose sem apresentar dose de teto. Cada adesivo dura, em média, 72 horas (12).

### Tramadol

O tramadol é um pró-fármaco e caracteriza-se por apresentar um duplo mecanismo de ação no controlo da dor: atua como agonista opioide central e como inibidor da recaptção da norepinefrina e serotonina no sistema nervoso central (25). É eficaz no alívio de dores agudas, incluindo dor pós-operatória de leve a moderada intensidade, no entanto, pode provocar efeitos depressores centrais leves. Graças ao seu mecanismo de ação, este fármaco pode ter um papel importante na dor oncológica crónica, na medida em que apresenta eficácia elevada e ausência de náusea e obstipação e baixa capacidade de provocar dependência (13,23).

Este opioide tem uma semivida de 6 horas e encontra-se disponível em formulações orais de libertação imediata, formulações de libertação prolongada, em solução oral e injetável e em associação com o paracetamol e o dexetoprofeno (25,26).

## Tapentadol

O tapentadol diferencia-se dos restantes analgésicos opioides pelo seu duplo mecanismo de ação, em parte semelhante ao do tramadol: é agonista parcial dos recetores dos opioides e inibidor da recaptação da noradrenalina. É normalmente utilizado para o tratamento da dor crónica moderada a severa e da dor neuropática (9,27).

Em comparação com a morfina, este fármaco apresenta menos efeitos adversos, em especial no sistema gastrointestinal, e também um desenvolvimento de tolerância significativamente mais lento.

Este fármaco está disponível em comprimidos, comprimidos de libertação prolongada e solução oral. A dose máxima diária recomendada é de 600 mg (27).

## Oxicodona

A oxicodona é um analgésico opioide forte com largo espectro de utilização na dor severa somática, neuropática e visceral e dor oncológica moderada a severa. Apesar da oxicodona ser bastante eficaz no alívio da dor, a sua utilização é restringida pelos efeitos adversos, à semelhança dos restantes agonistas opioides (28). De modo a ultrapassar esta dificuldade, é comum a associação de naloxona, um antagonista dos opioides que vai diminuir o aparecimento destes efeitos adversos (29).

Formulações de libertação controlada podem ser vantajosas devido à sua absorção bifásica, provocando uma resposta inicial rápida e a segunda controlada (19).

### *Tolerância, dependência e síndrome de abstinência*

A tolerância ocorre quando o corpo se habitua a uma determinada dose de fármaco e, deste modo, uma dose maior é necessária para obter o mesmo efeito. A tolerância a opioides pode ser categorizada como inata ou adquirida. A primeira é predeterminada geneticamente e está presente desde a primeira administração, enquanto que a segunda resulta de interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas que resultam do uso repetido ao longo do tempo. A razão de apenas alguns doentes desenvolverem tolerância não é conhecida (30). Este efeito em nada tem a ver com a dependência do fármaco.

A dependência pode ser física ou psicológica: a primeira é acompanhado por um conjunto de sintomas denominado 'síndrome de abstinência' que se manifesta aquando da interrupção abrupta da administração; a segunda envolve fatores comportamentais e cognitivos, incluindo um elevado desejo de tomar o fármaco em questão e manter a sua toma persistentemente, independentemente da existência de consequências nefastas, estando o consumo prioritário a outras atividades do quotidiano. Como a dose necessária para o desenvolvimento da dependência e da síndrome de abstinência não está definida, considera-se que todos os doentes sofrem destes efeitos (12,14).

### *Efeitos secundários*

Todos os opioides estão associados aos seguintes efeitos adversos, no entanto, as sua incidência e severidade variam de opioide para opioide. Há também que ter em atenção que para alguns destes efeitos pode desenvolver-se resistência (por exemplo: náusea), para outros isto já não se verifica (por exemplo: obstipação).

Alguns dos efeitos adversos acima referidos (\*) são sintomas de neurotoxicidade induzida por opioides, uma síndrome que tem sido cada vez mais reconhecido como um problema relacionado com o tratamento prolongado com elevadas doses de opioides. Estes sintomas são mais frequentemente apresentados por doentes que sofram de desidratação, em estado muito grave e, especialmente, com a função renal afetada. Suspeita-se que estes sintomas resultem da reação do sistema antiopioide do sistema nervoso central a opioides exógenos, sistema esse também possivelmente responsável pelos sintomas de tolerância e síndrome de abstinência (17).

- Obstipação – 95% dos doentes (morfina); 50% dos doentes (fentanilo e oxicodona) – prescrever laxantes como profilaxia.
- Náuseas/vómitos – 30-50% dos doentes – duração habitual de 10 dias até se desenvolver tolerância – prescrever antiemético, pelo menos durante 5 dias.
- Tonturas – 20% dos doentes – duração habitual de 3 a 5 dias até se desenvolver tolerância.
- Confusão\* – 2% dos doentes – reduzir dose, mudar para opioide diferente ou considerar adição de haloperidol.
- Alucinações/pesadelos\* – 1% dos doentes – prescrever haloperidol ou mudar para opioide diferente.

- Hiperalgesia – habitualmente ao toque, resultado de dose demasiado alta, poderá melhorar com redução da dose.
- *Hyperkatifeia*\* – hipersensibilidade emocional induzida por utilização de opioides a longo-termo.
- Depressão respiratória – naloxona utilizada como antídoto (11,19).

A naloxona é um fármaco antagonista dos opioides utilizado para reverter ou evitar alguns dos efeitos adversos dos fármacos agonistas dos opioides. É habitualmente administrada por via intravenosa de modo a reverter a depressão respiratória provocada por sobredosagem de opioides ou por via oral, em combinação com um analgésico opioide para reduzir os efeitos gastrointestinais por antagonismo competitivo pelo recetor opioide (29).

#### *Rotação de opioides*

A janela terapêutica e o equilíbrio entre o efeito terapêutico e os efeitos adversos variam de fármaco para fármaco, daí que esse equilíbrio possa ser mais facilmente encontrado com outro fármaco que não a morfina. Isso significa que um doente que tenha experienciado determinados efeitos adversos com um opioide possa beneficiar do uso de outro. A morfina foi, durante muito tempo, o analgésico opioide de primeira escolha para o controlo da dor severa, no entanto é agora reconhecido que a resposta individual a diferentes opioides é altamente variável. A rotação entre opioides agonistas no caso de aparecimento de efeitos adversos sem que se atinja a analgesia desejada pode reduzir o número de doentes que não respondem a opioides ou que experienciam efeitos adversos severos. A otimização da analgesia por opioides requer a disponibilidade de, pelo menos, 3 moléculas usadas para o tratamento da dor severa (14,17).

Para que o processo de rotação seja o mais isento de risco possível é necessário que haja uma compreensão profunda das doses equianalgésicas dos diferentes opioides, como se apresenta na Tabela 5 A dose deve ser individualmente ajustada e reduzida cerca de 25-50%. Outros fatores a considerar são a severidade da dor, idade, problemas metabólicos, tratamentos concomitantes. São necessárias cerca de 4 a 5 semividas do novo fármaco para se atingir o estado de equilíbrio farmacológico após a administração da 1ª dose ou mudança de fármaco. Deste modo, opioides com semivida curta facilitam o ajuste da dose e são preferidos quando há necessidade de um ajuste de dose rápido, especialmente em casos de dor muito severa (12,31).

**Tabela 5 - Doses equianalgésicas de diferentes opioides, Adaptado de: MANUEL, João - Recomendações Para O Tratamento Farmacológico Da Dor, 2010.**

	Princípio ativo	Via	Doses equianalgésicas diárias							
Opioides fracos	Codeína, mg	Oral	120	240						
	Tramadol, mg	Oral	75	150	300	400				
Opioides fortes	Buprenorfina, µg/h	Transdérmica				35	52,5	70	105	
	Morfina, mg	Oral	15	30	60	80	120	180	240	360
	Fentanil, µg/h	Transdérmica		12,5	25		50	75	100	

#### *Overdose de fármacos opioides*

A overdose de fármacos opioides pode ocorrer por erro no cálculo da dose inicial, aquando da rotação de opioides, da utilização de formulações de libertação prolongada em vez de imediata. Estes erros podem facilmente ser evitados através da educação dos profissionais de saúde.

Quando ocorre overdose, o primeiro sintoma costuma ser a depressão respiratória, pupilas contraídas, seguido por coma. O antídoto específico é a naloxona, no entanto a sua utilização deve ser cuidadosa de modo a não provocar precipitação do opioide e síndrome de abstinência. Casos não graves podem ser geridos com ventilação assistida (14,29).

#### **4.4. Adjuvantes**

Os fármacos adjuvantes no tratamento da dor são fármacos cuja principal utilização não é a analgésica. Em cuidados paliativos utilizam-se para potenciar o efeito dos analgésicos opioides, permitindo a diminuição da dose dos mesmo em quadros de dor complexos. O seu uso é quase obrigatório na dor neuropática ou em metástases ósseas. Em cuidados paliativos também se utilizam para tratar outras comorbilidades que poderão influenciar a perceção da dor, como é o caso da depressão e da ansiedade (10).

#### 4.4.1. Corticoides

Este grupo de fármacos é especialmente útil no tratamento da dor provocada por compressão nervosa, compressão de medula espinhal ou hipertensão intracraniana, metástases ósseas, síndrome da veia cava superior, entre muitas outras patologias. No entanto a sua utilização deve ser ponderada e limitada ao mínimo e bem monitorizada e descontinuada assim que possível (12,31).

Os corticoides mais utilizados são a dexametasona e a metilprednisolona. Quando administrados por bolus tem capacidade analgésica muito efetiva (12).

O deflazacorte é o corticoide com melhor tolerabilidade e menos efeitos adversos o que o torna seguro para utilização quer em pediatria que em doentes idosos ou em situações clínicas mais complicadas (32). A dose inicial destes fármacos costuma ser alta e depois vai-se reduzindo até a dose mínima eficaz. Na Tabela 6 podem-se analisar as doses equianalgésicas dos corticosteroides, bem como alguns efeitos adversos, interações e contraindicações a ter em conta (31).

**Tabela 6** - Corticocoides – Adaptado de: CARACENI, Augusto et al. - *Cancer pain management and palliative care*. 2012. MANUEL, João - *Recomendações Para O Tratamento Farmacológico Da Dor*, 2010; e PARENTE, Luca - *Deflazacort: Therapeutic index, relative potency and equivalent doses versus other corticosteroids*. 2017.

Princípio ativo	Dose equianalgésica	Contraindicações	Interações	Efeitos adversos
Dexametasona	0,75 mg	Hipertensão, falência cardíaca, úlcera péptica, diabetes, infeções, tromboembolismo	AINEs, aspirina, inibidores da protease	Hiperglicemia, aumento de apetite, aumento de peso, edema, dispepsia, insónia, agitação
Metilprednisolona	4 mg			
Prednisolona	5 mg			
Deflazacorte	7,5 mg			

#### 4.4.2. Antidepressivos

Os antidepressivos tricíclicos são os adjuvantes de 1ª linha e o seu efeito analgésico tem-se verificado especialmente em casos de dor neuropática disestésica (12,31). Este efeito é independente do efeito antidepressivo e verifica-se mais cedo. O mecanismo analgésico destes fármacos não é totalmente conhecido, mas poderá estar relacionado com a inibição pré-

sináptica da recaptção da serotonina e norepinefrina nos mecanismos inibitórios da dor, assim como nos mecanismos periféricos que envolvam os recetores  $\beta$ 2-adrenérgicos e o sistema opioide (20).

A utilização da amitriptilina é a mais bem documentada e é frequentemente preferida devido ao seu efeito hipnótico (12).

A desipramina e a nortriptilina provocam menor efeito sedativo e menos efeitos anticolinérgicos, o que pode traduzir-se em menos quedas, deste modo poderão ser preferidas em certos doentes (20). A venlafaxina e a duloxetina demonstraram também efeito analgésico na dor neuropática (12).

Previamente à utilização de antidepressivos tricíclicos é necessário atentar a possíveis interações farmacocinéticas que estes possam causar com a medicação já utilizada pelo doente. Na Tabela 7 encontram-se mais características destes fármacos a ter em conta para o tratamento da dor (12).

**Tabela 7** - Antidepressivos Tricíclicos – Adaptado de: CARACENI, Augusto et al. - *Cancer pain management and palliative care*. 2012.e MANUEL, João - *Recomendações Para O Tratamento Farmacológico Da Dor*, 2010.

Antidepressivos	Dose	Contraindicações	Interações
<b>Antidepressivos tricíclicos:</b> Amitriptilina Imipramina Nortriptilina	50-150 mg/dia 1-2 id	Doenças cardiovasculares, glaucoma de angulo fechado	Anticolinérgicos, antiarrítmicos, clonidina, lítio, inibidores da recaptção de serotonina-noradrenalinas, inibidores da monoamina-oxidase, opioides (aumentam biodisponibilidade)
<b>Inibidores da recaptção de serotonina-noradrenalina (IRSN):</b>  Duloxetina	60–120 mg/dia	Hipertensão	Inibidores da monoamina-oxidase, antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptção de serotonina-noradrenalina
Venlafaxina	150–25 mg/dia	Hipertensão, epilepsia e bloqueios auriculo-ventriculares	

#### 4.4.3. Anticonvulsivantes

Os fármacos anticonvulsivantes foram desenhados para modificar os processos de transmissão neuronal, no sentido de favorecer a inibição sobre a excitação, por forma a prevenir ou parar crises epiléticas. Dada esta característica, estes fármacos são também úteis como adjuvantes do controlo da dor lancinante (20,23).

Estes fármacos devem ser titulados até se obter o efeito ou a dose máxima tolerada (31).

As propriedades analgésicas da carbamazepina e da fenitoína estão bem descritas no tratamento de várias situações de dor neuropática. A carbamazepina é normalmente o anticonvulsivante preferido devido à vasta experiência clínica já existente, no entanto, a sua utilização é limitada em certos doentes devido à sua toxicidade para a medula óssea (10,12,20).

O valproato de sódio e o clonazepam não se encontram tão bem estudados, no entanto a sua utilização no tratamento da dor neuropática tem sido útil na prática clínica.

A gabapentina demonstrou grande eficácia na dor oncológica e a pregabalina na dor neuropática diabética e pós-herpética. Ambas são bem toleradas quando utilizadas em associação com analgésicos opioides (10,12,20).

Em consonância com o que está descrito na Tabela 8 é necessária alguma precaução aquando da combinação de fármacos com propriedades sedativas, em particular com doses elevadas de opioides em doentes frágeis (12).

**Tabela 8** - Anticonvulsivantes - Adaptado de CARACENI, Augusto et al. - *Cancer pain management and palliative care*. 2012. e MANUEL, João - *Recomendações Para O Tratamento Farmacológico Da Dor*, 2010.

Princípio ativo	Dose	Precauções	Interações
Carbamazepina	400-600 mg/dia	Aumento gradual da dose para melhorar tolerância (titulação)	Benzodiazepinas (aumento do efeito sedativo)
Valproato de sódio	200-1000 mg/dia		Opioides (aumento do efeito sedativo induzido pelos opioides)
Clonazepam	2-4 mg 2 id		Outros anticonvulsivantes que possam alterar CYP450
Gabapentina	600-3600 mg/dia		
Pregabalina	75-300 mg 2 id		

#### 4.4.4. Relaxantes musculares

Este grupo de fármacos tem-se demonstrado útil na dor lancinante e relacionada com espasmos musculares (31). O baclofeno é ainda efetivo no alívio da dor neuropática, nomeadamente na nevralgia do trigêmeo. Na Tabela 9 encontram-se descritos outros relaxantes musculares também utilizados (12).

**Tabela 9** - Relaxantes Musculares - Adaptado de CARACENI, Augusto et al. - Cancer pain management and palliative care. 2012.; MANUEL, João - Recomendações Para O Tratamento Farmacológico Da Dor, 2010; e SANOFI - Resumo das Características do Medicamento - Relmus. 2017.

Princípio ativo	Dose	Contraindicações	Interações	Efeitos adversos
Baclofeno (33)	5 -10 mg 3 id Dose máxima: 100 mg/dia	Historia de epilepsia	Antidepressivos tricíclicos, iMAO	Tonturas, náuseas, cefaleias, confusão, xerostomia
Tizanidina (34)	Iniciar com 2 mg à noite. Aumentar 2 mg a cada 3 dias. Dose máxima: 36 mg/dia (3 id ou 2 id se LP)	Insuficiência renal ou hepática	Inibidores da CYP1A2, ciprofloxacina	
Ciclobenzaprina (35)	Iniciar com 10 mg 3 id Dose máxima: 60 mg/dia	Insuficiência cardíaca	Varfarina	
Diazepam	Iniciar com 5 mg ao deitar Dose máxima 30 mg/dia (3 id)	Tolerância, dependência, insuficiência hepática	Barbitúricos (potenciação da ação), cimetidina	Cansaço, sensação de indiferença, confusão, perda de memória
Tiocolquicósido	8 mg 2 id Dose máxima 16 mg/dia	Epilepsia		Sonolência, diarreia, náuseas e vômitos

#### 4.4.5. Anestésicos gerais

A cetamina é um anestésico geral que bloqueia, especificamente, a atividade dos recetores NMDA e tem propriedades analgésicas que podem ser utilizadas em casos de dor difíceis de tratar ou que não respondem ao tratamento com opioides (10).

A cetamina pode ser administrada por via intravenosa ou subcutânea, no entanto isto requer o internamento do doente numa unidade especializada. A administração de 25-50 mg deste fármaco por bolus intravenoso revelou um aumento da analgesia em doentes cuja resposta ao tratamento com opioides era apenas parcialmente efetivo. Os efeitos adversos possíveis incluem alucinações, delírio e hipertensão. Estes efeitos podem ser mais frequentes em doentes paliativos pelo que o seu uso deve ser limitado a casos especiais (10,36).

#### **4.4.6. Anestésicos locais**

A grande vantagem dos tratamentos tópicos é a ausência de efeitos adversos sistémicos (20).

A lidocaína tópica é normalmente utilizada em casos de doentes refratários a outros fármacos. (10) A sua administração por infusão intravenosa e subcutânea tem-se revelado útil para dor neuropática (12), mas a mais comum é através de adesivos transdérmicos que podem ser administrados consecutivamente até um máximo de 12 horas por dia. Têm poucos efeitos adversos, mas podem causar irritação no local de administração (20).

Recentemente foi documentada a eficácia da tocinida e da mexiletina por via oral no tratamento da dor neuropática devida a lesão dos nervos periféricos. A mexiletina tem sido especificamente recomendada em casos de dor que não responde aos antidepressivos tricíclicos. Está contraindicada em doentes com bloqueio arterioventricular de grau 2 ou 3 e os efeitos adversos mais comuns são a náusea e a azia, pelo que a sua administração deve ocorrer após a refeição. A sua dose deve ser titulada e a dose máxima diária é de 10 mg/kg (12).

A capsaína tópica, quando administrada em concentração de 0,075% 4 id, é moderadamente eficaz no controlo da dor neuropática, provocando dessensibilização e redução temporária do número de neurónios nociceptivas na pele; no entanto pode apresentar problemas de tolerância local (20). Pode ser utilizada associada a outros tratamentos em casos de doentes refratários à medicação habitual (10).

A toxina botulínica tipo A pode ser administrada por via subcutânea na região dorida, especialmente em casos de dor neuropática periférica (20).

#### **4.4.7. Bifosfonatos**

Os bifosfonatos têm sido utilizados no tratamento a longo prazo de doentes com dor associada à presença de metástases ósseas. Em alguns estudos o pamidronato e o clodronato reduziram a incidência de complicações ósseas e melhoraram o controlo da dor em cerca de 30-60% dos doentes (12). Vários bifosfonatos, como o clodronato, o pamidronato e o alendronato foram estudados no tratamento de doentes com metástases ósseas provocadas por tumor da próstata.

Alguns estudos indicam que a utilização precoce do pamidronato no mieloma múltiplo reduz as complicações associadas a metástases ósseas, sendo uma delas a dor.

O zoledronato, um bifosfonato de terceira geração e o mais potente devido à sua grande biodisponibilidade no tecido ósseo, é atualmente o bifosfonato principalmente recomendado para o tratamento das metástases ósseas de vários tumores sólidos (37).

O tratamento da dor com estes fármacos é feito, numa fase inicial, por administração intravenosa e, posteriormente, após alívio da dor, a manutenção é feita por administração oral (12).

#### **4.4.8. Cannabis e canabinoides**

Nos últimos anos tem sido extensivamente debatida a utilização medicinal de *cannabis*. Os canabinoides de potencial interesse medicinal presentes na planta são o delta-9-THC, o mais abundante e principal psicoativo, o delta-8-THC, o canabinol e o canabidiol (38,39).

Apesar da existência de outras formulações, a forma de administração preferida para a *cannabis* continua a ser através da forma tradicional, especialmente devido à rápida absorção (38). Quando inalado na forma de cigarro, 20-45% do THC é absorvido, a concentração máxima no cérebro dá-se ao fim de 15 minutos, e os efeitos psíquicos e somáticos duram cerca de 2 a 4 horas, diminuindo gradualmente a partir daí (39).

As formulações orais têm uma janela terapêutica muito reduzida dada a lenta absorção gastrointestinal e o efeito de primeira passagem (38).

Em Portugal, em junho de 2019, o spray transmucoso Sativex<sup>®</sup> (27 mg/ml delta-9-tetrahydrocannabinol + 25 mg/ml canabidiol) obteve aprovação para participação para o

tratamento de alguns casos de espasticidade moderada a grave devida a esclerose múltipla, por indícios de valor terapêutico quando em associação com dois medicamentos anti-espásticos (40).

Fumar canábis tem efeitos estimulantes e sedativos, diminuindo a pressão arterial e aumentando o apetite. Alguns estudos têm demonstrado também o seu valor em diversas doenças, nomeadamente asma, glaucoma, dor espasmódica moderada a intensa, esclerose múltipla, doença dos neurónios motores, e SIDA. Tendo isto em conta, facilmente se denota a sua aplicabilidade aos Cuidados Paliativos (38).

Apesar de não existirem estudos que demonstrem claramente as propriedades analgésicas dos canabinoides (41,42), vários demonstraram a redução moderada da intensidade da dor, havendo um efeito analgésico comparável ao de um opioide fraco, especialmente em sinergia com os analgésicos opioides, aumentando a duração da analgesia, diminuição dos efeitos adversos, da morbidade (39), da tolerância e da dependência. Ao contrário dos opioides, os canabinoides não possuem dose letal definida, têm uma toxicidade reduzida e menos efeitos adversos descritos (38). Interações medicamentosas significativas são raras e os canabinoides podem ser usados em associação a praticamente qualquer fármaco (39).

Os efeitos adversos da *cannabis* usada para fins medicinais são frequentes, mas suaves e não causam necessidade de tratamento. Estes podem incluir desorientação, tonturas, euforia, confusão, xerostomia, sonolência, cansaço, fraqueza, alucinações, paranoia e ansiedade (39), especialmente em utilizadores sem experiência previa.

A grande maioria destes efeitos são provocados pelo THC, assim, novas formulações com menor teor de THC e maior dos canabinoides não psicoativos como canabinol e canabidiol revelam-se promissoras na resolução deste problema, no entanto o doseamento dos diferentes canabinoides é um desafio (43).

Os benefícios parecem ter mais peso do que o risco, sobretudo no tratamento de doentes paliativos em fase inicial e com sintomas mais moderados e em doentes com dor refratária (39).

No entanto, este tratamento deve ser sempre prescrito conscientemente, discutido com o doente e regularmente analisado e revisto (44).

## 5. O PAPEL DO FARMACÊUTICO

O farmacêutico tem o conhecimento necessário para exercer um papel preponderante no controlo eficaz da sintomatologia complexa que caracteriza o doente paliativo, através da promoção do uso racional do medicamento (45).

O papel do farmacêutico como elemento indispensável da equipa de prestação de cuidados paliativos tem vindo a ser cada vez mais reconhecido, no entanto, as suas funções variam bastante (46) e o seu impacto ainda se encontra pouco descrito na literatura ou em estudos (47).

A intervenção do farmacêutico passa por atividades como a revisão do regime terapêutico, o ajuste de dose e a conversão de doses entre fármacos semelhantes (ex: opioides), a educação do doente e dos cuidadores, o estabelecimento de objetivos da terapêutica farmacológica e o acompanhamento desta (47,48).

No que concerne à revisão do regime terapêutico, cabe ao farmacêutico avaliar a história clínica e sintomas do doente e a utilidade clínica da medicação prescrita, prevendo os possíveis benefícios ou reações adversas que poderão surgir, podendo aconselhar a prescrição preventiva de outros fármacos ou a desprescrição de fármacos utilizados para tratar comorbilidades crónicas (45). É também responsabilidade do farmacêutico inferir quanto à necessidade de ajuste de dose de algum medicamento ou, em caso de elevada carga de efeitos adversos, proceder à troca de fármaco por outro semelhante e calcular a dose equivalente. Neste âmbito é necessário também conciliar os tratamentos não farmacológicos e dar especial atenção à toma ou necessidade de suplementação ou medicamentos não prescritos (46).

O tratamento do doente deve ser também acompanhado periodicamente de modo a averiguar a existência de interações entre medicamentos ou entre estes e a comida, identificar efeitos adversos, certificar que o tratamento está a ser convenientemente executado, eficaz e que não estão a ocorrer dificuldades de administração (46).

No contexto do controlo da dor, o farmacêutico assume um papel preponderante na titulação de fármacos que a isso o exigem, como é o caso dos opioides, dos corticoides, dos anticonvulsivantes e dos anestésicos locais; no cálculo de doses equianalgésicas aquando da rotação de opioides, um passo crítico que pode levar a sobredosagem; identificação de efeitos adversos e prescrição preventiva de fármacos como laxantes; identificação de interações

farmacológicas que possam estar a condicionar o controlo da sintomatologia e a retirar conforto ao doente.

No que atenta à educação dos doente e cuidadores, o farmacêutico é responsável por comunicar com o doente e, em conjunto com a restante equipa, determinar, tendo em conta os seus desejos e valores, os objetivos da terapêutica. Obtendo deste modo um tratamento verdadeiramente centrado no doente (45). É também importante informar o doente e os cuidadores acerca do uso racional do medicamento, objetivos terapêuticos, desmistificação, e correta eliminação de resíduos da medicação não utilizada, quer por alteração da terapêutica, quer por expiração do prazo de validade (46).

Numa análise da relação benefício-custo relativa à contratação de um farmacêutico especializado em cuidados paliativos para integrar a equipa de cuidados paliativos a tempo inteiro conclui-se que o investimento era vantajoso, na medida em que haveria melhores resultados de tratamento dos doentes e também uma melhor gestão económica da medicação e redução de gastos relacionados com internamentos e hospitalizações (48).

## **6. TERAPÊUTICAS NÃO FARMACOLÓGICAS**

Como foi referido anteriormente, a terapêutica farmacológica da dor não é efetiva para 100% dos doentes, quer seja devido à complexidade e número de comorbilidades, refratariedade à terapêutica, não adesão à terapêutica, efeitos secundários, interações medicamentosas, etc. Deste modo, é necessário desenvolver alternativas para controlo da dor e melhoria do conforto e qualidade de vida dos doentes. As técnicas que serão abordadas são especialmente úteis no controlo da dor crónica. Deste modo surgem várias alternativas que se podem classificar em ações interventivas e ações não interventivas.

### **6.1. Ações interventivas**

Estima-se que cerca de 10% dos doentes podem beneficiar de tratamentos interventivos – analgesia espinal, vertebroplastias, bloqueio de nervos e plexos e intervenções neurocirúrgicas – como parte do tratamento multifatorial para o controlo da dor.

Estes procedimentos são normalmente recomendados quando um doente não tem a sua dor controlada através de métodos farmacológicos ou sofre de efeitos adversos variados e/ou graves.

Estudos revelaram que procedimentos como bloqueio neurolítico do plexo celíaco e hipogástrico, bloqueio de nervos periféricos especialmente em oncologia, infusão de anestésicos e cordotomia são eficazes no alívio de dores intensas a muito intensas e refratárias aos fármacos.

Estas terapias não devem ser consideradas apenas em casos de última opção dada a sua elevada eficácia, levando a que haja uma diminuição na utilização de fármacos e, conseqüentemente, de efeitos adversos e interações. No entanto, há que ter em atenção as possíveis conseqüências que advêm da lesão nervosa (8,20).

## **6.2. Ações não interventivas**

### **6.2.1. Estimulação elétrica transcutânea**

A estimulação elétrica transcutânea é um procedimento de estimulação destinado a ativar os sistemas endógenos de inibição da dor ao nível da medula espinal e supraespinhal. Os elétrodos são aplicados sobre a pele na região onde a dor está localizada, ou sobre pontos de estimulação ou de acupunctura, e ajustados para uma frequência especial dependendo, em geral, da natureza da dor. Esta técnica tem-se demonstrado eficaz, não só no alívio a curto espaço de tempo, mas também com efeitos duradouros a médio prazo (49).

### **6.2.2. Acupunctura**

A acupunctura é um método de tratamento originário da medicina chinesa que tem demonstrado ser muito eficaz no tratamento da dor, com a mais valia de não provocar efeitos adversos à sua utilização. São inseridas agulhas finas nas áreas de tratamento com acumulação de células sensoriais (pontos de acupunctura), libertando endorfinas que inibem a transmissão do impulso doloroso. Poderá, ainda, ser aplicada uma corrente elétrica nas agulhas. A eletroacupunctura demonstra benefícios maiores no controlo da dor, bem-estar e conforto, rigidez e fadiga, tendo efeitos a curto e médio prazo, estes últimos mais prolongados que a estimulação elétrica transcutânea (20,49).

### **6.2.3. Exercício físico**

A prática regular de exercício físico tem vindo a demonstrar melhorias significativas na dor crónica, funcionalidade física, vitalidade, capacidade cognitiva e qualidade de vida, podendo mesmo modificar a progressão de algumas patologias e sintomas.

Para além de influenciar positivamente a força, proteção articular, movimentação e capacidade aeróbica, a prática de exercício regular demonstrou-se como eficaz na diminuição do medo relacionado com a atividade física e atividades do dia-a-dia, e na redução da incapacidade relacionada com a dor. No entanto esta melhoria é de curto prazo, na medida em que só se verifica com a continuidade da atividade, o que é um desafio dada a fraca adesão prolongada dos doentes (50).

Deste modo, os doentes devem ser incentivados a manter as atividades diárias habituais e a sua autossuficiência a par da prática de exercício com o devido acompanhamento (20).

### **6.2.4. Fisioterapia**

#### *Massagem + Aromoterapia*

Ainda que haja evidência científica limitada da sua base terapêutica, as massagem e aromaterapia ajudam na redução da dor e da ansiedade através da libertação de neurotransmissores endógenos como endorfinas e serotonina e da promoção do relaxamento muscular (10,20).

#### *Crioterapia/Termoterapia*

A aplicação de frio ou de calor está associada a redução da dor, no entanto a preferência entre elas depende da perceção do doente, não havendo evidência científica clara.

O calor pode ser aplicado, quer superficialmente por bolsas de calor, quer por micro-ondas. Esta última técnica promove a ativação de proteínas de choque térmico com efeito protetor da cartilagem, impedindo a sua metabolização.

Estas técnicas demonstraram uma melhoria do controlo da dor quando aplicadas em associação com analgésicos em relação à administração do analgésico em monoterapia (20).

### **6.2.5. Psicoterapia**

O facto de a administração de placebo provocar uma redução significativa da dor comprova que a componente psíquica exerce um efeito considerável sobre a perceção da dor. Deste modo, é pertinente direcionar intervenções e cuidados neste sentido. Os cuidados psicológicos de doentes com dor estão especialmente indicados na dor crónica, incluindo, por exemplo, treino de relaxamento, hipnose, terapêutica comportamental e psicoterapia (10).

Um estudo demonstrou que a audição de música, 20 minutos por dia, durante 2 semanas, ajuda a reduzir efetivamente o nível da dor, comparado com o grupo controlo que esteve apenas exposto a silêncio no mesmo espaço de tempo (51).

Outras terapias como a terapia cognitiva comportamental, hipnose, prática de *mindfulness*, e gestão de stress. A terapia cognitiva envolve técnicas de modificação de atividade física, redução de stress, melhoria no envolvimento social e funcional. Estas técnicas incluem exposição a atividades temidas, atividades de distração da dor e treino de relaxamento (20).

### **6.2.6. Educação do doente e dos cuidadores/família**

Uma das principais barreiras ao tratamento eficaz da dor é a falta de conhecimento e crenças do doente e cuidadores/família, nomeadamente relacionadas com a medicação (reação aos opioides, dependência...). Deste modo, é de extrema importância que o doente seja bem informado e incluído nas principais decisões relacionadas com o seu tratamento.

A educação do utente e dos cuidadores/familiares deve ser o primeiro passo no controlo da dor, antes mesmo de qualquer intervenção farmacológica ou não, promovendo a autogestão eficiente da dor, gestão de expectativas e autossuficiência nas tarefas diárias. Esta educação consiste numa explicação da(s) patologia(s) de forma alargada, incluindo diagnóstico, curso da doença, prognóstico, opções e objetivos de tratamento, alívio e prevenção da dor, etc. (20). Vários estudos demonstraram que a educação do doente, apesar de não se traduzir inequivocamente em diminuição da dor, é um fator decisivo no papel ativo e consciente do doente/cuidador no progresso da doença e do tratamento, farmacológico ou não, que acaba por se traduzir num melhor controlo da sintomatologia e qualidade de vida (52).

#### **IV. CONCLUSÃO**

O doente paliativo é um doente com necessidades específicas, sendo a primordial a manutenção da qualidade de vida. Um fator preponderante neste facto é a presença ou ausência de dor, pelo que faz sentido efetuar uma reunião das diferentes abordagens a este sintoma. Tendo em conta que a principal abordagem terapêutica da dor é a farmacológica, e o doente em questão sofre de várias comorbilidades e sintomatologia complexa, faz sentido que o farmacêutico intervenha ao longo de todo o tratamento. Esta intervenção não se traduz apenas em otimização da terapêutica e gestão de sintomas, mas também em promoção da literacia em saúde do doente e cuidadores e otimização de custos e recursos.

## V. BIBLIOGRAFIA

1. ESTEVES, M.; SILVA, A.; COELHO, P. - Diário da República, 1.ª série - N.º 172 - 5 de setembro de 2012. Diário da República. Lei de Bases dos Cuidados Paliativos (2012).
2. MARQUES, António Lourenço et al. - O desenvolvimento dos cuidados paliativos em Portugal. Patient Care. 2009.
3. Associação Portuguesa de Cuidados Paliativos - Frequently Asked Questions [acedido a 12 de junho de 2019] Disponível na em: <https://www.apcp.com.pt/faq.html>
4. PORTUGAL, Direção Geral da Saúde - Programa Nacional de Cuidados Paliativos. 2004.
5. Concelho Nacional de Cuidados Paliativos - Plano Estratégico Para O Desenvolvimento Dos Cuidados Paliativos Biénio 2017-2018. 2017.
6. ISENBERG, Sarina R. et al. - Impact of a New Palliative Care Program on Health System Finances: An Analysis of the Palliative Care Program Inpatient Unit and Consultations at Johns Hopkins Medical Institutions. *Journal of Oncology Practice*. ISSN 1554-7477. 13:5 (2017) e421–e430. doi: 10.1200/jop.2016.014860.
7. MARIANO, Ana Sílvia Gama; TEIXEIRA, Rui - Unidade De Cuidados Paliativos: A Intervenção Do Farmacêutico Integrado Numa Equipa Multidisciplinar. *Boletim Do Centro De Informação Do Medicamento*. 2019.
8. TELLES, Carlos; RANGEL, Odilea - Tratamento da Dor Oncológica em Cuidados Paliativos. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2012.
9. BRUNTON, Laurence; CHABNER, Bruce; KNOLLMAN, Bjorn - Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Twelfth Edition, McGraw-Hill Medical (2011) ISBN: 978-0-07-162442-8,
10. ESPAÑA, Ministerio D. E. Sanidad Y Consumo. - Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. (2012) ISBN 9788445727331.
11. MACLEOD, Rod - *The Palliative Care Handbook*. 8<sup>th</sup> Edition, Crucial Colour (2016) 1–14. ISBN 978-0-473-36095-5
12. CARACENI, Augusto et al. - Cancer pain management and palliative care. *Handbook of Clinical Neurology*. (104:201) (2012) 391–415.
13. WHO, World Health Organization - Cancer Pain Relief. 1996.

14. WHO, World Health Organization - *WHO Guidelines On The Pharmacological Treatment Of Persisting Pain In Children With Medical Illnesses*. 2012.
15. PORTUGAL, Direção Geral da Saúde - Brochura - *Dor como 5º Sinal Vital Registo sistemático da intensidade da Dor*. (2011) 5–6.
16. PORTUGAL, Direção Geral da Saúde - Circular Normativa - *A Dor como 5º sinal vital. Registo sistemático da intensidade da Dor*. 2003. 1–4.
17. BREIVIK, Harald - Opioids in chronic non-cancer pain, indications and controversies. *European Journal of Pain*. ISSN 1090-3801. 9:2 SPEC. ISS. (2005) 127–130.
18. CARVALHO, Ricardo Tavares de; PARSONS, Henrique - *Manual de Cuidados Paliativos ANCP*. [S.l.]: Academia Nacional de Cuidados Paliativos (2012).
19. OLT, George J. - Managing pain and psychological issues in palliative care. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. ISSN 15216934. 15:2 (2001) 235–251.
20. FINNERUP, Nanna B. - Nonnarcotic Methods of Pain Management. *New England Journal of Medicine*. ISSN 0028-4793. 380:25 (2019) 2440–2448.
21. Infomed - Pesquisa do principio ativo Paracetamol [acedido a 5 de Julho de 2019] disponível em <http://app7.infarmed.pt/infomed/lista.php>
22. SANOFI - Resumo das Características do Medicamento - Relmus. 2017.
23. GUIMARÃES, Serafim; MOURA, Daniel; SILVA, Patrício Soares da - *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas: Manual de Farmacologia e Farmacoterapia*. 5ª Edição (2006) ISBN 972-0-06029-8.
24. KIRIN, Kyowa - *Guia do Profissional de Saúde PecFent®* (solução para pulverização nasal de fentanilo). 1:março (2018).
25. BRAVO, Lidia; MICO, Juan Antonio; BERROCOSO, Esther - Discovery and development of tramadol for the treatment of pain. *Expert Opinion on Drug Discovery*. ISSN 1746045X. 12:12 (2017) 1281–1291.
26. Infomed - Pesquisa do principio ativo Tramadol [acedido a 7 de Julho de 2019] disponível em <http://app7.infarmed.pt/infomed/lista.php>
27. ZAJĄCZKOWSKA, Renata et al. - Tapentadol – A representative of a new class of MOR-NRI analgesics. *Pharmacological Reports*. ISSN 17341140. 70:4 (2018) 812–820.

28. BENNETT, MI et al. - Oxycodone for cancer-related pain (Review). *The cochrane collaboration*. 2 (2015) 1–116.
29. BURNES, Celeste B.; KEATING, Gillian M. - Oxycodone/naloxone prolonged-release: A review of its use in the management of chronic pain while counteracting opioid-induced constipation. *Drugs*. ISSN 11791950. 74:3 (2014) 353–375.
30. HARNED, Michael; SLOAN, Paul - Safety concerns with long-term opioid use. *Expert Opinion on Drug Safety*. ISSN 1744764X. 15:7 (2016) 955–962.
31. MANUEL, João - Recomendações para o tratamento farmacológico da Dor. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*. (2010) 457–464.
32. PARENTE, Luca - Deflazacort: Therapeutic index, relative potency and equivalent doses versus other corticosteroids. *BMC Pharmacology and Toxicology*. ISSN 20506511. 18:1 (2017) 1–8.
33. GHANAVATIAN, Shirin; DERIAN, Armen. - Baclofen. In: StatPearls (2019) [consultado a 5 de julho 2019] Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526037/>
34. GHANAVATIAN, Shirin; DERIAN, Armen. - Tizanidine. In: StatPearls (2019) [consultado a 5 de julho 2019] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519505/>
35. KHAN, Imran; KAHWAJI, Chadi - Cyclobenzaprine. In: StatPearls (2019) [consultado a 5 de julho 2019] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513362/>
36. GOLDMAN, Nathaniel; FRANKENTHALER, Michael; KLEPACZ, Lidia - The Efficacy of Ketamine in the Palliative Care Setting: A Comprehensive Review of the Literature. *Journal of Palliative Medicine*. ISSN 1096-6218. (2019).
37. FINIANOS, Antoine; ARAGON-CHING, Jeanny B. - Zoledronic acid for the treatment of prostate cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. ISSN 17447666. 20:6 (2019) 657–666.
38. GREEN, Anita J.; DE-VRIES, Kay - Cannabis use in palliative care – an examination of the evidence and the implications for nurses. *Journal of Clinical Nursing*. 2010. 2454–2462.
39. DZIERŻANOWSKI, Tomasz - Prospects for the Use of Cannabinoids in Oncology and Palliative Care Practice : A Review of the Evidence. *Cancers*. (2019) 1–17.
40. PORTUGAL, Ministério Da Saúde; INFARMED - Relatório de avaliação do pedido de comparticipação de medicamento para uso humano - Sativex<sup>®</sup>. (2019).
41. HÄUSER, Winfried et al. - Cannabinoids in Pain Management and Palliative Medicine. *Deutsches Ärzteblatt International*. (2017).

42. MÜCKE, Martin et al. - Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2017 (2018).
43. CARTER, Gregory T. et al. - Cannabis in Palliative Medicine : Improving Care and Reducing Opioid-Related Morbidity. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*. (2011).
44. AGAR, M. - *Medicinal Cannabinoids in Palliative Care*. (2007). doi: 10.1111/bcp.13671.
45. PRUSKOWSKI, Jennifer; ARNOLD, Robert; SKLEDAR, Susan J. - Development of a health-system palliative care clinical pharmacist. *American Journal of Health-System Pharmacy*. ISSN 15352900. 74:1 (2017) e6–e8.
46. HERNDON, Christopher M. et al. - ASHP Guidelines on the Pharmacist’s Role in Palliative and Hospice Care. *American Journal of Health-System Pharmacy*. ISSN 1079-2082. 73:17 (2016) 1351–1367.
47. MCCARTHY, Bryan C.; MCCONEGHY, Kevin; AUSTIN, Jennifer H. - Activities of palliative care and pain management clinical pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*. ISSN 1079-2082. 72:12 (2015) 997–999.
48. LEHN, Julie M. et al. - Pharmacists Providing Palliative Care Services: Demonstrating a Positive Return on Investment. *Journal of Palliative Medicine*. ISSN 1096-6218. (2018) 1–5.
49. NG, M. M. L.; LEUNG, Mason C. P.; POON, D. M. Y. - The Effects of Electro-Acupuncture and Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Patients with Painful Osteoarthritic Knees: A Randomized Controlled Trial with Follow-Up Evaluation. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. ISSN 1075-5535. 9:5 (2003) 641–649.
50. TSE, Mimi M. Y. et al. - The effectiveness of physical exercise training in pain, mobility, and psychological well-being of older persons living in nursing homes. *Pain Management Nursing*. ISSN 15249042. 15:4 (2014) 778–788.
51. PARK, Juyoung; HUGHES, Anne K. - Nonpharmacological approaches to the management of chronic pain in community-dwelling older adults: A review of empirical evidence. *Journal of the American Geriatrics Society*. ISSN 00028614. 60:3 (2012) 555–568.
52. ABRAIRA, Victor et al. - A comparison of two short education programs for improving low back pain-related disability in the elderly: a cluster randomized controlled trial. *Spine*. ISSN 1528-1159. 32:10 (2007) 1053–1059.