

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA



**Validação Cultural para Português de uma
Escala Numérica de Efeitos Adversos de Opióides**

Marina Pereira Duque Fonseca

Orientadora: Prof.^a Doutora Cristina Sampaio

Todas as afirmações contidas neste trabalho são da exclusiva responsabilidade do candidato, não cabendo à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa qualquer responsabilidade.

Curso de Mestrado em Cuidados Paliativos

Lisboa, 2012

A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa em reunião de 20 de Março de 2012.

(...) Tenho efetivamente a certeza de que o espaço do que não sabemos é infinitamente maior do que o do nosso saber, de que a nossa modesta paisagem é extremamente pequena por comparação com a soma do ser.

Steiner, George, Os Logocratas, Relógio D'Água, Lisboa, 2006

Agradecimentos:

Aos meus filhos pelo apoio ao longo de todo o percurso realizado

Aos doentes que se disponibilizaram a partilhar momentos importantes da sua vida contribuindo para uma melhor compreensão da medicina

À orientadora, Prof^a Doutora Cristina Sampaio, que orientou e apoiou para a realização deste trabalho de investigação

À Dra Ana Marta Anes pelo apoio nos passos iniciais desta jornada

À Dra Cláudia Silva pela ajuda no entendimento do tratamento estatístico

À Sra Maria José Pereira Silva pela disponibilidade na elaboração gráfica da tese

RESUMO

A dor é um sintoma muito frequente em doentes oncológicos. Os opióides são fundamentais no alívio da dor. Optimizar a prescrição melhora a qualidade de assistência médica.

Objectivo: validar o instrumento Numerical Opioid Side Effect (NOSE) para Português em doentes oncológicos num programa de cuidados paliativos com base num hospital.

Métodos: o NOSE foi aplicado a 50 doentes consecutivos com neoplasias avançadas (25 em regime de ambulatório e 25 hospitalizados), entre Fevereiro e Maio de 2011, no Hospital de Santa Maria. O NOSE é uma escala numérica de sintomas composta por dez itens referidos pelo doente, considerando quatro grupos de sintomas físicos e psicológicos / efeitos adversos dos opióides: gastrointestinais, neuropsiquiátricos, urinários e outros. A análise estatística foi feita usando o SPSS, versão 19.

A validade de critério foi realizada correlacionando a NOSE com o Edmontom Symptom Assessment System (ESAS). A validade discriminativa foi avaliada comparando os resultados na NOSE de 2 grupos criados a partir da classificação na escala de Performance Status do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG: ECOG<4 e ECOG=4).

Resultados: A média da dor referida foi 5.85 (95% CI = 5.04-6.65). Os efeitos adversos mais prevalentes foram: NOSE 2 (média 5.7) – fadiga, sonolência, dificuldade em concentrar-se, alucinações e/ou apatia; NOSE 6 (média 5.7) – boca seca; e NOSE 1 (média 4.2) – náuseas, vómitos e/ou perda de apetite.

O teste de normalidade para o NOSE pelo Shapiro-Wilk foi 0.42, com uma curva de distribuição normal do score NOSE.

A consistência interna: alfa de Chronbach 0.38.

A validade de critério mostrou uma boa correlação com o ESAS: coeficiente de Pearson 0.71.

Os doentes com pior performance status (ECOG=4) obtiveram scores do NOSE significativamente mais elevados (t student -3.4, p=0,001).

Conclusão: Os resultados sugerem que o NOSE é um instrumento útil. Para aumentar a sua consistência interna sugere-se que se desdobrem os itens com perguntas múltiplas da escala (itens 1, 2, 7 e 9) para se obter uma melhor forma de documentar os efeitos adversos dos opióides.

Palavras chave: o nome de opióides individuais, dor crónica, *opióides*, *doentes em cuidados paliativos*, *instrumentos de efeitos adversos*, *monitorização da prescrição*.

ABSTRACT

Pain is a very frequent symptom in oncologic patients. Opioids are fundamental in pain relief. To optimize the prescription may improve the quality of health assistance.

Aims: to validate the Numerical Opioid Side Effect tool (NOSE) in Portuguese cancer patients, a hospital-based palliative care program.

Methods: NOSE was applied to 50 consecutive patients with advanced neoplasms (25 outpatients and 25 hospitalized), between February and May 2011, in Hospital Santa Maria. NOSE is a ten-item patient-rated symptom numerical scale, concerning four different groups of physical and psychological symptoms/opioid adverse effects: gastrointestinal, neuropsychiatric, urinary and other. The statistical analysis was done using SPSS, version 9.

The criterion validation was performed by correlation of NOSE with the Edmonton Symptom Assessment System (ESAS). The discriminative validation was evaluated comparing NOSE results in the two groups created from the Performance status classification, based on the Eastern Cooperative Oncology Group performance scale (ECOG: ECOG<4 and ECOG=4).

Results: The mean pain recorded was 5.85 (95% CI = 5.04-6.65).

The more prevalent adverse effects were: NOSE 2 (mean 5.7) – fatigue, sleepiness, trouble concentrating, hallucinations, and/or drowsiness/somnolence; NOSE 6 (mean 5.7) – dry mouth; and NOSE 1 (mean 4.2) – nausea, vomiting and/or lack of appetite.

The NOSE normality test by Shapiro-Wilk was 0.42, with normal distribution curve of score NOSE.

Internal consistency: Cronbach alpha 0.38.

The criterion validity showed a good correlation with ESAS: Pearson coefficient 0.71.

Patients with poor performance status (ECOG=4) showed significantly higher NOSE scores (t student -3.4, p=0,001).

Conclusion: The results suggest that NOSE is a useful tool. To increase the internal consistency we suggest to separate the options of each item to improve a better way to document opioid adverse effects.

Key words: individual opioid names, *chronic pain, opioids, palliative care patients, tools of adverse events, prescription monitoring.*

INDICE

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. UTILIZAÇÃO MÉDICA DOS OPIÓIDES.....	12
2.1. História dos Opióides.....	12
2.2. Farmacologia dos Opióides.....	15
2.2.1. Farmacocinética.....	16
2.2.2. Farmacodinâmica.....	17
2.2.2.1. Receptores opióides.....	17
2.2.2.2. Metabolismo.....	18
2.2.3. Factores genéticos.....	22
2.3. Terapêutica opióide na população em estudo.....	23
2.4. Efeitos adversos dos opióides.....	29
2.5. Fármacos adjuvantes para tratamento da dor e posologia.....	33
2.5.1. Anticonvulsivantes.....	35
2.5.2. Antidepressivos.....	36
2.5.2.1. Inibidores selectivos da recaptação da serotonina e da noradrenalina.....	36
2.5.2.2. Inibidores selectivos da recaptação da serotonina.....	37
2.5.2.3. Antidepressivos tricíclicos.....	37
2.5.2.4. Antidepressivos atípicos.....	37
2.5.3. Inibidores da Mono Amino Oxidase (IMAO).....	39
2.5.4. Neurolépticos:.....	40
2.5.5. Psicoestimulantes.....	42
2.5.6. Bloqueadores dos receptores NMDA.....	42
2.5.7. Bifosfonados.....	43
2.5.8. Quimioterapia.....	43
2.5.9. Radioterapia.....	43
2.5.10. Outras formas de abordagem da dor que não farmacológicas.....	45
3. LEGISLAÇÃO PORTUGUESA SOBRE OPIÓIDES.....	47
4. CONSUMO INAPROPRIADO DE OPIÓIDES.....	49
5. ESCALAS DE AVALIAÇÃO DE SINTOMAS.....	52
5.1. Instrumentos utilizados no estudo.....	52
5.2. Outros Instrumentos de avaliação clínica.....	56
5.2.1. Prognóstico.....	56
5.2.2. Sintomas.....	56
5.2.2.1. Delirium.....	56

5.2.2.2. Desconforto.....	57
5.2.2.3. Dor.....	60
5.2.2.4. Fadiga.....	64
6. METODOLOGIA.....	65
6.1. Instrumento de medida.....	66
6.2. Validação cultural e linguística:	68
6.3. Desenho do estudo.....	70
6.4. Métodos estatísticos:	72
7. RESULTADOS.....	76
7.1. Caracterização da amostra geral.....	76
7.2. Qualidades psicométricas da NOSE.....	86
7.2.1. Sensibilidade.....	86
7.2.2. Validade de critério.....	86
7.2.3. Fidelidade.....	89
7.2.3.1. Consistência interna.....	89
7.2.3.2. Técnica metade-metade (bipartição dos itens)	90
7.2.3.3. Correlação inter-enunciados.....	90
8. DISCUSSÃO.....	94
9. CONCLUSÃO.....	98
10. BIBLIOGRAFIA.....	101
ANEXOS.....	109

1. INTRODUÇÃO

A escolha do percurso a fazer durante a vida é passível de influências pelo meio em que estamos inseridos.

A família, os doentes, o local de trabalho e os colegas têm um papel fundamental no trajecto que percorremos e na actividade diária.

A estrutura espiritual e a personalidade de cada indivíduo determinam a atitude perante o adverso.

O aperfeiçoamento através da aprendizagem é muito importante para a evolução de cada um.

Através dos Cuidados Paliativos aprende-se a conhecer e actuar melhor com os indivíduos que, estando limitados pela doença, têm direito à resposta adequada à sua situação, optimizando a actividade assistencial.

A dor física e a dor mental devem ser minimizadas, a ponto da qualidade de vida do doente ser o objectivo principal de um médico.

A pertinência da escolha de um estudo mais aprofundado dos opióides e da utilização de um instrumento de medida de efeitos secundários ao seu uso justifica-se pela grande utilização destes fármacos em doentes seguidos em Unidades de Medicina Paliativa.

A grande maioria destes doentes tem doenças oncológicas, com neoplasias em estadio avançado e necessitam de opióides para controlo algico (Rowbotham *et al.*, 2003).

Os efeitos adversos dos opióides devem ser identificados e, de alguma forma, reduzidos tanto quanto possível.

Em 2005 Howard Smith, médico anestesiológista, da Divisão do Tratamento da Dor do Departamento de Anestesiologia do Albany Medical College, em Nova York, EUA, publicou um artigo no Journal of Cancer Pain and Symptom Palliation, vol.1 (3) 2005 intitulado: «The Numerical Opioid Side Effect (NOSE) Assessment Tool» (Smith, 2005).

A utilização deste instrumento para a população portuguesa pode ser benéfica por se tratar de um instrumento de aplicação rápida, em minutos, auto-aplicado e potencialmente informativo para a tomada de decisões, com o objectivo de otimizar a terapêutica.

2. UTILIZAÇÃO MÉDICA DOS OPIÓIDES

2.1. História dos Opióides

O ópio é extraído da papoila, nome popular da *Papaver somniferum*, uma das muitas espécies da família das Papaveráceas, evoluída de uma espécie silvestre, nativa da Ásia Menor (Duarte, 2005; Berde, Nurko, 2008 & Sjögren, 2010).

O conhecimento do ópio retrocede à Pré-História, tendo sido encontradas sementes da papoila numa vila situada na Suíça, da era Neolítica.

A evidência mais antiga da cultura da papoila data de 5000 anos e foi deixada pelos sumérios.

A primeira referência ao ópio é feita em registos escritos por Theophrastus, no III século a. C., a médicos árabes conhecedores do efeito do ópio.

Hipócrates, o pai da Medicina, nasceu na ilha de Cos, no Mar Egeu, no ano de 460 a. C. e morreu a 377 a. C. Deixou um legado, uma coleção de 72 dissertações conhecidas como *Corpus Hippocraticum*. Este tratado foi utilizado como referência para o mundo antigo da Medicina, até à Idade Média (Marinella, 2008).

Hipócrates prescreveu o «mecónio» (provavelmente um extracto da papoila), como purgante e narcótico.

O ópio é uma palavra de origem grega que significa sumo. Na Bíblia há referências ao ópio como «a água de fel» - produto de uma planta conhecida como dormideira, nome popular dado à papoila.

Lê-se em Jeremias (Jer IX-15) «Isto diz o Senhor dos Exércitos, o Deus de Israel: alimentarei este povo com absinto e dar-lhe-ei a beber água de fel».

O ópio teve grande importância na civilização romana, simbolizando o sono e a morte.

Celso e Galeno foram médicos que utilizaram o ópio tendo, o último percebido os riscos do uso exagerado do ópio, através do caso do Imperador Antonino, vítima de dependência.

Após a queda do império romano, no século V d. C., verificou-se entre os séculos IX e XVI a ascensão da civilização islâmica.

Para Avicena, um expoente da medicina islâmica, o ópio era o mais poderoso dos analgésicos e indicado para o tratamento de diarreia e doenças oculares.

Paracelso, médico suíço que viveu entre 1493 e 1541, introduziu o uso médico do ópio na Europa Ocidental.

Sydenham, médico do século XVII foi grande entusiasta da utilização do ópio, tendo surgido em 1700 o Elixir Paregórico, contendo ópio, mel, cânfora, anis e vinho, publicado na Farmacopeia de Londres de 1721.

No início do século XIX, em 1806, Frierich Serturner, assistente de farmácia alemão, descobriu a morfina, uma substância pura derivada do ópio cuja denominação foi em homenagem a Morfeu, deus dos sonhos.

A morfina representa 10% dos alcalóides do ópio.

O hábito de fumar ópio foi introduzido na China no século XVII. Na segunda metade do século XVIII a importação do ópio pela China foi expandida, inicialmente pelos portugueses,

depois pelos franceses e finalmente pelos ingleses. Por volta de 1820 a morfina tornou-se disponível na Europa e na América do Norte.

Foram sintetizados os derivados do ópio, como a heroína em 1820, a meperidina, em 1939, a metadona durante a 2.^a Guerra Mundial, o fentanil em 1960, o alfentanil em 1976 e o remifentanil no início da década de 90.

A naloxona e a naltrexona são antagonistas, sintetizados na década de 60, o último em 1965 por Blumberg.

Em 1975 Hughes identificou no encéfalo de espécies animais substâncias endógenas com propriedades semelhantes às da morfina, a que denominou encefalinas, endorfinas e dimorfinas.

A localização das encefalinas no SNC permite que actuem como neurotransmissores, com papel na secreção hormonal, na termorregulação e no controlo cardiovascular.

Os principais receptores opióides μ , κ e δ foram identificados por Martini em 1976.

Durante o século XX além das vias de administração dos opióides oral, subcutânea, endovenosa e intramuscular, foi demonstrada eficácia na administração intra-medular, transdermica, submucosa e intra-articular.

2.2. Farmacologia dos Opióides

A morfina e a codeína são alcalóides naturais (Armstrong, Wynn, Sandon, 2009 & Stephens, 2011).

A hidromorfona, a hidrocodona, a oxicodona, a buprenorfina e a diamorfona (nome aprovado para a heroína prescrita legalmente no Reino Unido) são opióides semi-sintéticos.

O fentanil, a metadona e a meperidina são opióides sintéticos.

A morfina é o clássico analgésico agonista do receptor μ opióide.

O tramadol é um inibidor da recaptação da serotonina e da noradrenalina moderadamente potente, com afinidade pelos receptores opióides.

Há que levar em consideração que a diminuição da eficácia da terapêutica opióide pode se dever a algum dos seguintes factores: tolerância, hiperalgesia induzida pelos opióides ou progressão da destruição tecidual ou a combinação desses factores.

A variabilidade interindividual da resposta aos opióides (Stannard, Booth, 2004; Gregori *et al.*, 2010 & Sjögren, 2010) depende de:

- ❖ Farmacocinética: absorção, distribuição, metabolismo e eliminação
- ❖ Farmacodinâmica: concentração do fármaco em locais alvo, número e morfologia dos receptores e eventos que possam interferir
- ❖ Factores genéticos: sensibilidade à dor e resposta a opióides

2.2.1. Farmacocinética

Variáveis a ter em conta em doentes polimedicados:

O pH gástrico, a motilidade gastrointestinal, a actividade como bomba de ions da membrana celular gastrointestinal, o fluxo sanguíneo hepático, a actividade intrínseca do hepatócito, a função cardíaca como bomba e o sistema ácido-base relacionado com as funções respiratória e renal.

A biodisponibilidade da morfina oral varia entre 15 e 60%.

Enquanto a morfina e a hidromorfona têm uma vida média curta (2,5 a 3 horas) e em doses repetidas atingem o *steady state* em 10 a 14 horas, a metadona tem uma vida média longa, 24 horas e atinge o *steady state* em cerca de 120 horas (Armstrong, 2009).

Existe o risco de acumulação da dose e sedação excessiva se a dose for fixa, no período de acumulação de 5 a 10 dias.

A eficácia analgésica dos opióides não tem um limite relacionado com a dose.

Assim sendo, a escalada da dose é limitada pela incidência e gravidade dos efeitos adversos.

2.2.2. Farmacodinâmica:

2.2.2.1. Receptores opióides

Os receptores opióides tanto no SNC como em terminações tecidulares periféricas (Trescot, 2008) são:

Mu (μ) – agonistas da morfina – os mais importantes inibem as vias nociceptivas presentes no SNC e periférico, nas fibras C e A delta, no sistema nervoso simpático e nas células imunes, nos neurónios pré e pós sinápticos da medula espinal, no tálamo e no córtex – responsáveis por:

M1: analgesia supraespinal

M2: depressão respiratória, miose, euforia, sedação, redução da motilidade intestinal e dependência física.

Kappa (κ) - encontrados no sistema límbico e outras áreas diencefálicas, hipotálamo e medula, responsáveis por: analgesia medular, sedação, dispneia, dependência, disforia, depressão respiratória, disestesias e miose.

Delta (δ) – encontrados em áreas de integração motora e centros olfativos, responsáveis por euforia, analgesia e convulsões .

Sigma (Σ) – disforia, alucinações e psicose.

Classificação dos opióides de acordo com acção nos receptores:

- agonistas: alfentanil, codeína, diamorfina (heroína), fentanil, hidromorfona, meperidina (petidina), metadona, morfina, oxicodona
- agonistas parciais (agonista parcial dos receptores μ /antagonista dos receptores κ): buprenorfina, pentazocina
- antagonistas: naloxona e naltrexona
- opioide atípico (agonista μ selectivo): tramadol

2.2.2.2. Metabolismo

As isoenzimas do citocromo P450 mais importantes no metabolismo de fármacos são CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4.

O metabolismo dos opióides ocorre pelas seguintes fases (Smith, 2009):

A fase 1 CYP e a fase 2 de conjugação, ou ambas

A- Fase 1

A fase 1 envolve as enzimas CYP3A4 e CYP2D6, entre outras. A CYP3A4 metaboliza mais de 50% de todos os fármacos.

A CYP3A4 metaboliza o fentanil e a oxicodona. A CYP2D6 metaboliza a hidroxicodona, a codeína e a dihidrocodeína. O tramadol é metabolizado por CYP3A4 e CYP2D6, enquanto a metadona é metabolizada por CYP3A4 e CYP2B6.

A 1 - Citocromo P4503A4 (Haddad, Davis, Lagman, 2007 & Strouse, 2010)

Substratos e Inibidores (podem aumentar as concentrações de opióides)	
Antagonistas dos canais de cálcio	amlodipina diltiazem nifedipina verapamil
Inibidores de HMG-CoA redutase	atorvastatina lovastatina sinvastatina
Anticoagulante	Varfarina
Antiarrítmicos	amiodarona digoxina ivabadrina verapamil
Inibidores da fosfodiesterase	sildenafil tadalafil
Benzodiazepinas	alprazolam clonazepam midazolam triazolam
Indutor do sono Ansiolítico	zolpidem buspirona
Inibidores selectivos recaptção da serotonina (ISRS)	escitalopram fluoxetina fluvoxamina sertralina
Inibidor recaptção noradrenalina serotonina (IRNS)	nortriptilina venlafaxina
Anticonvulsivantes	carbamazepina valproato de sódio
Antipsicótico típico	haloperidol
Antipsicótico atípico	risperidona
Antidepressivos atípicos	mirtazapina trazodone
Antibióticos	ciprofloxacina claritromicina eritromicina metronidazol norfloxacina
Antifúngicos	cetoconazol clotrimazol fluconazol itraconazol voriconazol

Antiretrovirais	efavirenze indinavir lopinavir nelfinavir nevirapina ritonavir saquinavir
Agentes quimioterápicos	actinomicina ciclofosfamida docetaxel doxorubicina etoposido ifosfamida imatinib paclitaxel tamoxifeno vinblastina vincristina
Hormonoterapia	estradiol levonorgestrol raloxifeno testosterona
Opióides	codeína buprenorfina fentanil metadona
	cafeína
Antiemético	ondansetrom

Indutores (podem reduzir o efeito analgésico dos opióides)	
Antiretrovirais	efavirenze lopinavir nevirapina
Antibiótico	rifabutina
Anticonvulsivantes	carbamazepina fenitoína felbamato fenobarbital
Corticosteróide	dexametasona
Inibe a recaptção da serotonina, da noradrenalina e da dopamina	erva de S. João

A2 - Citocromo P450D6

<u>Substratos</u> e <u>Inibidores</u>	Antiarrítmicos	amiodarona metoprolol propafenona
	Bloqueadores beta e alfa	carvedilol metoprolol propranolol
	Antipsicóticos	haloperidol risperidona
	IRNS	clomipramina doxepina nortriptilina venlafaxina
	ISRS	escitalopram fluoxetina fluvoxamina paroxetina sertralina
	Antidepressivos tricíclicos	amitriptilina imipramina
	Antidepressivos atípicos	bupropion
	IMAO	moclobemida
	Antagonistas dos Receptores H1 Histamina	metoclopramida
	outros fármacos	doxorubicina ritonavir terbinafina
Opióide	codeína	
<u>Indutores</u>		dexametasona rifampicina

A maioria dos opióides é metabolizada via oxidação CYP, à exceção da morfina, da hidromorfona e da oximorfona que passam por glucoronização.

B- Fase 2

A morfina é metabolizada pela fase 2 de glucoronização via UGT2B7, em dois metabolitos: morfina-6-glucoronideo (M6G) e morfina-3-glucoronideo (M3G).

Tal como a morfina, o M6G é agonista do receptor μ opióide com potente acção analgésica, responsável por depressão respiratória, efeitos gastrointestinais e sedação.

O metabolito M3G não tem acção analgésica (não tem actividade μ agonista), mas tem efeitos neuroexcitatórios e pode causar efeitos como alodinia, mioclonia e convulsão.

Em caso de insuficiências hepática e renal é necessário ajuste de doses da maioria dos opióides, à excepção do fentanil.

2.2.3. Factores genéticos

Várias enzimas apresentam polimorfismo genético. A isoenzima CYP2D6 foi a mais estudada. É herdada de forma autossomica recessiva. A maioria dos indivíduos são metabolizadores rápidos. Existem ainda os metabolizadores muito rápidos (ultra rápidos) e os metabolizadores lentos. Na população caucasiana 5 a 10% são metabolizadores lentos (Bernard, Bruera, 2000).

2.3. Terapêutica opióide na população em estudo

O corno dorsal da medula recebe informação sensitiva dos receptores somatosensitivos na periferia. O estímulo é conduzido pelas vias aferentes primárias, através de fibras de diferentes espessuras, desde as espessas mielinizadas às finas desmielinizadas, com diferentes velocidades de condução. Os neurónios que transmitem a informação nociceptiva são compostos por fibras A, δ e C que terminam no corno dorsal da medula. Daí o impulso é transmitido para as vias supraespinhais, para a substância cinzenta periaquedutal, o núcleo parabraquial lateral, o tálamo, o núcleo do tracto solitário e a formação reticular da medula.

Através das vias ascendentes o estímulo chega ao cérebro e retorna à medula através da via espinobulboespinal.

Existem dois tipos de dor: nociceptiva e neuropática.

A dor nociceptiva é resultante da destruição de tecidos associada à lesão; é classificada em visceral ou somática (Cherny, 1995 & Cleary, 2007).

A dor visceral é secundária a compressão, infiltração ou distensão de órgãos torácicos, abdominais ou pélvicos, como por exemplo a dor resultante de carcinoma do pâncreas.

A dor somática é secundária à estimulação de nociceptores periféricos na pele ou tecidos profundos e ocorre após procedimentos cirúrgicos ou por invasão neoplásica de osso, articulação, músculo ou tecido conjuntivo, por exemplo em metástases ósseas.

A dor nociceptiva em geral responde a opióides.

A dor neuropática é secundária à infiltração, compressão ou destruição de neurónios do sistema nervoso central, da raiz do nervo ou do nervo periférico. É referida como queimação,

lancinante ou em choque. Pode ser causada por: compressão do nervo como, por exemplo a dor de estenose canelar; neuropatia induzida por fármacos utilizados na QT como por exemplo pela vincristina ou por paclitaxel; por antiretrovíricos (inibidores nucleósidos da transcriptase reversa (ddC); ou pela radioterapia (Manfredi, 2003).

Escada analgésica da OMS:

- ❖ Degrau 1: AINE (antiinflamatórios não esteróides) e salicilatos
- ❖ Degrau 2: opióides fracos: codeína e tramadol; com ou sem analgésicos adjuvantes
- ❖ Degrau 3: opióides fortes: morfina, buprenorfina, fentanil, hidromorfona, oxicodona e metadona; com ou sem analgésicos adjuvantes.

A modificação da Escada Analgésica da OMS, considera na primeira e na segunda linhas abordagem idêntica, mas na terceira linha, perante dor refractária preconiza a utilização de opióides intramedulares, bloqueio nervoso, neurólise ou ablação, neuroestimulação, analgesia total com cetamina subanestésica ou a sedação total com propofol (Passik, 2009).

Regras básicas para a administração de opióides para o controlo da dor moderada a grave (Jacox, Carr, Payne, 1994; Portenoy, Lesage, 1999; Cherny, 2001; Kalso, Edwards, Andrew Moore, Mcquay, 2004; Furla, Sandoval, Mailis-Gagon, Tunks, 2006; Pergolizzi *et al.*, 2008 & Delgado-Guay, Bruera, 2008):

Morfina oral: a dose inicial é determinada pelas necessidades prévias de analgésicos; quando os doentes passam para o degrau 3 da escada analgésica da WHO (tendo passado por um analgésico não opióide – degrau 1 e por um opióide fraco – degrau 2), deve ser iniciada morfina oral, 5mg a 10mg a cada 4 horas.

Durante a titulação, se a dor não for controlada, pode-se aumentar 10 a 30% a cada 4 horas.

A dose de resgate para a dor irruptiva deverá ser de 6 a 10% da dose total nas 24 horas. Se forem administradas mais de três doses de resgate, considerar o aumento da dose basal.

A morfina não tem dose tecto. A titulação da dose deve continuar até que seja alcançado um alívio da dor ou tenham surgido efeitos adversos intoleráveis (Sjögren, 2010).

Uma vez que o doente tenha sido adequadamente controlado, com uma dose estável às 48 horas, pode-se passar de uma formulação de acção curta da morfina para uma de libertação prolongada, com conseqüente facilidade de administração e melhor adesão à terapêutica.

Pode ser administrada uma morfina de libertação modificada como o MST a cada 12 horas. As formulações de libertação prolongada estão disponíveis para a morfina, a hidromorfona, o tramadol, a oxicocona, a buprenorfina e o fentanil.

A buprenorfina em preparação transdérmica tem acção durante 84 horas, enquanto o fentanilo transdérmico durante 72 horas. As concentrações plasmáticas são atingidas entre 11 e 21 horas e estabilizam entre a segunda e a terceira aplicação do adesivo.

Existem formulações dos opióides como: cápsulas, comprimidos, rectais ou solução oral.

Como alternativas à via oral os opióides podem ser administrados por vias subcutânea, endovenosa, transmucosa, transcutânea e intraespinhais (epidural e intratecal).

O fentanilo transmucoso produz início rápido de analgesia, em 5 a 15 minutos, com uma duração de acção de cerca de duas horas.

Em caso de intolerância ou efeito adverso incapacitante deve ser feita a rotação do opióide (McNicol *et al.*, 2003).

Foram publicados vários artigos sobre as recomendações da Associação Europeia para Cuidados Paliativos para a sedação paliativa (Cherny, Radbruch, 2009) e para o tratamento da dor oncológica (Hanks *et al.*, 2001; Portenoy, 2005; Quigley, 2005; Portenoy *et al.*, 2006; Hariharan, Lamb, Neuner, 2007 & Anderson, Perry, Fishmann, 2010) com o objectivo de determinar as *guidelines* para estabelecer os critérios da melhor prática clínica.

A loperamida e o difenoxilato, antidiarreicos opióides não atravessam a barreira hemato-encefálica.

❖ Dose Equivalente de Morfina:

Morfina 60mg oral é equivalente a 20mg ev (: 3) e 30mg sc (: 2);

a 300mg de tramadol (x5); a 8mg de hidromorfona; a 30mg de oxicodona; a 35mg de buprenorfina; a 25mg de fentanilo.

Na abordagem farmacológica da dor crónica e severa:

a dose inicial da morfina deve ser, em idosos, 5 mg cada 4 horas; se o doente já recebia um opióide fraco pode iniciar a morfina na dose de 10 mg cada 4 horas ou 20 a 30 mg de 12 em 12 horas;

O aumento da dose é de cerca de 33% da dose anterior; ocasionalmente podem ser necessárias doses superiores a 400mg diários.

A importância do sistema CYP450 no metabolismo de 60 a 70% dos fármacos é relevante numa população polimedicada como a idosa. Quarenta por cento da população acima dos 65 anos toma cinco ou mais fármacos diferentes por semana, com 12% tomando mais de dez.

As reacções adversas medicamentosas são frequentes, sendo 28% dos eventos evitáveis especialmente com fármacos cardiovasculares, diuréticos, analgésicos opióides, antidiabéticos orais e anticoagulantes.

A dose dos opióides deve ser ajustada às funções renal e hepática, excepto para a buprenorfina (Chou, Carson, 2008).

- ❖ Interações medicamentosas (Ament, Bertolino, Liszewski, 2000 & Bernard e Bruera, 2000).

A amitriptilina e a clomipramina potenciam o sistema serotoninérgico, inibem a glucoronização da morfina, aumentando o efeito analgésico da morfina.

A co-administração de um inibidor selectivo da MAO (moclobemida) aumenta o risco de hipertensão, taquicardia, febre, coma e síndrome serotoninérgica.

A co-administração de tramadol (opióide sintético que inibe a recaptção de serotonina e noradrenalina) e um inibidor selectivo da recaptção de serotonina aumenta o risco de convulsões e síndrome serotoninérgica.

A levofloxacina não interfere com CYP3A4 e CYP1A2, devendo ser o antibiótico de escolha em doentes com doses estabilizadas de opióides.

O metilnaltrexone é um antagonista do receptor μ opióide evita a entrada excessiva de agonistas opióides no cérebro e na medula, preservando o seu efeito analgésico.

O metilnaltrexone evita náuseas e vómitos por acção nos receptores opióides na área postrema. Tem acção laxante 4 horas após a administração da primeira dose.

Os alcalóides da vinca, a flutamida e os fármacos com acção anticolinérgica agravam a obstipação secundária aos opióides.

2.4. Efeitos adversos dos opióides

Os efeitos adversos mais frequentes dos opióides são (Klepstad *et al.*, 2005; Moore, McQuay, 2005; Benjamin *et al.*, 2008; Berde, Nurko, 2008 & Benta-Green, Von Kroff, Sullivan, Saunders, 2010):

- Neuropsiquiátricos: sedação, astenia, fadiga, confusão, alterações cognitivas e do humor, depressão, tontura, ansiedade, excitação, euforia, mioclonias, tremores, alucinações, insónia, pesadelos, hiperalgesia, alodinia, cefaleia, convulsões (mais frequente com tramadol), náuseas e vômitos (estimulação da zona de gatilho), aumento da pressão intracraniana, miose, depressão respiratória.
- Gastrointestinais: xerostomia, náuseas e vômitos, dor abdominal, anorexia, redução do esvaziamento gástrico (insignificante com o tramadol e significativo com morfina e codeína), dispepsia (por aumento do refluxo gastroesofágico), redução das secreções biliar e pancreática, aumento da pressão da via biliar principal (por constrição do esfíncter de Oddi), aumento das transaminases e da amilase, obstipação (menos frequente com o fentanil).
- Urinários: redução do esvaziamento vesical e retenção urinária (por aumento do tónus do esfíncter vesical).
- Endocrinológicos: redução da cortisona e da testosterona, diminuição da libido, disfunção erétil, aumento da prolactina, galactorreia, amenorreia.
- Cardiovasculares: taquicardia, assistolia, bradicardia, prolongamento do intervalo QT (metadona e propoxifeno, comercializado em Portugal em associação a paracetamol, Algifene®), hipotensão (por libertação de histamina), hipertensão, síncope.

- Cutâneos: rubor facial e torácico superior, sudção e prurido (libertação de histamina) e urticária.
- Respiratórios: dispneia, broncoespasmo (por libertação de histamina) e diminuição da tosse.
- Outros efeitos: astenia, hipotermia, edema periférico.
- A longo prazo: dependência física e psíquica, tolerância (dessensibilização), adição, disfunção do sistema imunitário, hiperalgesia e disfunção cognitiva.

Uma adequada analgesia leva a que numa minoria de doentes tratados com morfina oral (10 a 30%) não seja atingido o resultado esperado, quer por excesso de efeitos adversos, quer por analgesia inadequada ou por ambos.

❖ Factores preditivos de efeitos adversos dos opióides:

- População idosa: diminuição da clearance e do volume de distribuição do fármaco; diminuição do pH gástrico, redução da motilidade gástrica e intestinal, diminuição da actividade enzimática e da absorção.
- Insuficiência renal e hepática: redução da eliminação da morfina.

Os doentes expostos a opióides por período prolongado desenvolvem tolerância e apresentam menos sedação e depressão respiratória e mais efeitos neuroexcitatórios como delirium e mioclonias.

A obstipação não é relacionada com a dose, nem existe tolerância com o tempo.

Abordagens para tratar o efeito adverso do opióide (McNicol *et al.*, 2003; Berde, Nurko, 2008; Silverman, 2009 & Slatkin, 2009):

- Redução da dose
 - Coadministração de fármacos com acção analgésica sinérgica, como os AINE
 - QT para redução da dimensão do tumor
 - RT (e.g. metástases cerebrais)
 - Cirurgia (e.g. colocação de próteses, estabilização de estruturas ósseas)
 - Intervenções neuroablativas ou por anestesia regional (e.g. bloqueio do plexo celíaco)
 - Tratamento do efeito adverso
 - Rotação opióide, através de uma tabela de conversão, possível por variabilidade individual na sensibilidade aos diferentes receptores opióides, decorrente de perfil genético do indivíduo
 - Mudar a via de administração
- ❖ Frequência e tratamento dos principais efeitos adversos da morfina (Cherny *et al*, 2001):
- Náuseas e vômitos: em 15 a 30% dos doentes; metoclopramida, haloperidol, fenotiazina, ondansetrom e dexametasona

- Obstipação: em 40 a 70% dos doentes; sene, bisacodilo, lactulose e rotação: fentanil transdérmico reduz a tendência à obstipação verificada com morfina oral
- Sedação: em 20 a 60% dos doentes; metilfenidato e rotação opióide
- Défice cognitivo: haloperidol controla o delírio; se agitação severa: benzodiazepina e rotação opióide
- Mioclonias; clonazepam, baclofeno, diazepam
- Prurido: em 2 a 10%; antihistamínicos e paroxetina

2.5. Fármacos adjuvantes para tratamento da dor e posologia

Fármacos adjuvantes utilizados no doente oncológico com dor crónica, indicação e dose de acordo com Lussier e Portenoy em 2010 (Lussier, Huskey, Portenoy, 2004):

Grupo	Indicação	Fármaco	Dose
Analgésico	efeito aditivo a opióides	Paracetamol	3 a 4 g/d
Antinflamatórios não esteróides	dor nociceptiva - dor óssea, distensão da cápsula hepática, compressão medular e síndrome da veia cava superior	Ketorolac	30 a 60 mg/d
Corticosteróides	metástases ósseas e hepáticas, compressão medular e obstrução de víscera oca	Dexametasona	8 a 20 mg/d
		Metilprednisolona	40 a 80 mg/d em caso compressão medular
		Prednisolona	15 a 40 mg/d
Anticonvulsivantes	dor neuropática, periférica (neuralgia do trigémio) e central (pós acidente vascular cerebral ou lesão cerebral focal)	Carbamazepina	200 a 1200 mg/d
		Gabapentina	900 a 3600 mg/d
		Lamotrigina	25 a 400 mg/d
		Pregabalina	150 a 600 mg/d
		Valproato	500 a 1500 mg/d
		Amitriptilina	25 a 150 mg/d
Antidepressivos	dor neuropática	Bupropiom	75 a 300 mg/d
		Citalopram	20 a 40 mg/d
		Desipramina	25 a 150 mg/d
		Doxepina	10 a 75 mg/d
		Duloxetina	60 a 120 mg/d
		Imipramina	20 a 100 mg/d
		Mirtazapina	15 a 45 mg/d
		Paroxetina	20 a 40 mg/d
		Sertralina	50 a 200 mg/d
		Trazodone	75 a 300 mg/d
		Venlafaxina	37,5 a 150 mg/d

Benzodiazepinas	sedação e mioclonias	Clonazepam	500 µg a 8 mg/d
		Diazepam	2 a 10 mg/d
		Lorazepam	1 a 6 mg/d
		Midazolam	10 a 60 mg/d
Neurolépticos	analgesia, sedação e efeito antiemético	Clorpromazina	100 a 400 mg/d
		Haloperidol	1,5 a 20 mg/d
		Levomepromazina	25 a 200 mg/d
		Olanzapina Risperidona	2,5 a 10 mg/d 500 µg a 6 mg/d
Antihistamínico	ansiedade, insónia e náusea	Hidroxizina	30 a 150 mg/d
Psicoestimulantes	melhoram a analgesia e diminuem a sedação	Metilfenidato	5 a 40 mg/d
		Modafinil	100 mg/d
Anestésicos locais sistémicos	dor neuropática reduzem a hiperalgesia e alodinia	Mexiletina	150 a 700 mg/d
		Flecainamida	100 a 200 mg/d
		Lidocaína	1 a 2 mg/k ev em 20 min, perfusão a 0,5 a 1 mg/k/h
Antagonistas da N-metil-D-Aspartato (NMDA)	dor refractária	Cetamina (anestésico geral)	infusões de 1 a 2,5 mg/k/d aumentar 50 a 100 mg/d ou 10 a 25 mg 3 a 4xd até 50 mg 4xd oral
		Amantadina	200 a 450 mg/d
		Memantina	5 a 20 mg/d
Bifosfonatos	inibem a actividade osteoclástica do osso, hipercalcemia e dor óssea	Ácido zoledrónico	4 mg cada 3 semanas
		Pamidronato	90 mg a cada 4 semanas
		Clodronato	600 mg ev/semana ou 1600 mg/d oral
Anticolinérgico	diminui a motilidade gastrointestinal em caso de obstrução (antimuscarínico)	Butilbrometo de hioscina - Butilescopolamina	20 mg sc a cada 4 horas ou 120 mg infusão continua sc ou ev
Redutor das secreções entéricas	reduz as secreções gastrointestinais e pancreáticas e o peristaltismo (análogo da somatostatina)	Octreótido	100 a 200 µg cada 8hs até 1500 µg/d

Relaxantes musculares	dor neuropática	Baclofeno (GABA agonista)	15 a 60 mg/d
		Ciclobenzaprina	30 a 60 mg/d
		Tizanidina ($\alpha 2$ agonista adrenérgico)	2 a 24 mg/d
Agentes tópicos		Lidocaina+Prilocaina	1 a 3 patch 1 a 2 x dia
		Capsaína	3 a 4 x dia
Radiofármacos	dor óssea, lesões osteoblásticas	Estrôncio-89	
		Samário	

Farei, de seguida, uma abordagem sobre a terapêutica mais frequente na população em estudo (Cherny *et al.*, 2001; Mercadante, Portenoy, 2001; Manfredi *et al.*, 2003; Lussier, Huskey, Portenoy, 2004; Klepstad *et al.*, 2005; Aronson, 2006 & Albernethy, 2007).

2.5.1. Anticonvulsivantes:

A carbamazepina e a fenitoína são indutores enzimáticos.

O valproato, o clonazepam, a lamotrigina, a gabapentina e o topiramato são inibidores enzimáticos.

A fenitoína aumenta o metabolismo da fluoxetina, da sertralina, do midazolam, da metadona e da imipramina por indução enzimática da CYP3A4.

Quando a carbamazepina, um anticonvulsivante tricíclico é coadministrado a um ISRS aumenta o efeito antidepressivo.

Efeitos adversos mais frequentes:

- SNC: confusão mental, sonolência, cefaleia, fadiga, disforia, depressão, ansiedade, agressividade, hiperactividade, tremor, vertigem, ataxia, nistagmo, diplopia, polineuropatia, insónia, convulsões, parkinsonismo (valproato) psicose (mais com o vigabatrim, o levetiracetam, a gabapentina e o topiramato e menos com o valproato, a lamotrigina e a carbamazepina);
- Cardiovasculares: hipertensão, taquicardia e vasodilatação;
- Respiratórios: síndrome gripal, dispneia e tosse;
- Gastrointestinais: anorexia, xerostomia, dispepsia, náuseas, vômitos, dor abdominal, obstipação, diarreia, aumento de transaminases e flatulência;
- Tecidos cutâneos: edemas facial e periférico, acne, urticária, exantema, prurido, fotossensibilidade, alopecia, síndrome de Stevens-Johnson, hirsutismo e hiperplasia gengival (fenitoína), rash cutâneo (lamotrigina);
- Alterações laboratoriais: leucopenia, neutropenia (carbamazepina), trombocitopenia, redução do cálcio e fósforo, hiponatremia (oxcarbamazepina), redução de folato e aumento do porfobilinogénio urinário;
- Outros: artralgia, mialgia, impotência, nefrolitíase (topiramato inibe a anidrase carbónica), febre, aumento de peso, edema das extremidades, osteoporose, risco de fracturas e crises de porfiria aguda.

2.5.2. Antidepressivos:

2.5.2.1. Inibidores selectivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina

Desipramina, maprotilina, mianserina, milnacipram e venlafaxina

2.5.2.2. Inibidores selectivos da recaptação da serotonina:

Citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodone, paroxetina e sertralina

2.5.2.3. Antidepressivos tricíclicos:

Amitriptilina, clomipramina, dosulepina, doxepina, imipramina, nortriptilina e trimipramina – todos os derivados tricíclicos bloqueiam a recaptação da noradrenalina e da serotonina

2.5.2.4. Antidepressivos atípicos:

Bupropiom, mirtazapina e trazodone

Efeitos adversos

- Anticolinérgicos (antimuscarínicos): xerostomia, sudção, obstipação, íleus paraltico e agravamento de hérnia do hiato (efeito anticolinérgico na cárdia), visão turva, perturbação da acomodação, glaucoma de ângulo agudo, aumento da pressão intra-ocular, retenção urinária (por aumento do tónus do esfínter vesical e diminuição da contracção do detrusor) e hipertermia;
- Cardiovasculares: hipotensão ortostática (menor risco com nortriptilina), prolongamento de QT, alargamento do QRS, redução da contratilidade miocárdica, taquicardia sinusal, arritmias cardíacas (a doxepina é menos cardiotóxica), enfarte do miocárdio, vasodilatação, hipertensão arterial e acidente vascular cerebral;
- SNC e neuromusculares: sonolência, confusão, delírio, perturbação da concentração, alucinações, mania, ansiedade, nervosismo, agitação, agressividade, insónia, pesadelos,

sonhos bizarros, aumento do risco de suicídio, ataxia, neuropatia periférica, convulsões, vertigem, hiperreflexia, fadiga, cefaleia, tremor, disartria, zumbido, coma; sintomas extrapiramidais: movimentos bucolinguais ou coreoatetósicos e discinesia tarda;

- Alérgicos: vasculite, rash, urticária e fotossensibilidade, edema da face e da língua;
- Endocrinológicos: disfunção erétil (por bloqueio da recaptção da serotonina), priapismo (menos com trazodone pelo efeito antagonista do receptor α_1 adrenérgico), diminuição da libido, ginecomastia, galactorreia, alteração da glicemia, síndrome da secreção inadequada de ADH, hiponatremia e aumento do colesterol;
- Hematológicos: agranulocitose, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia e redução da agregação plaquetária;
- Gastrointestinais: anorexia, estomatite, epigastria, tumefacção das parótidas, náuseas, vômitos, aumento das transaminases, icterícia colestática, diarreia e obstipação;
- Síndrome maligna dos neurolepticos, por bloqueio excessivo dos receptores D2 da dopamina;
- Síndrome serotoninérgica (mais com clomipramina, que tem potente acção inibidora da recaptção de serotonina);
- Outros efeitos: midríase, aumento do apetite, anorexia, alopecia, astenia, aumento da sudorese, aumento de peso (antagonismo do receptor H1 da histamina, mais com a imipramina) ou perda ponderal, aumento do risco de fracturas ósseas.

Os inibidores selectivos da recaptção da serotonina e a amitriptilina (a qual bloqueia de modo equitativo a captação de serotonina e noradrenalina nas terminações pré-sinápticas), quando associados a tramadol podem aumentar o risco de crises convulsivas; quando associados a triptanos (e.g. sumatriptan ou zolmitriptan) ou erva de S. João podem desencadear síndrome serotoninérgica.

A paroxetina diminui a eficácia analgésica do tramadol.

A fluoxetina aumenta os níveis de desipramina, haloperidol e clozapina.

A fluvoxamina aumenta os níveis de antidepressivos, neurolépticos, anticoagulantes e antiepilépticos.

O haloperidol aumenta os níveis de antidepressivos tricíclicos e de opióides.

2.5.3. Inibidores da Mono Amino Oxidase (IMAO):

Evitam o metabolismo de aminas biogénicas como a serotonina a nível neuronal.

Moclobemida (reversível, selectivo), reboxetina, selegilina e linezolid (reversível, não selectivo).

Efeitos adversos: confusão, agitação, insónia, náuseas, cefaleia, hipertensão arterial e aumento das transaminases.

Quando associados a SSRI, venlafaxina e meperidina podem desencadear a síndrome serotoninérgica.

2.5.4. Neurolépticos:

- Típicos: ciamemazina, clorpromazina, flufenazina, haloperidol, levomepromazina, perfenazina, pimozida e tioridazina.

O haloperidol pertence ao grupo das butirofenonas, potente antagonista dos receptores da dopamina a nível central; resultante da sua actividade límbica, exerce actividade sedativa, útil como coadjuvante no tratamento da dor crónica.

A clorpromazina é um neuroléptico constituído por uma fenotiazina com propriedade antidopaminérgica à qual são atribuídos os efeitos secundários como a síndrome extrapiramidal, discinésias e hiperprolactinemia.

- Atípicos: aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona.

Efeitos adversos:

- SNC: convulsões, lentificação do pensamento, sedação, depressão;
- Extrapiramidais: tremores, reacções distónicas agudas, parkinsonismo, discinésia tardia, acatisia (variante da síndrome das pernas inquietas) - efeitos reversíveis com a administração de anticolinérgicos, à excepção da discinésia tardia;

Os neurolépticos atípicos têm menos afinidade pelos receptores D2 e menos efeitos extrapiramidais que os típicos;

- Oftalmológicos: efeitos anticolinérgicos (clozapina e olanzapina): xerostomia, visão turva, aumento da pressão intraocular; retinopatia pigmentada;
- Gastrointestinais: obstipação e ileus adinâmico;

- Hepáticos: icterícia (clozapina e risperidona);
- Hematológicos: leucopenia, agranulocitose (clozapina, clorpromazina e tioridazina), anemia hemolítica e aumento da agregação plaquetária;
- Cardiovasculares: hipotensão ortostática (ação α bloqueante, não ocorre com haloperidol), taquicardia, prolongamento do QT, miocardite (clozapina), embolia pulmonar (clozapina), acidente vascular cerebral e tromboembolismo venoso;
- Cutâneos: urticária, rash, fotossensibilidade e dermatite;
- Endocrinológicos: aumento da prolactina (risperidona), disfunção erétil, aumento do peso (clozapina e olanzapina), alterações do metabolismo da glicemia e SIADH;
- síndrome maligna dos neurolépticos (potencialmente fatal – rigidez muscular, hipertermia, depressão da consciência e disfunção autonómica);
- Urinários: retenção urinária (efeito atropínico) e priapismo;
- Outros: hipotermia e lúpus.

Os medicamentos com acção anticolinérgica como os antiespasmódicos atropínicos, os antidepressivos tricíclicos, os antihistamínicos H1 sedativos (clemastina, difenidramina, prometazina) e os antiparkinsonícos anticolinérgicos potenciam os efeitos anticolinérgicos dos neurolépticos.

A tizanidina, a ciclobenzaprina e o baclofeno, relaxantes musculares de acção central, têm efeitos anticolinérgicos, de acordo com Rochon. (Rochon, Schmader, Sokol, 2010)

A associação entre os medicamentos que prolongam o intervalo QT, como os abaixo indicados, aumenta o risco de arritmias graves, como a de Torsades de Pointes:

- a. antiarrítmicos – quinidina, disopiramida, amiodarona, sotalol
- b. neurolépticos – fenotiazinas, sulpiride, amisulpride, haloperidol
- c. antidepressivos tricíclicos
- d. antibióticos: eritromicina, moxifloxacina

2.5.5. Psicoestimulantes

– Metilfenidato e Modafinil

Efeitos adversos mais frequentes:

Cefaleia, insónia, nervosismo, agressividade, convulsões, vertigens, parestesia, depressão, taquicardia, visão turva, febre, artralguas, urticária, xerostomia, anorexia, dor abdominal, náuseas, vómitos e alteração das provas de função hepática.

O metilfenidato não deve ser associado a IMAO pelo risco de crise hipertensiva, nem com agonistas directos ou indirectos da dopamina, incluindo antidepressivos tricíclicos ou com antagonistas da dopamina, incluindo antipsicóticos.

2.5.6. Bloqueadores dos receptores NMDA

Efeitos adversos mais frequentes:

Cetamina – hipertensão, taquicardia, tremor, nistagmo, depressão miocárdica

Amantadina – hipotensão ortostática, agitação, confusão

Baclofeno – vertigem, sonolência, cefaleia, convulsão

2.5.7. Bifosfonados

Efeitos adversos mais frequentes:

Hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipocaliemia, náusea, diarreia, agravamento da retenção nitrogenada

2.5.8. Quimioterapia

Os alquilantes como a ifosfamida e a ciclofosfamida induzem a enzima CYP3A.

O etoposido é metabolizado pela CYP3A4; quando associado a fenitoina ou barbitúricos aumenta o clearance destes agentes.

Quando o metotrexato é associado a AINE como o ibuprofeno e o cetoprofeno pode causar toxicidade letal.

A flutamida e os alcalóides da vinca podem provocar obstipação.

2.5.9. Radioterapia

A radioterapia (RT) (Chow, Fan, Hadi, Filipczakl, 2007) tem as seguintes indicações, de acordo com Hoskin, Oxford Textbook of Palliative Medicine, pp 526-47, 4.^a ed. 2010:

- Dor: metástases ósseas, metástases de tecidos moles e invasão intrínseca tumoral no tecido nervoso;
- Pressão local: compressão do canal medular por metástases ósseas ou extradurais, paralisia de nervos craneanos por metástases na base do crânio, carcinomatose meníngea e tumor cerebral;
- Obstrução: brônquica ou esofágica por tumor intrínseco ou linfadenopatia extrínseca, síndrome da veia cava superior por tumores mediastínico, pulmonar ou esofágico primários, linfadenopatia mediastínica metastática, hidrocefalia por meningite maligna, tumor cerebral primário ou metastático e edemas dos membros por linfadenopatia metastática;
- Hemorragia: hemoptise por tumor brônquico primário ou metastático e metástase brônquica;
- Hematúria: tumores primários do rim, do uréter, da bexiga ou da próstata;
- Hemorragia vaginal: tumores primários da vagina, do útero, metástase na vagina, hematemesa por tumor gástrico primário e rectorragia por tumores primários colorrectais ou anais;
- Lesões cutâneas: tumores primários ou secundários.

2.5.10. Outras formas de abordagem da dor que não farmacológicas:

O tratamento da dor oncológica em doentes em condições paliativas requer uma abordagem multidisciplinar, com envolvimento do médico, do enfermeiro, do psicólogo, do fisioterapeuta e do assistente social.

A dor crónica é acompanhada de condicionantes psicossociais que devem ser levados em consideração numa abordagem multidisciplinar.

A relação médico-doente deve permitir que o doente exponha as suas perspectivas em relação ao tratamento após esclarecido sobre a sua situação clínica e os objectivos a alcançar com a terapêutica proposta.

A dor crónica manifesta-se como uma constelação psicológica de características cognitivas, emocionais e comportamentais. Numerosos estudos revelam que uma parte significativa de doentes com dor crónica apresenta depressão, ansiedade ou distúrbios de somatização.

Em 2001 a Comissão de acreditação de Organizações de Saúde introduziu o conceito de dor como «quinto sinal vital».

Uma análise de custo feito por Lieban, em 2006, numa população com lombalgia crónica, sugeriu que o tratamento unicamente com medicação não melhorava significativamente os sintomas, contudo, tratamentos complementares como psicoterapia ou fisioterapia podem contribuir para uma abordagem mais global e efectiva.

Há que considerar as opções não farmacológicas possíveis nestes doentes (Passik, 2009):

Físicas	Exercício, ligaduras, colete, aplicação de calor ou frio local, fisioterapia, hidroterapia, massagens, terapia ocupacional, aparelhos mecânicos
Psicológicas	Exercícios de auto-controle, biofeedback, hipnose, psicoterapia, dessensibilização, terapia cognitivo-comportamental, terapia de relaxamento; estabelecer objectivos e estratégias para os alcançar
Intervencionais	Radioterapia, técnicas cirúrgicas de neuroablação, vertebroplastia, cordotomia, neurectomia, bloqueio neuronal: bloqueio de nervos simpáticos, bloqueio do ramo mediano, bloqueio intercostal, bloqueio do plexo braquial, bloqueio femoral e bloqueio do plexo celíaco, injeção nos pontos gatilho, injeções articulares, injeções medulares, Estimulação Nervosa Eléctrica Transcutânea (TENS), Terapias de implante: estimulador da medula, bomba intratecal

- Procedimentos complementares e de medicina alternativa: acupunctura, terapia quiroprática, abordagens nutricionais e nutroquímicas, terapias energéticas
- Mudanças de estilo de vida: perda de peso, exercício

3. LEGISLAÇÃO PORTUGUESA SOBRE OPIÓIDES

Legislação portuguesa sobre a comparticipação no regime geral no ambulatório.

O Diário da República, 2.^a Série n.º 69 de Abril de 2008, na sessão referente ao Ministério da Saúde determina através do Despacho n.º 10279/2008 que:

«Os analgésicos estupefacientes, nomeadamente os opióides, são comparticipados pelo escalão C (37%) de comparticipação no regime geral em ambulatório.

Tratando-se de medicamentos indispensáveis ao tratamento da dor oncológica moderada a forte importa, por motivos de saúde pública, reduzir a prevalência da mesma, facilitar o acesso dos doentes a esta terapêutica, promovendo a equidade e universalidade do tratamento da dor e contribuir para uma melhoria significativa da qualidade de vida dos doentes oncológicos.

Assim considera-se existir interesse público na atribuição da comparticipação pelo escalão A (95%) dos medicamentos opióides, quando prescritos para a dor oncológica moderada a forte.

«...O médico prescritor deverá fazer menção expressa do presente despacho, na receita....»

Sucessivamente aos Despachos n.º 5725/2010 e n.º 5726/2010 publicados no Diário da República, 2.^a Série, n.º 62, de 30 de Março de 2010 «Face à solicitação de comparticipação de novos medicamentos destinados ao mesmo fim terapêutico e à caducidade da comparticipação de medicamentos por não comercialização...» foi actualizada a lista dos opióides comparticipados. Os Despachos n.º 5824/2011 e n.º 5825/2011, publicados no Diário da República, 2.^a Série, n.º 66 de 4 de Abril de 2011 determinam que o anexo do Despacho n.º 10279/2008, passa a ter a seguinte redacção:

Anexo: Grupos e subgrupos farmacoterapêuticos

Sistema nervoso central – analgésicos estupefacientes:

- Buprenorfina:

Buprex® 0,2 mg comprimidos sublinguais.

Transtec® 35 µg/h, 52,5 µg/h e 70 µg/h sistemas transdérmicos.

- Fentanilo:

Actiq® pastilhas a 0,2 mg, 0,4 mg, 0,6 mg, 0,8 mg, 1,2 mg e 1,6 mg.

Durogesic® sistemas transdérmicos a 12 µg/h, 25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h, e 100 µg/h.

Fentanilo® Actavis, Ardicat, Pharmakern Sandoz sistemas transdérmicos a 12,5 µg/h, 25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h e 100 µg/h.

- Hidromorfona:

Jurnista® comprimidos de liberação prolongada a 8 mg, 16 mg, 32 mg e 64 mg.

- Morfina:

Oramorph® orais líquidas e semi-sólidas a 6mg/ml e 20 mg/ml.

MST 1®, MST® 3, MST® 6 e MST® 10, comprimidos de liberação prolongada de 10mg, 30 mg, 60 mg e 100 mg.

Sevredol® 10mg e 20mg.

Grumorph®, cápsulas de liberação prolongada a 10 mg, 30 mg, 60 mg e 100 mg.

4. CONSUMO INAPROPRIADO DE OPIÓIDES

Existe preocupação pela comunidade científica pela forma como é consumido o opióide (Franck *et al.*, 2008 & Okie, 2010).

Nos EUA existem determinações legisladas para a prescrição de opióides. Um Guia de Política de Prescrição de Opióides Estatal fornece orientações para a prescrição correcta de opióides, salvaguardando o direito ao alívio sintomático do doente com dor (Brushwood, 2008 & Anderson, Perry, Fishmann, 2010).

O sub-tratamento da dor crónica por preocupação em relação ao facto de adicção ou utilização recreativa afecta a saúde pública e a segurança.

Passik apresenta num artigo da *Mayo Clin Proc* de 2009 num gráfico a partir de *Exp Clin Pharmacol* que os consumidores de opióides são classificados em dois grupos:

- os utilizadores não-médicos de opióides: adictos; abusadores de substância; utilizadores recreativos; auto-medicados
- os doentes com dor: aderentes; traficantes de fármacos; abusadores de substâncias; adictos

Existem vários instrumentos utilizados para prever comportamentos inadequados em doentes sob terapêutica crónica com opióides, entre os quais o *Screening and Opioid Assessment for Patients with Pain* (SOAPP), um questionário desenhado com esse propósito.

Foi publicada uma validação do instrumento revisado SOAPP-R (Butler *et al.*, 2008) que conclui ser este método capaz de determinar os doentes que têm mais dificuldade em gerir o

seu próprio consumo de opióides e possam requerer monitorização e abordagem por parte do médico prescritor.

Foi publicado um artigo (Chou *et al.*, em 2009) em que foram comparados o SOAPP, SOAPP-R, *Current Opioid Misuse Measure* (COMM) e *Opioid Risk Tool* (ORT) concluindo, contudo, ser limitada a evidência de predição e identificação de comportamentos inadequados relacionados com fármacos, através destes instrumentos.

Foi apresentado outro instrumento para avaliação do risco de abuso de opióide em doentes medicados para dor crónica – *Pain Medication Questionnaire* (PMQ). (Holmes *et al.*, 2006)

Foi estudada (Wu *et al.*, 2006) a aplicação do *Addiction Behaviors Checklist* (ABC) validando este instrumento para identificar comportamentos característicos de adicção relacionados com a prescrição de opióides em populações com dor crónica. Os achados psicométricos reforçam ser o ABC uma ferramenta útil para aceder ao comportamento do doente com dor crónica.

Jovey em 2010, referiu diversos instrumentos e aplicou questionários para avaliar e caracterizar a população medicada com opióides e determinar o risco de má utilização pelo doente, complementando o estudo com informação sobre a abordagem da abstinência a opióides.

O Instrumento de Risco de Opióide (ORT) considera cinco itens com pontuação de acordo com o género feminino ou masculino (Webster, Webster, 2005). Os factores preditores de comportamentos aberrantes em doentes tratados com opióides são:

- 1) História familiar de abuso de substâncias (álcool, drogas ilícitas, fármacos prescritos)
- 2) História pessoal de abuso de drogas (álcool, substâncias ilícitas e fármacos prescritos)

- 3) Idade
- 4) História de abuso sexual pré-adolescente
- 5) Doença psicológica: distúrbio de déficit de atenção, distúrbio obsessivo compulsivo, doença bipolar, esquizofrenia, depressão

O cálculo do risco é avaliado de acordo com o *score*: risco baixo (0-3); risco moderado (4-7); risco alto (>8).

5. ESCALAS DE AVALIAÇÃO DE SINTOMAS

5.1. Instrumentos utilizados no estudo

- *Edmonton Symptom Assessment Scale* – ESAS

Bruera *et al* desenvolveram, no Canadá, em 1991, um instrumento de avaliação de sintomas, fácil e de rápido acesso, para aplicar duas vezes ao dia, a doentes com neoplasia avançada admitidos numa Unidade de Cuidados Paliativos.

O ESAS foi desenhado para determinar a carga de sintomas no doente com uma neoplasia avançada (Heedman, Strang, 2001).

São avaliados, por ordem: a dor, o cansaço, as náuseas, a depressão, a ansiedade, a sonolência, o apetite, a sensação de bem-estar e a falta de ar, com a possibilidade de o doente acrescentar um décimo sintoma que ache pertinente.

Numa escala de zero a dez (Escala Visual Analógica) o doente avalia o sintoma no preciso momento em que preenche o questionário.

Este instrumento foi validado em vários países (Chang, Hwang, Feuerman, 2000; Apfelbaum *et al.*, 2004; Nekolaichuk, Watanabe, Beaumont, 2008; Richardson, Jones, 2009 & Tassari, Montanari, Maltoni, 2007), entre os quais Portugal (Bernardo, 2006).

Após três meses de aplicação do ESAS no Serviço de Cuidados Paliativos do IPO-Porto 70% dos processos tinham um registo sistemático de intensidade dos sintomas, em substituição da escala qualitativa utilizada anteriormente (Paiva *et al.*, 2008).

De acordo com Richardson em 2009, os instrumentos de avaliação de sintomas sistémicos completados pelos doentes em regime de ambulatório ou de internamento possibilitam uma melhoria do registo, da eficácia, do consentimento informado, dos cuidados administrados, da adesão do doente e, por fim, da satisfação com a assistência dada ao doente. Neste artigo foi feita uma revisão sistemática de 39 artigos de 25 instituições diferentes, 33 dos quais focavam doentes oncológicos aos quais foi aplicado o ESAS. Dos 29 estudos em palição cinco incluíam doentes em terapêutica activa além dos cuidados paliativos e de suporte. Quatro faziam radioterapia e um estava sob QT paliativa. A distribuição dos *scores* tinha uma amplitude grande, que variava entre 6 e 75. A náusea era o item mais baixo e a qualidade de vida o mais alto. Chow, em 2007, encontrou coeficientes de correlação de Spearman significativos entre os nove sintomas entre 0,15 e 0,68.

Numa escala maior foram feitas correlações e atribuídos factores estatísticos a três grupos: um com fadiga, dor, bem-estar e sonolência; o segundo com ansiedade e depressão e o terceiro com apetite e náusea. Cada factor tinha consistência interna com α de Cronbach entre 0,68 e 0,80. Demonstrou-se que os itens estavam interrelacionados e que a associação representava um constructo latente.

Vários estudos foram feitos sobre a validação do ESAS em diferentes populações (Vignaroli *et al.*, 2006); entre os quais um realizado por Nekolaichuk em 2008, em que foram revistas 87 publicações entre 1991 e 2006 em populações com neoplasia avançada provenientes dos EUA, Canadá, Suíça, Itália e Austrália.

Davison, em 2006 determinou a carga sintomática determinada pelo ESAS e por KDQOL (*Kidney Disease Quality of Life-Short Form* – sintomas, efeitos da doença renal e carga da doença renal), através da validação longitudinal de ambos. Foram aplicados a 261 doentes em hemodiálise os dois instrumentos. A correlação de Pearson entre ambos os *scores* foi forte (>0,5).

Outro estudo realizado por Bradley em 2005 avaliou a carga dos sintomas através do ESAS em doentes externos numa Clínica de Radioterapia Paliativa, aplicado na primeira consulta. Os doentes eram referenciados por metástases ósseas, cerebrais, massa tumoral ou outros. Os doentes com pior *Karnofsky Performance Status* (KPS <60) tinham os *scores* mais altos em todos os nove sintomas. Foram identificados os sintomas que mais perturbavam estes doentes tendo sido o ESAS um instrumento útil para planear o tratamento da dor e de outros sintomas.

- Escala Visual Analógica – EVA

Em 2001 foi publicado um estudo de Rhodes em que foram avaliados doentes aleatorizados, seguidos em oncologia médica e radioterapia antes e após a intervenção da utilização de uma escala numérica de avaliação de sintomas.

A intensidade da dor era avaliada usando instrumento de medição da dor de Hopkins, um instrumento de plástico de dois lados, com um marcador que o doente desloca no sentido horizontal, numa escala de zero a dez.

Foi definido que um score superior ou igual a 4 é «dor significativa» e superior ou igual a 7 é «dor severa».

Após a intervenção a documentação médica nos *scores* atribuídos à dor nos registos de cada doente ambulatorio aumentou de 0 para 4,8% (quantitativa) e de 60 para 68,3% (qualitativa).

- A escala *Eastern Cooperative Oncology Performance Status* (ECOG-PS)

É uma das ferramentas estatísticas de *performance status* utilizada para prever a sobrevida em doentes com cancro avançado. Foi utilizada neste trabalho de investigação a escala como publicada no Am. J. Clin. Oncol. por Oken M. *et al.* em 1982, revisitada em Julho de 2006.

5.2. Outros Instrumentos de avaliação clínica

5.2.1. Prognóstico:

- *Palliative Prognostic Score* (PaP) associa a pontuação da escala *Karnofsky Performance Status* (KPS), sintomas (dispneia e anorexia), dados laboratoriais (n.º de leucócitos e % de linfócitos) e a *Clinician's Prediction of Survival* – CPS.
- *Palliative Performance Scale* (PPS), desenvolvida primariamente como uma modificação da escala de Karnofsky (KPS). Está validada e apresenta correlações variáveis com a sobrevida.

5.2.2. Sintomas:

5.2.2.1. Delirium

Foram revistos vários instrumentos (Wei, Fearing, Sternberg, Inouye, 2008 & Ryan *et al.*, 2009). O *Confusion Assessment Method* (CAM) foi aplicado por Ryan a doentes em Unidades de Cuidados Paliativos.

O CAM foi desenvolvido para auxiliar os clínicos a rápida e acuradamente diagnosticarem o delirium em doentes geriátricos. Inclui um instrumento e um algoritmo. O instrumento avalia a presença, a gravidade e a flutuação de nove factores: instalação aguda, desatenção, pensamento desorganizado, alteração do estado de consciência, agitação ou lentificação psicomotora, desorientação, distúrbio da memória, distúrbio da percepção e alteração do ciclo sono-vigília.

Mostrou-se um instrumento de avaliação válido.

O algoritmo diagnóstico do CAM é baseado em quatro dos nove itens.

O algoritmo estabelece que o diagnóstico é sugerido se houver evidência de:

- 1) alteração aguda do estado mental
- 2) desatenção
- 3) desorganização de pensamento
- 4) alteração do estado da consciência.

O diagnóstico de delirium implica a presença dos itens 1, 2 e ou 3 ou 4. Sensibilidade do teste de 94 a 100%, especificidade de 90 a 95%, valor preditivo positivo de 91 a 94%, valor preditivo negativo de 81 a 100% e concordância convergente com outro teste de avaliação do estado mental como o *Mini-Mental State Examination* (MMSE).

Bush e Bruera fizeram um estudo em 2009 onde avaliaram as causas mais frequentes do delirium em doentes oncológicos e a utilização de instrumentos de avaliação de delirium. A causa mais frequente é a associada a psicofármacos e opióides e é potencialmente reversível.

Foi abordada a neurotoxicidade induzida por opióides e feita a distinção entre delirium hiperactivo e misto (induzidos por fármacos) e o delirium hipoactivo (associado a desidratação e encefalopatias).

5.2.2.2. Desconforto

O *Memorial Symptom Assessment Scale* (Portenoy *et al.*, 1994) é um instrumento desenvolvido para avaliar a carga de sintomas nos doentes. Portenoy, do Serviço da Dor do Departamento de Neurologia do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, em Nova York,

USA fez um trabalho onde avalia a prevalência, as características e o grau de desconforto sintomático, através deste instrumento.

Foram avaliados 32 sintomas físicos e psicológicos que possam ter ocorrido na semana anterior à aplicação do questionário numa população com neoplasias.

Surgiram posteriormente subescalas com menos itens, entre as quais a *Memorial Symptom Assessment Scale-Global Distress Index* (MSAS-GDI), em que 10 itens avaliam a carga sintomática total. A GDI é a média da frequência de quatro sintomas psicológicos prevalentes (sentir-se triste, preocupado, irritável e nervoso) e o grau de desconforto associado a seis sintomas físicos prevalentes (perda de apetite, falta de energia, dor, sonolência, prisão de ventre e boca seca).

O grau de desconforto sintomático (*symptom distress*) é definido como o grau de desconforto referido pelos doentes e medido pela ocorrência (frequência), características (gravidade) e incómodo.

Foram aplicados o *Memorial Symptom Assessment Scale*, outras medidas de condição psicológica, performance status, perturbação sintomática e a qualidade de vida global a 243 doentes. Foram aplicados de forma aleatória aos doentes os questionários:

- MSAS (33 itens) e suas subclasses: a MSAS-GDI (10 itens), a PSYCH (6 itens) e a PHYS (12 itens)
- *Memorial Pain Assessment Card*: com escala visual analógica para intensidade da dor, alívio da dor e melhoria do humor e uma escala categórica para intensidade da dor.
- *Rand Mental Health Inventory* (MHI): com duas subclasses de *scores*:
 - MHI Desconforto e MHI Bem-estar.

- *Funcional Living Index – Cancer* (FLIC): fornece uma medida global de QOL (qualidade de vida).
- *Symptom Distress Scale* (SDS): fornece uma avaliação válida e global de desconforto sintomático.
- *Karnofsky Performance Status Scale* (KPS): avaliação do *performance status*.

O autor admite que uma única escala de medição de desconforto é o método mais eficiente para obter o impacto clínico de um sintoma. O número de sintomas estava fortemente associado a desconforto psicológico e a deficiente qualidade de vida.

A *Symptom Distress Scale* (SDS) foi criada para um ensaio clínico para medir efeitos adversos directamente relacionados com opióides num contexto pós-operatório (Apfelbaum *et al.*, 2004; Portenoy *et al.*, 1994; Wheeler, Oderda, Ashburn, Lipman, 2002 & Zhao, Chung, Hanna, 2004). Foi adaptada a partir do *Memorial Symptom Assessment Scale*.

Doze sintomas relacionados com opióides eram avaliados pela SDS:

Náusea, vômito, obstipação, retenção urinária, dificuldade de concentração, sonolência, sensação de tontura, sensação de confusão, fadiga, prurido, boca seca e cefaleia.

Todos os sintomas eram avaliados de acordo com a frequência, a gravidade e o desconforto utilizando escalas categoriais. Através do método desenvolvido por Portenoy *et al.* foi verificado que os doentes com mais eventos clinicamente significativos registavam níveis inferiores de satisfação e de actividade diária, além de mais horas de assistência domiciliária comparando com os que não apresentavam eventos clinicamente significativos (CME)

secundários a opióides. Concluiu-se com este estudo serem os *scores* SDS e CME instrumentos válidos para monitorizar efeitos adversos relacionados com opióides em doentes pós operatórios medicados para a dor.

5.2.2.3. Dor

O primeiro estudo de investigação epidemiológica europeu sobre a forma de tratamento da dor oncológica em unidades de cuidados paliativos europeus é apresentado como um corte transversal (Klepstad *et al.*, 2005).

Foram incluídos 3030 doentes com cancro, de 143 centros de cuidados paliativos, de 21 países europeus, entre os quais Portugal, tendo como membro da Comissão de Investigação da *European Association of Palliative Care* português Dr. Ferraz Gonçalves.

Neste estudo as neoplasias mais frequentes foram da mama, pulmão e colorrectal.

As metástases eram ósseas, hepáticas e pulmonares, por ordem de frequência. O local primitivo do tumor e a localização das metástases não se relacionaram com a intensidade da dor. Trinta e dois por cento dos doentes tinham dor moderada a grave. Dos doentes medicados com morfina, $\frac{3}{4}$ eram tratados com doses inferiores a 150mg/d e a uma muito pequena percentagem foram administradas doses superiores a 1000mg/d. A codeína e o dextropropoxifeno não foram administrados a doentes portugueses, ao contrário de tramadol. As vias sc ou ev foram utilizadas em mais de 30% dos doentes portugueses.

Manchikanti, Smith *et al* publicaram um artigo na Revista *Pain Physician*, 2009 que descreveu revisões sistemáticas e meta-análises de estudos observacionais e *guidelines* na abordagem da dor.

Definem revisão sistemática como «a aplicação de estratégias científicas para limitar os confundimentos pela reunião sistemática, peritos clínicos e a síntese de todos os estudos relevantes num específico assunto.»

A meta-análise começa com uma revisão sistemática imparcial que inclui artigos escolhidos de acordo com um determinado critério e é o seu objectivo final.

Criteriosamente são detalhados neste artigo os passos a percorrer para a realização de revisões sistemáticas e meta-análises.

Foi realizado um estudo pelo departamento educacional da *Janssen Pharmaceutica Product* (Passik *et al.*, 2004) para o desenvolvimento de um instrumento de avaliação e documentação da dor - *Pain Assessment and Documentation Tool* (PADT).

Foram avaliados quatro factores: alívio da dor, funcionalidade do doente, efeitos adversos e comportamentos inadequados relacionados com o fármaco.

Neste estudo o PADT mostrou ser um instrumento útil aos clínicos para a avaliação de várias consequências à utilização de opióides e uma forma fácil de documentação e monitorização adequada do doente.

Para a avaliação multidimensional da dor em doentes idosos com neoplasia devem ser incluídos (Delgado-Guay, Bruera, 2008):

- História: caracterização da dor, estadiamento do tumor, QT ou RT, escalas de dor
- Performance status pela KPS ou ECOG
- Avaliação de actividades de vida diária – ADL (escala de 6 itens de Katz) ou IADL-*Instrumental* ADL (escala de 8 itens de Lawton)
- Avaliação de comorbilidades
- Avaliação dos fármacos e possíveis interações medicamentosas
- Avaliação de outros sintomas físicos, como ESAS (tem consistência interna, validade de critério e validade concorrente) ou radiografias em caso de suboclusão
- Avaliação de sintomas psicossociais: ansiedade/ depressão
Avaliação de Exaustão de Familiar/Cuidador
- Avaliação do estado cognitivo, através do *Mini-Mental State Examination* – MMSE ou de delírio, através de instrumentos com propriedades psicométricas adequadas como com o *Confusion Assessment Method* - CAM
- Avaliação espiritual
- Avaliação da adesão à terapêutica

Em estudo de Rowbotham *et al.*, 2003, foram incluídos cem adultos com dor neuropática devido a neuropatia periférica ou lesão nervosa focal, neuralgia pós-herpética, lesão medular com mielopatia incompleta, lesão central pós-AVC ou lesão cerebral focal ou esclerose múltipla. Concluiu-se que doses mais elevadas de opióide são mais eficazes na redução da

dor, mas em alguns doentes, não foi alcançado alívio algico ou surgiram efeitos adversos intoleráveis.

Numa revisão das *Guidelines* da Sociedade Americana de Médicos Intervencionistas da Dor: Opióides no tratamento da dor crónica não-oncológica (Trescot, 2008) é considerado que, em termos de gastos com a saúde pública, os cuidados com os doentes com dor crónica podem exceder os custos combinados do tratamento de doentes com doença coronária, cancro e SIDA (Hough J, Estimative The Health Care Utilization Cost: associated with People with disabilities; Data from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey (MEPS). *Annual meeting of the Association for Health Services Research*, Los Angeles, USA, 2000).

Estudos económicos para a dor crónica calculam serem gastos cerca de 86 bilhões de dólares por ano (Trescot *et al.*, 2008).

Um estudo transversal em 28.902 trabalhadores adultos evidenciou que 13% deles tiveram perda da produtividade durante duas semanas devido a situações dolorosas. Em termos económicos a perda da produtividade foi calculada custar 61,3 bilhões de dólares, dos quais 14,4 bilhões devido a absentismo e o restante decorrente de redução da produtividade de trabalhadores que, apesar da dor, permaneciam ao trabalho.

Em estudos demográficos apresentados num Forum Internacional do Tratamento da Dor, em 2005 a projeção da população acima dos 60 anos tem um crescimento variado entre 22 e 34% entre 2000 e 2020 (Pergolizzi *et al.*, 2008). A dor é o sintoma mais prevalente nos idosos.

Nos EUA a dor crónica afecta cerca de 68 milhões de pessoas por ano, dos quais 25% (17,5 milhões) são idosos, enquanto 15 a 20% da população norte americana sofre dor aguda por ano (Delgado-Guay, Bruera, 2008).

No Reino Unido cerca de 50% da população acima dos 65 anos e até 60% da população acima dos 75 anos tem dor.

5.2.2.4. Fadiga

A fadiga é referida como um sintoma frequentemente relatado pelo doente mas pouco abordado pelo médico (Portenoy, 2000). A fadiga é reconhecida pelo doente como falta de energia, alteração do humor, distúrbio cognitivo, sonolência e fraqueza muscular. Factores precipitantes: a doença, medicação antineoplásica, distúrbios metabólicos, perturbações do sono e do humor.

6. METODOLOGIA

Por ser a dor um sintoma muito prevalente na população oncológica é oportuno fazer uma investigação que envolva o controlo algico e avalie os sintomas decorrentes da utilização dos opióides, fármacos de primeira linha na abordagem da dor oncológica.

Foi feita uma revisão bibliográfica, desde a leitura de ensaios clínicos randomizados e não randomizados, revisões sistemáticas de ensaios clínicos, textos apresentados em congressos, artigos de revisão e estudos observacionais, estudos de acuidade diagnóstica e meta-análises entre outros. Foram seleccionados artigos em línguas portuguesa, inglesa, espanhola e francesa. Esta revisão sistemática permitiu identificar uma escala numérica de efeitos adversos a opióides *Numerical Opiod Side Effect (NOSE)*, desenvolvida por Howard Smith (Smith, 2005), médico, professor associado e director académico do Pain Managment do Departamento de Anestesiologia do Albany Medical College, Albany, NY, USA.

Fontes de investigação a partir das seguintes bases de dados: Cochrane, MEDLINE e EMBASE, desde 2000 a 2012. Foram lidas as *guidelines* e outras fontes para o tratamento da dor oncológica, como American Pain Society Clinical Practice Guidelines Management of Cancer Pain in Adults and Children, 2005 ou Academy of Hospice and Palliative Medicine Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care, entre outras.

6.1. Instrumento de medida

A utilização de um instrumento de medida para avaliação dos efeitos adversos dos opióides tem todo o sentido, na perspectiva de monitorização da abordagem terapêutica e optimização da prescrição médica.

FERRAMENTA PARA AVALIAÇÃO NUMÉRICA DOS EFEITOS SECUNDÁRIOS DOS OPIÓIDES

Os analgésicos opióides podem associar-se a efeitos secundários. Se está a tomar um analgésico à base de opióides por favor classifique a intensidade dos seguintes sintomas que possa ter sentido na última semana. Os quadrados vão de 0 (não sentiu este sintoma) a 10 (este sintoma foi o pior que possa imaginar).

	Ausente										A pior
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Náuseas, vómitos e/ou perda de apetite											
Fadiga, sonolência, dificuldade em se concentrar, alucinações e/ou apatia											
Prisão de ventre											
Comichão											
Diminuição de desejo/função sexual											
Boca seca											
Dor ou desconforto abdominal, cólicas ou distensão											
Suores											
Dor de cabeça e/ou tonturas											
Não consegue urinar (retenção urinária)											

Nesta escala são avaliados nesta escala 10 itens.

O primeiro, o terceiro, o sexto e o sétimo avaliam sintomas gastrointestinais.

O segundo e o nono sintomas neuropsiquiátricos. O décimo avalia sintoma urinário e o quarto, o quinto e o sexto sintomas gerais não específicos de órgão.

Na pesquisa feita para Portugal não se encontrou uma validação de escala de efeitos adversos para opióides.

6.2. Validação cultural e linguística:

De acordo com Fortin (Fortin, 2009) foram obedecidos os aspectos normativos pelos quais é feita a validação transcultural de uma escala.

Para a criação de uma versão portuguesa foram utilizadas as metodologias de tradução-retroversão recomendadas na determinação de equivalências semânticas e linguísticas de um instrumento de medição em saúde.

Foi pedida a autorização da validação da escala ao autor. A resposta foi positiva, manifestando satisfação pelo interesse na utilização do NOSE e permissão para o fazer.

O método da retradução foi utilizado ao ter sido primeiro traduzido o enunciado da escala para português por dois tradutores. De seguida foram retraduzidos para inglês por um profissional da tradução. A versão original e a retroversão foram comparadas e corrigidas as diferenças e constatada a existência de consenso entre as duas traduções até à versão única aplicada à população em estudo.

- ❖ A validação cultural de uma escala implica a adaptação à terminologia usada no país, com particularidades regionais, se for o caso (Ferreira, Pinto, 2008).

❖ **Validade de conteúdo**

Foi realizada por duas médicas, uma especialista em Medicina Interna e outra mestre em Cuidados Paliativos, que concordaram com a avaliação do conteúdo para a aplicação da escala NOSE para identificação de efeitos adversos dos opióides, após feita uma reflexão sobre o significado do conceito no contexto da investigação e examinada a relação entre os vários passos da investigação.

A forma mais adequada para obter uma informação real é recrutar os doentes em consulta numa Unidade de Cuidados Paliativos ou num serviço de internamento hospitalar.

6.3. Desenho do estudo

- **Formulação da questão**

- Pode ser aplicado o instrumento NOSE (*Numerical Opioid Side Effect*) numa amostra de doentes medicados com opióides, seguidos numa Unidade de Medicina Paliativa em Portugal?

É feito um estudo metodológico (Fortin, 2009); observacional, transversal, prospectivo, descritivo, aplicado e quantitativo.

A fidelidade e a validade do instrumento de medida são avaliadas pelo estudo metodológico.

Amostra:

Doentes seguidos na Unidade de Medicina Paliativa do Hospital de Santa Maria, em Lisboa. Em regime de ambulatório alargada para doentes em regime de internamento, atendidos por médica da Unidade, quando, a meio da recolha de dados se verificou a impossibilidade de completar a amostra em tempo pré-determinado somente com doentes em regime de ambulatório.

Na Unidade de Medicina Paliativa são atendidos por mês cerca de cinquenta doentes, dos quais cerca de trinta são novos doentes e vinte de consultas subsequentes.

População-alvo:

Cinquenta doentes oncológicos, atendidos na Unidade, medicados com opióides.

Seleção da amostra:

Amostra não causal, não probabilística, não aleatória e acidental.

Critérios de inclusão:

Doentes oncológicos, presentes em consulta na Unidade de Medicina ou internados num Serviço do Hospital de Santa Maria, física e psicologicamente capazes de participar na entrevista, que tenham assinado o consentimento informado ou, no caso de impossibilidade, que o cuidador principal o tenha feito.

Critérios de exclusão:

Doentes demasiado debilitados para poderem participar do estudo, ou que tenham recusado assinar o consentimento informado ou, no caso de impossibilidade, em que o cuidador principal se tenha recusado a fazê-lo.

Tipo de resultados:Resultado primário:

Evidência de efeito adverso do opióide como capaz de interferir no bem estar físico e psicológico do doente.

Resultados secundários:

Administração correcta do opióide, avaliação do grau de adesão à terapêutica, administração de fármacos adjuvantes, estado funcional e outras formas de terapêutica não medicamentosa.

6.4. Métodos estatísticos:

Foi utilizado SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versão 19 e Microsoft Office Excel; o teste de normalidade mais utilizado foi o de Shapiro-Wilk e o intervalo de confiança de 95% ($<.05$) estatisticamente significativo.

Medidas de tendência central: média e mediana

Medidas de dispersão: variância, desvio padrão e a amplitude de variação com mínimo e máximo.

Para o estudo da sensibilidade da escala NOSE foi utilizado o teste de normalidade.

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para a determinação da normalidade, com nível de significância $p>0,05$.

Validade de critério - foi efectuado o coeficiente de correlação de Pearson para determinação de correlações entre NOSE e ESAS – validade convergente. É significativo se <0.01 .

Para o estudo da Fidelidade foi determinado o α de Cronbach

Estatística descritiva:

Variáveis contínuas:

idade, duração da administração do opióide, duração da doença, posologia equivalente de morfina, EVA, NOSE, ESAS, Score NOSE, Score ESAS.

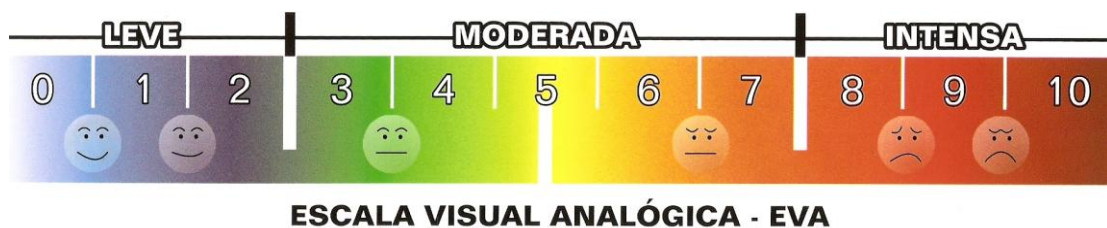
Variáveis categoriais (ou discretas):

A- Nominais: motivo da referenciação, origem da referenciação, local da neoplasia, tipo de opióide administrado, via de administração, fármaco coadjuvante, outras formas de terapêutica

B- Ordinais: estadiamento da neoplasia, ECOG e ECOG recodificado.

Outras escalas utilizadas:

▪ **Escala Visual Analógica - EVA**



Escala numérica de 0 a 10, que o doente utiliza para quantificar a dor.

0,1 e 2 – dor leve;

3,4,5,6 e 7 – dor moderada;

8,9 e 10 – dor intensa

▪ **ESAS - Edmonton Symptom Assessment Scale (Anexo)**

Foram utilizados cinco doentes como amostra piloto e o protocolo definitivo passou a usar o ESAS como escala de referência e foi aplicado a cinquenta doentes.

Foi utilizada a escala validada para português. São avaliados os seguintes nove sintomas numa escala de 0 a 10:

A dor; o cansaço; a náusea/enjoo; a depressão; a ansiedade; a sonolência; o apetite; a sensação de bem-estar; a falta de ar.

- **ECOG** - o *performance status* foi avaliado por Eastern Cooperative Oncology Group Funcional Index (ECOG), escala para aceder à forma como a doença afecta a vida do doente, as suas actividades de vida diária e condiciona o tratamento adequado e o prognóstico, publicada no *Am J Clin Oncol* por Oken *et al.* Os *scores* variam de 0 a 5:

0- assintomático

1- sintomático mas completamente ambulatorio

2- sintomático, <50% do dia acamado, ambulatorio e capaz de auto-cuidado mas incapaz de trabalhar

3- Sintomático, >50% do dia acamado, mas capaz de auto-cuidar

4- Limitado à cama; incapaz de auto-cuidar

5- Morte

Colheita de dados:

Aplicação de uma entrevista estruturada que consta de:

- colheita de dados demográficos;
- data, motivo e origem da referência para os Cuidados Paliativos;
- caracterização do tumor, sua localização e estadiamento;
- duração, tipo e posologia de opióide
- fármacos concomitantes
- outras formas de terapêutica

Aplicação da escala visual analógica (EVA)

Tabelas de Conversão de opióides (Anexo)

Aplicação do instrumento para avaliação dos efeitos adversos dos opióides (NOSE)

Aplicação do *Edmonton Symptom Assessment Scale* (ESAS) (Anexo)

Aplicação do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (Anexo)

7. RESULTADOS

7.1. Caracterização da amostra geral

Foram recrutados na totalidade 55 doentes, tendo sido os cinco primeiros utilizados como amostra-piloto.

Para uma caracterização do performance status do doente foi escolhida a ECOG *score*.

Uma vez que a informação dos primeiros cinco doentes, amostra-piloto foi inferior à dos restantes foi decidido fazer o tratamento estatístico dos cinquenta doentes a quem foi aplicada a entrevista estruturada, a EVA, o NOSE, o ESAS e o ECOG.

Dos cinquenta doentes, vinte e cinco foram abordados na Unidade, em regime de ambulatório e vinte e cinco estavam internados.

❖ Variáveis:

- **Sexo:** 27 feminino e 23 masculino.

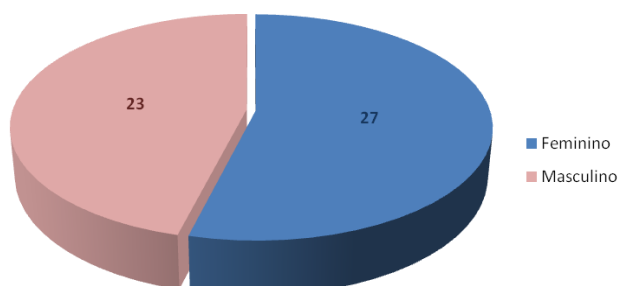


Figura 1. Sexo

- **Idade:** média 66 anos; IC (95%) = (62-70); mínimo 32 máximo 89; mediana 65; desvio padrão 14 anos; Teste de Normalidade p .11

- **Origem da referência:**

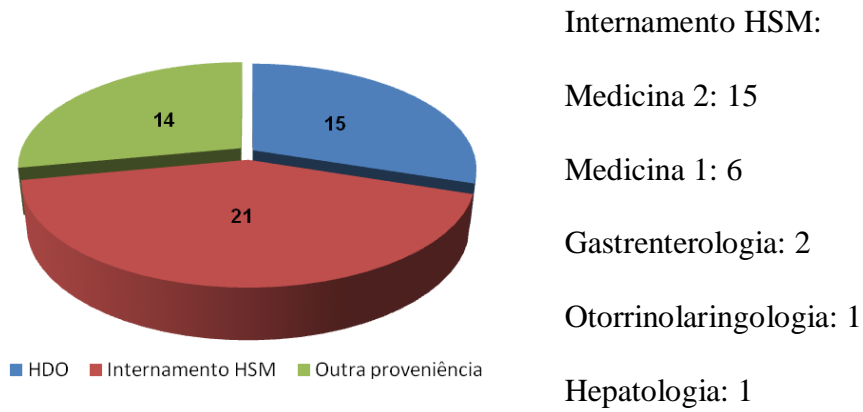


Figura 2. Origem da referência

- **Motivo da referência:** 37 (74%) para controlo algico; 13 (26%) outro

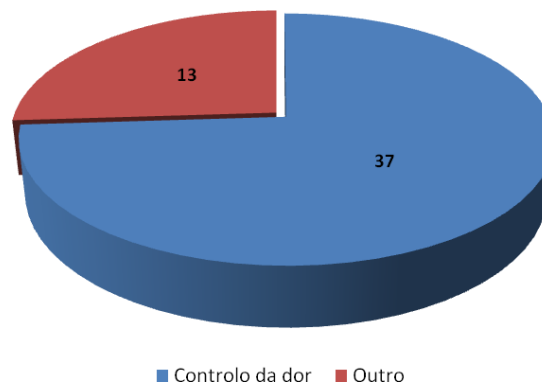


Figura 3. Motivo da referência

- **Localização do tumor:** cólon (9), pâncreas (8), tumor neuroendócrino (4), estômago (4), próstata (3), bexiga e urotélio (3) e outros.

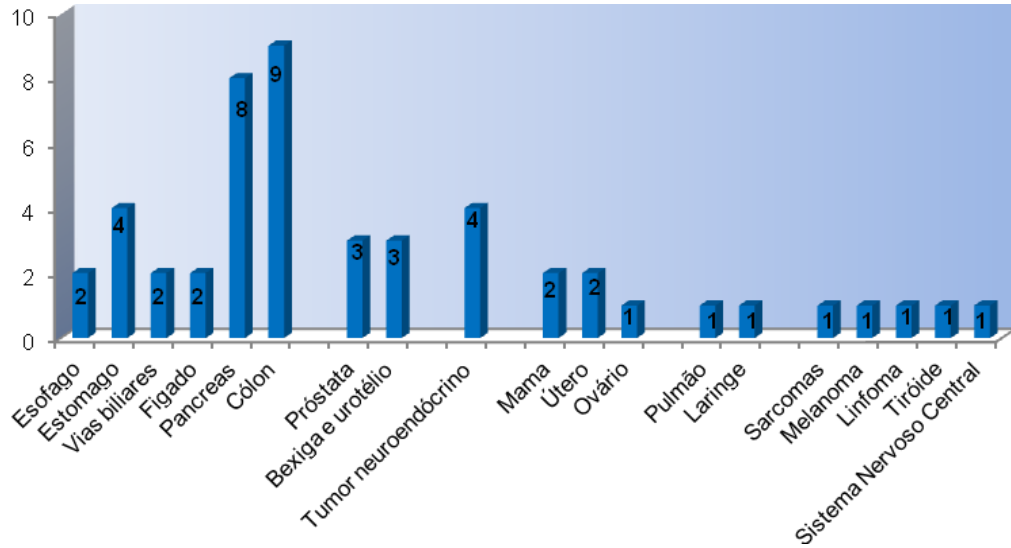


Figura 4. Localização do tumor

- **Estadiamento do tumor:** 43 metastizado (86%), 6 loco-regional (14%)

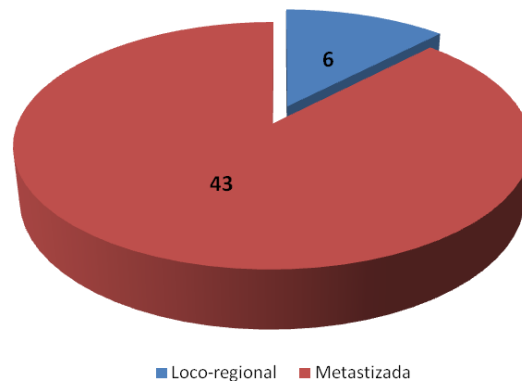


Figura 5. Estadiamento do tumor

- **Data do início da administração de opióides:** 2009 (1); 2010 (5); 2011 (15); *missing* (11)

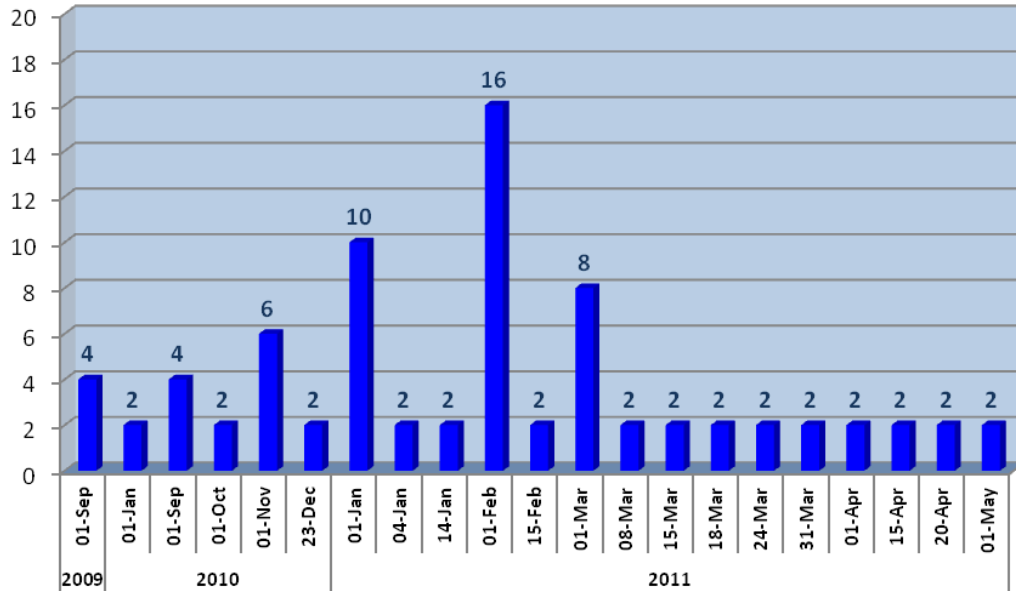


Figura 6. Data do início da administração de opióides

- **Opióide administrado:** buprenorfina 17. Morfina 15, tramadol 10, fentanil 7 hidromorfona 1

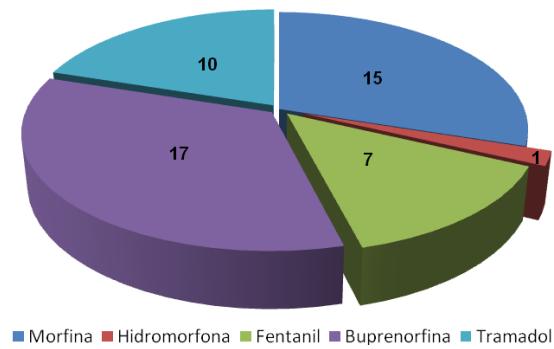


Figura 7. Opióide administrado

- **Vias de administração do opióide:** 24 TD, 18 oral e 8 ev/sc

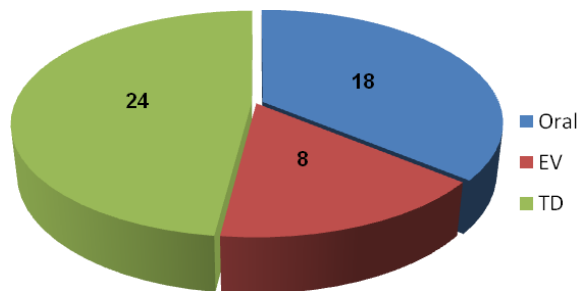


Figura 8. Vias de administração do opióide

- **Data de admissão na Unidade:**

De Setembro a Dezembro de 2010: 6

Em 2011: Janeiro 4, Fevereiro 10, Março 15, Abril 7, Maio 8.

- **Administração de fármacos:**

- Laxantes: 32 (64%)

- Antidepressivos: 36 (72%)

Tricíclicos: 13 (26%) – amitriptilina (13)

ISRS: 11 (22%) – sertralina (4), paroxetina (3), escitalopram (3), fluoxetina (1)

Atípicos: 7 (14%) – mirtazapina (4), trazodone (3)

IRSN: 5 (10%) – venlafaxina (5)

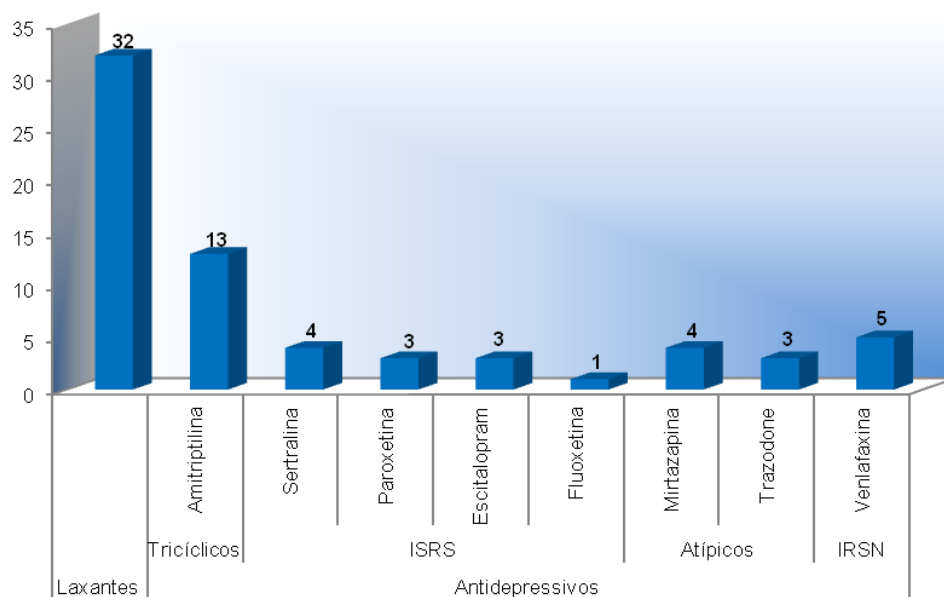


Figura 9a. Administração de fármacos (laxantes e antidepressivos)

- Benzodiazepinas: 24 (48%) – lorazepam (8), midazolam (4), diazepam (3), alprazolam (3), bromazepam (2), zolpidem (2), estazolam (1), oxazepam (1)
- Anticonvulsivantes: 29 (58%) – gabapentina (12), pregabalina (10), clonazepam (3), ácido valpróico (2), lamotrigina (1), carbamazepina (1)

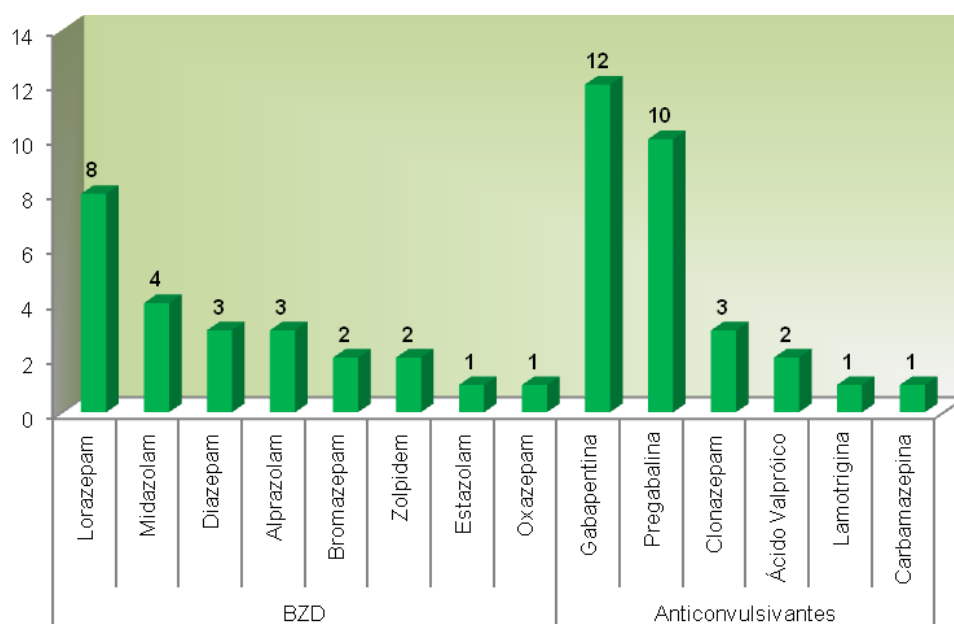


Figura 9b. Administração de fármacos (benzodiazepinas e anticonvulsivantes)

- Anti-eméticos: 27 (52%) – metoclopramida (23), domperidona (4)
- Corticosteróides: 27 (52%) – dexametasona (17), prednisolona (10)
- Anti-psicóticos Típicos: 18 (36%) – levomepromazina (12), haloperidol (5), quetiapina (1)
- Estimulantes do SNC: 6 (12%) – metilfenidato (4), modafinil (2)

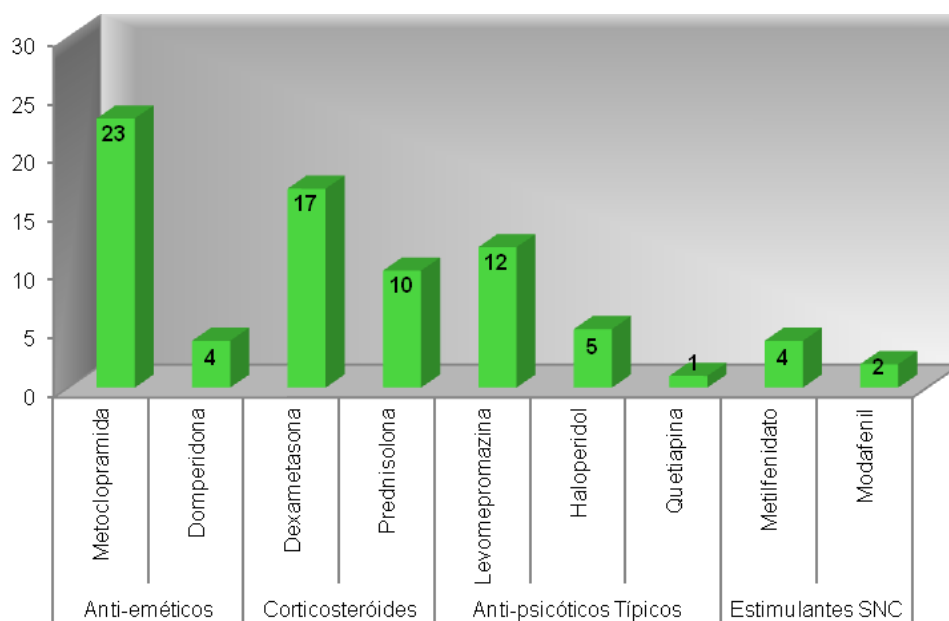


Figura 9c. Administração de fármacos (anti-eméticos, corticosteróides, anti-psicóticos típicos, estimulantes SNC)

- Analgésicos e AINE's: 29 (58%)
- Megestrol: 8 (16%)
- Butilescopolamina: 5 (10%)
- Octreótido: 4 (8%)

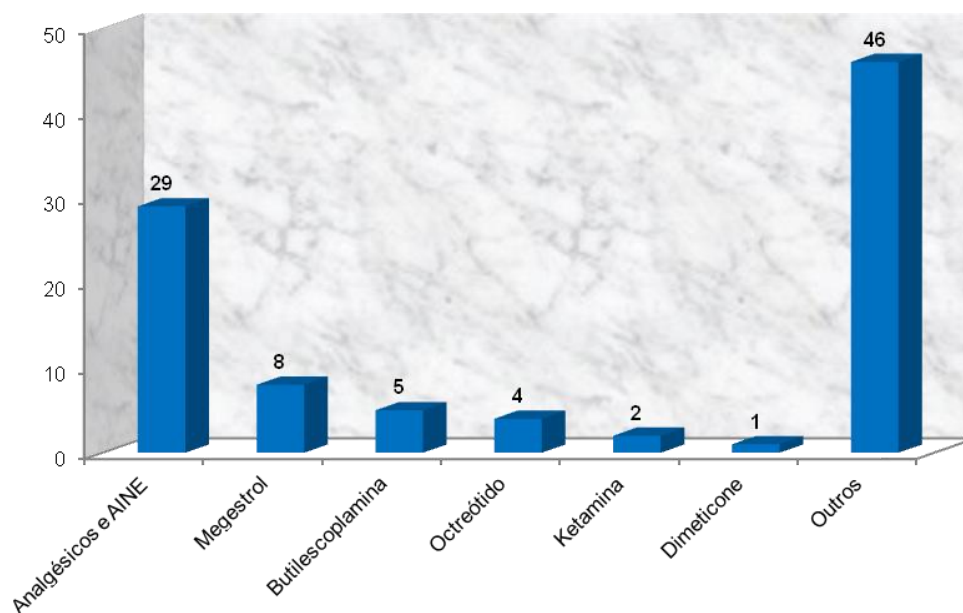


Figura 9d. Administração de fármacos (vários)

- **Outras formas de terapêutica:** QT 11 (22%); Cirurgia e QT 11 (22%); Cirurgia, RT e QT 9 (18%)

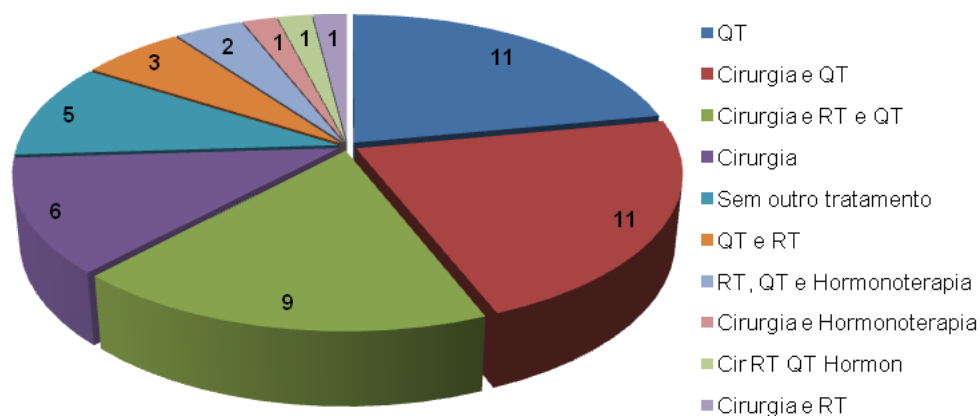


Figura 10. Outras formas de terapêutica

- **ECOG=4:** 22 (44%)

ECOG<4: 28 (56%), dos quais 11 (22%) são doentes ambulatoriais

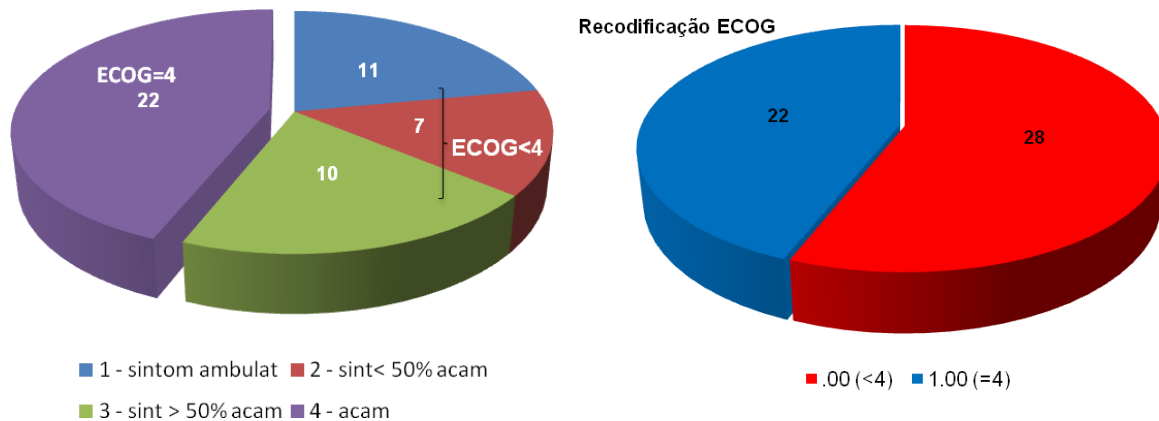


Figura 11. ECOG

❖ **Escala da Dor - EVA:**

Média 5,85; IC (95%) = (5.04-6.65); mediana 6; mínimo .0 máximo 10; Dp 2,84;

Teste de Normalidade: p .002

A validação de um instrumento de medida é um procedimento moroso e que merece várias considerações referentes à dificuldade de aplicação.

O grau de precisão com que esse instrumento mede o que se pretende depende da estrutura da ferramenta.

De acordo com Fortin é considerada suficiente uma amostra aleatória extraída de um universo de respondentes composta por cinquenta entrevistas, no caso de investigação académica.

Há duas avaliações fundamentais neste tipo de estudos em que está incluída a validação de um instrumento de medida:

- a Fidelidade comprovada através do cálculo de α de Cronbach para determinação da consistência interna (homogeneidade) do teste;
- a Validade: o cálculo da validade convergente, que visa avaliar a correlação com outros instrumentos que medem teoricamente o mesmo construto e.g. através de comparação de escalas. Faz-se o cálculo do coeficiente de correlação r de Spearman.

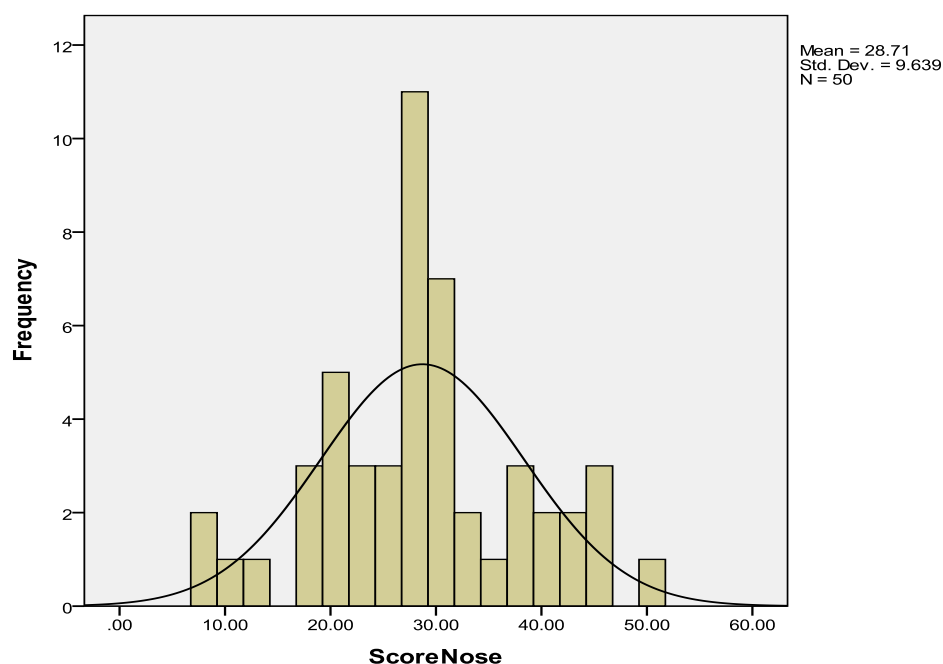
7.2. Qualidades psicométricas da NOSE

7.2.1. Sensibilidade

Teste de sensibilidade da escala NOSE – , com o gráfico da normalidade

Média 28.71; IC (95%) = (25.97-31.44); mediana 28; mínimo 8 máximo 51.5; Dp 9.63

Teste de Shapiro-Wilk p .428 – tem normalidade, como verificado pelo histograma com distribuição normal.



Conclui-se que o teste é sensível no score total da escala.

7.2.2. Validade de critério

Correlação entre um instrumento de medida e um outro instrumento (critério) que serve para comparar o mesmo fenómeno.

Comparação entre NOSE e ESAS

Validade Critério - Correlação de Pearson – Relação entre a NOSE e a ESAS			
Correlations			
		ScoreNose	ScoreEsas
ScoreNose	Pearson Correlation	1	.706**
	Sig. (2-tailed)		.000
	N	50	50
ScoreEsas	Pearson Correlation	.706**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	N	50	50

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Correlação de Pearson entre NOSE e ESAS: 0,76, positiva, alta

significativa para $p < 0.001$

Correlação inter-itens NOSE e ESAS

	ESAS1	ESAS2	ESAS3	ESAS6	ESAS7	ESAS8	ESAS9
NOSE1 Pearson Correlation Sig. (2-tailed)		.467** .001	.298* .035		.419** .002	.503** .000	
NOSE2 Pearson Correlation Sig. (2-tailed)		.783** .000		.531** .000	.326* .021	.471** .001	.402** .004
NOSE6 Pearson Correlation Sig. (2-tailed)				.373** .008			.288* .043
NOSE7 Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	.525** .000					.293* .039	
NOSE8 Pearson Correlation Sig. (2-tailed)						-.326* .021	
NOSE9 Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	.327* .020		.293* .039				
NOSE10 Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	.344* .015						

Validade discriminativa (capacidade da escala discriminar grupos que à partida esperamos terem resultados diferentes na escala em causa; foram criados dois grupos a partir da escala ECOG (ECOG<4 e ECOG=4) tendo-se comparado os resultados destes dois grupos nos resultados da escala NOSE (Total e itens da NOSE)

Comparação entre ECOG recodificada (ECOG <4 e ECOG =4) no score total do NOSE e nos itens.

Para comparar os dois grupos no total da NOSE usou-se o teste t de student para amostras independentes dado ter sido provado previamente a existência de uma distribuição normal nos dois grupos [Teste de Normalidade Shapiro-Wilk ECOG <4 (28) – p = 0,315 e ECOG =4 (22) – p = 0,262].

Score NOSE: ECOG <4: Média = 24,98 Dp = 8,45; ECOG =4: Média = 33,4, Dp = 9,10, o teste t de student revelou que o grupo com ECOG <4 tem uma média na NOSE significativamente mais baixa do que o grupo com ECOG =4 [t (48) = -3,402, p = 0,001].

Avaliação dos itens do NOSE para ECOG recodificada utilizou-se o teste Mann-Whitney para comparar os 2 grupos nos itens da ECOG dada a escala de resposta dos itens ser ordinal:

Significativo para:

NOSE 1 (ECOG <4: Média = 3.28 Dp = 3.27, ECOG =4: Média = 5.5 Dp = 3.1; U = 184,50, p = .015),

NOSE 2 (U = 155,50, p = .003)

próximo da significância para NOSE 10 (P = .059)

Não significativo para: NOSEs 3,4,6,7,8 e 9.

7.2.3. Fidelidade

Foram utilizados dois métodos: a consistência interna (grau de uniformidade ou de coerência existente entre as respostas dos sujeitos a cada um dos itens que compõem a prova) e a técnica de bipartição dos itens (correlação entre as duas metades).

7.2.3.1. Consistência interna

cálculo do coeficiente α de Cronbach

α de Cronbach do NOSE: .355 – deficiente correlação dos itens entre si

Fidelidade ao nível da Consistência Interna - Alpha de Cronbach da NOSE

Reliability Statistics	
Cronbach's Alpha	N of Items
.355	9

Item-Total Statistics		
	Corrected Item-Total Correlation	Cronbach's Alpha if Item Deleted
NOSE1	.211	.286
NOSE2	.550	.099
NOSE3	.168	.312
NOSE4	.253	.308
NOSE6	-.041	.418
NOSE7	.205	.291
NOSE8	-.120	.427
NOSE9	.057	.360
NOSE10	.044	.361

O cálculo da consistência interna da escala, eliminando cada item, continua $<.60$, o que indica que não se ganha em termos de α de Cronbach com a eliminação de qualquer item da escala.

7.2.3.2. Técnica metade-metade (bipartição dos itens)

Método de bipartição dos itens em duas metades, tendo em vista compará-los entre si.

Correlação r de Pearson .26 (baixo)

Score1nose: NOSE 1,3,6,8 e 10 e Score2nose: NOSE 2,4,7 e 9

		score2nose
score1nose	Pearson Correlation	.264
	Sig. (2-tailed)	.064
	N	50

Correlação entre as 2 metades não se revela estatisticamente significativa para $p < 0,05$, contudo o valor da significância obtido (0,064) está próximo do limiar estabelecido.

7.2.3.3. Correlação inter-enunciados

Estabelece o grau de correlação entre cada enunciado individual de uma escala e o score total da mesma medida. Utilização de uma matriz de intercorrelações:

**Validade de Construto – matriz de intercorrelações
Inter-Item Correlation Matrix**

	NOSE2	NOSE4	NOSE9
NOSE1	.521***	.053	-.026
NOSE2	1.000	.121	.138
NOSE3		.371**	-.124
NOSE4		1.000	.047
NOSE6			-.109
NOSE7			.326*
NOSE8			.024
NOSE9			
NOSE10			

***Significativo para $p \leq 0,001$, ** significativa para $p \leq 0,01$, * significativo para $p \leq 0,05$

Fidelidade interna do ESAS – α de Cronbach .638

Fidelidade ao nível da Consistência Interna - Alpha de Cronbach da ESAS

Reliability Statistics	
Cronbach's Alpha	N of Items
.638	9

Item-Total Statistics		
	Corrected Item-Total Correlation	Cronbach's Alpha if Item Deleted
ESAS1	.172	.647
ESAS2	.547	.543
ESAS3	.343	.605
ESAS4	.234	.631
ESAS5	.209	.636
ESAS6	.225	.633
ESAS7	.424	.588
ESAS8	.506	.571
ESAS9	.273	.620

Superior a .60 em ESAS 1: .64; ESAS 3: .60; ESAS 4: .63; ESAS 5: .63; ESAS 6: .63; ESAS7: .58; ESAS 8: .57; ESAS 9: .62;_ESAS 2: .54

o **Estatística descritiva**

Respostas dos inquiridos nas escalas NOSE e ESAS:

Estatística descritiva da escala NOSE

	IC (95%)	média	mediana	desvio padrão	mínimo	máximo
NOSE 1	(3.31-5.22)	4.27	5	3.37	.0	10
NOSE 2	(4.89-6.52)	5.7	6	2.85	.0	10
NOSE 3	(2.96-4.83)	3.9	4	3.28	.0	10
NOSE 4	(.29-1.10)	.70	.0	1.43	.0	7
NOSE 5	(5.79-11.53)	.6	8	1.15	8	10
NOSE 6	(4.83-6.56)	5.7	7	3.04	.0	10
NOSE 7	(3.12-4.95)	4.04	3.5	3.21	.0	9
NOSE 8	(.69-2.06)	1.38	.0	2.39	.0	9
NOSE 9	(.91-2.20)	1.56	.0	2.26	.0	8
NOSE 10	(.33-1.42)	.88	.0	1.91	.0	8

	IC (95%)	média	mediana	desvio padrão	mínimo	máximo
ESAS 1	(4.84-6.51)	5.68	6	2.93	.0	9.5
ESAS 2	(4.14-5.89)	5.0	5	3.09	.0	10
ESAS 3	(.98-2.29)	3.9	.0	2.31	.0	8
ESAS 4	(3.51-5.16)	4.34	5	2.90	.0	9
ESAS 5	(2.45-4.02)	3.24	3	2.77	.0	8
ESAS 6	(3.15-4.76)	3.96	3	2.82	.0	9
ESAS 7	(5.72-7.05)	6.39	7	2.34	.0	9.5
ESAS 8	(5.45-6.74)	6.1	6	2.27	1	10
ESAS 9	(.81-2.16)	1.56	.0	2.38	.0	9.5

Análise descritiva *score* NOSE e *score* ESAS

Score	IC (95%)	média	mediana	desvio padrão	mínimo	máximo	Teste de Shapiro-Wilk
NOSE	(25.97-31.44)	28.7	28	9.63	8	51.5	p.428
ESAS	(34.3-41.28)	37.84	36.75	12.13	16	66	p.446

❖ Posologia equivalente de morfina:

Média 98.8; IC (95%) = (72.75-124.86); mediana 60; mínimo 8 máximo 400; Dp 91.67; Teste de Normalidade p .000

Não há relação entre a dose de morfina e os itens e o total do NOSE, com maior proximidade à significância no NOSE 1 (p 0,39), NOSE 2 (p 0,23) e NOSE 6 (p 0,35)

8. DISCUSSÃO

A dor não controlada pode ter efeitos físicos deletérios, destrói a autonomia e a dignidade pessoal e a capacidade de decisão individual.

Interpretação do estudo em causa:

Vieses da amostra da população em estudo: relacionados com a seleção dos doentes com neoplasias avançadas e sintomas possivelmente relacionados com a doença de base que podem se confundir com os sintomas secundários à sobredose dos opióides.

A resposta ao questionário e a aplicação da escala nem sempre é feita com rigor pelo entrevistado devido à sua debilidade física e psicológica.

Foram excluídos da amostra os cinco doentes-piloto por não lhes ter sido aplicado o ESAS.

Foi verificado não haver diferenças entre as respostas obtidas entre os doentes seguidos em regime de ambulatório e os internados por terem características clínicas idênticas.

No actual estudo a dose equivalente de morfina administrada aos doentes apresentou uma variação ampla, com valores mínimo de 8 e máximo de 400mg diários; em média foram administrados 98.8 mg diários.

A dor foi estimada pela EVA com média de 5.8.

Considerando os resultados do NOSE: O ScoreNOSE é Normal, Shapiro Wilk p 0,48 (>0,05).

Item por item já não se verifica normalidade.

Validade de critério: correlações inter-itens:

- Extremamente significativas entre NOSE 1 (náuseas, vômitos e/ou perda de apetite – média 4.2) e NOSE 2 (fadiga, sonolência, dificuldade em se concentrar, alucinações e/ou apatia – média 5.7).

- Muito significativas entre NOSE 3 (prisão de ventre - média 3.9) e NOSE 4 (comichão – média .70).

- Significativas entre NOSE 7 (dor ou desconforto abdominal, cólicas ou distensão – média 4) e NOSE 9 (dor de cabeça e/ou tonturas – média 1.5).

Foi excluído da análise descritiva o NOSE 5 (diminuição do desejo/função sexual), aplicada somente a 3 doentes, por ser inoportuna a aplicação no contexto, evitando dessa forma embaraço entre o entrevistado e o entrevistador.

- Justificativa do α de Cronbach baixo (0,35): existência de várias variáveis a avaliar entre si, nomeadamente nos itens: NOSE 1: náuseas, vômitos e perda de apetite; NOSE 2: fadiga, sonolência, dificuldade em concentrar-se, alucinações ou apatia; NOSE 7: dor abdominal, cólicas ou distensão; NOSE 9: dores de cabeça ou tonturas.

O NOSE 2 (fadiga, sonolência, dificuldade em se concentrar, alucinações e/ou apatia) item a correlação mais importante (.55), sendo os NOSE 6 (boca seca) e o NOSE 8 (suores) os que têm maior influência na redução da consistência interna.

- A validade convergente é boa: correlação de r Pearson de 0,71

Existe correlação r de Pearson significativa entre NOSE e ESAS (.706 – quanto mais próximo de 1, maior é a correlação), com maior correlação entre NOSE 2 e ESAS2 (.783).

ECOG recodificado: os indivíduos que tiveram scores mais elevados no ECOG recodificado ECOG=4 (média 33.4) foram também os que tiveram maiores scores no NOSE, comparativamente aos que tiveram ECOG<4 (média 24.98)- diferença extremamente significativa, com $p \leq .001$.

Validade de critério – comparação entre a ECOG recodificada (ECOG<4 e ECOG=4) no score total da NOSE e nos itens:

no teste de Shapiro-Wilk verificou-se normalidade do ScoreNose com $p .315$ para ECOG<4 e $p .262$ para ECOG=4.

O teste de normalidade também foi significativo para:

NOSE 1 com $p.001$ para ECOG<4 e $p .044$ para ECOG=4 e NOSE 2 com $p .087$ para ECOG<4 e $p .043$ para ECOG=4

Não há correlação entre a dose de morfina e os scores totais ou por item do NOSE.

Não se pode comparar o estudo actual com outro semelhante por não ter sido encontrado outro estudo na bibliografia consultada em que tivesse sido utilizado outro instrumento de medida de efeitos adversos de opióides. Contudo podem ser considerados dois estudos.

Um estudo feito por Håkonsen *et al.* «Design and validation of a medication assessment tool for cancer pain management», em 2006, na Noruega. O *Medication Assessment Tool for Cancer Pain Management* - MAT-CP foi testado em 109 doentes. Seis grupos fundamentais de aspectos foram analisados referentes aos doze meses anteriores: registos da caracterização da dor; início da terapêutica com opióides; analgesia contínua actual; analgesia intermitente

actual; seguimento do tratamento da dor; tratamento de outros sintomas. A aderência total foi de 61% ($n = 1704$ critérios aplicáveis; boa reprodutibilidade intra e inter-itens (Cohen kappa $k = 0.86$ e $k = 0.95$ respectivamente, foi considerado excelente $k \geq 0.75$).

O MAT-CP foi aplicado através de uma entrevista e de um questionário que inicialmente tinha 39 e depois passou a 34 itens, aos quais foram acrescentados dois. Comparativamente ao NOSE verifica-se que o MAT-CP é um teste que demora mais tempo na colheita de dados, envolve um número extenso de critérios e é sugerido pelos autores um teste mais simples e aplicação na prática, com relevância a maior aderência, através da selecção dos itens mais efectivos.

Outro estudo feito por Passik *et al.* em New Jersey, USA em 2004 « A New Tool to Assess and Document Pain Outcomes in Chronic Pain Patients Receiving Opioid Therapy». O PADT é um instrumento que auxilia os clínicos a melhor organizar o processo clínico. Consiste em quatro domínios principais: alívio da dor, actividade do doente, efeitos adversos e comportamentos relacionados com o fármaco. Foi solicitado a um painel de 12 especialistas em clínica geral que avaliassem as duas versões do instrumento e nove deles estavam de acordo quanto à modificação do instrumento. Em 10 a 20 minutos era completo o instrumento pelos clínicos. Foi avaliada a consistência interna; não foram testadas a reprodutibilidade intra e inter-observadores. Foi considerado útil e sugeridos estudos de validação posteriores.

9. CONCLUSÃO

O instrumento utilizado para avaliação dos efeitos adversos dos opióides – NOSE, é útil pela sua facilidade e rapidez de aplicação em ambiente hospitalar em regime de internamento ou ambulatório ou até domiciliário. Fornece aos médicos informação que muito pode contribuir para o ajuste do opióide à dose adequada para maximização de eficácia terapêutica com menos efeitos adversos.

Os efeitos adversos dos opióides mais frequentes foram:

NOSE 2 (fadiga, sonolência, dificuldade em concentrar-se, alucinações e/ou apatia - média 5.7); NOSE 6 (boca seca – média 5.7) e NOSE 1 (náuseas, vômitos e/ou perda de apetite – média 4.2)

A fidelidade determinada pela consistência interna é baixa 0,35, baixa correlação dos itens entre si.

Contudo ao nível da sensibilidade constatou-se que o teste de Normalidade de Shapiro-Wilk tem p.428 com curva de distribuição normal.

Existe correlação significativa entre NOSE e ESAS, com r de Pearson de .71 – validade convergente.

As sugestões de modificações em relação ao teste original são, na essência, um desdobramento das opções em cada item, (aumentando o número de itens aumenta a consistência interna), de forma a reduzir para uma a opção por cada item, evitando, desta forma, as perguntas múltiplas.

A utilização de conjunções e disjunções, que podem suscitar ambiguidade por quem responde, devem ser evitadas. A utilização de uma escala de zero a dez possibilita que a interpretação dos valores intermédios seja variável de indivíduo para indivíduo.

É apresentada, de seguida, uma escala NOSE desdobrada, que é adaptada às sugestões de modificação à NOSE:

Escala NOSE desdobrada

	Ausente										A pior
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Náuseas ou vómitos											
Perda de apetite											
Fadiga											
Sonolência											
Dificuldade em concentrar-se											
Alucinações											
Apatia											
Prisão de ventre											
Comichão											
Boca seca											
Dor ou desconforto abdominal											
Distensão abdominal											
Suores											
Dor de cabeça											
Tonturas											
Não consegue urinar											

A redução da numeração da escala de zero a dez poderá ser considerada, pela indefinição de limites entre um valor e outro imediatamente acima ou abaixo para a maioria dos inquiridos, como verificado na prática, situação referida por parte dos inquiridos.

O item 5 (diminuição do desejo/função sexual) poderá ser eliminado uma vez que foi inoportuno aplica-lo no contexto em que o inquirido estava inserido.

A aplicação de um instrumento de medida de efeitos adversos de opióides tem relevância na prática clínica. Após as alterações sugeridas ao NOSE e a aplicação das qualidades psicométricas da nova escala, em estudos futuros, poder-se-á utilizar em larga escala no meio hospitalar ou de ambulatório, melhorando a qualidade assistencial.

10. Bibliografia

Aguiar P. 2007. Guia Prático de Estatística em Investigação Epidemiológica: SPSS. (1.^a ed.) Climepsi. Lisboa.

Albernethy P. Palliative care pharmacotherapy literature summaries and analysis. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2007;21:91-7.

Ament P, Bertolino J, Liszewski J. Clinically Significant Drug Interactions. *American Family Physician*, 2000;61:1-15.

Anderson A, Perry F, Fishmann S. Opioid Prescribing: Clinical Tools and Risk Management Strategies. American Academy of Pain Management; PriCara, Division of Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals Inc. 2010;1-26.

Apfelbaum J, Gan T, Zhao S, Hanna D, Chen C. Reliability and Validity of the Perioperative Opioid-Related Symptom Distress Scale. *Anesth Analg* 2004;99:699-709.

Armstrong S, Wynn G, Sandson N. Pharmacokinetic Drug Interactions of Synthetic Opiate Analgesics. *Psychosomatics* 2009;50:169-76.

Aronson J. 2006. Meyler's Side Effects of Drugs. The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. (15.th ed). Elsevier BV. Oxford, UK.

Baltimore, M. Revisiting Pain Management in Cancer Patients: Breakthrough Pain and its Treatments. MPR First Report; 2010.

Banta-Green C, Von Korff M, Sullivan M, Saunders K. The Prescribed Opioids Difficulties Scale: A Patient-centered Assessment of Problems and Concerns. *Clin J Pain* 2010;26:489-97.

Benjamin R, Trescot A, Datta S, Buenaventura R, Adiaka R, Sehgal N, Glaser S, Vallejo R. Opioid complications and side effects, *Pain Physician* 2008;11:S105-S20.

Berde C, Nurko S. Opioid Side Effects – Mechanism-Based Therapy. *N Engl J Med* 2008;22:2400-2.

Bernard S, Bruera E. Drug Interactions in Palliative Care. *J Clin Oncology* 2000;18: 1780-99.

Bernardo A. Avaliação de Sintomas em Cuidados Paliativos In: III Congresso de Cuidados Paliativos 2006, Porto

www.apcp.com.pt/.../Paineis-Conferencias-Sessoes_plenarias-2.pdf

Booth M. Opium – a History, New York, St Martin's Griffin, 1998.

- Bradley N, Davis L, Chow E. Symptom distress attending an outpatient palliative radiotherapy clinic. *J Pain Symptom Manage*; 2005; 30:123-31.
- Bruera E, Kuehn N, Miller M, Selmsler P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care* 1991;7: 6-9.
- Brushwood D. A Guide to State Opioid Prescribing Policies. *Pain Policy and Regulation: Washington Medscape Neurology & Neurosurgery*. 2008.
- Bush S, Bruera E. The Assessment and Management of Delirium in Cancer Population. *The Oncologist* 2009;14:1039-49.
- Butler S, Fernandez K, Benoit C, Budman S, Jamison R. Validation of the Revised Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP-R) *J Pain* 2008;9:360-72.
- Chang V, Hwang S, Feuerman M. Validation of the Edmonton Symptom Assessment Scale. *Cancer* 2000;88:2164-71.
- Cherny N, Chang V, Frager g, Ingham J, Tiseo P, Popp B, Portenoy R, Foley K. Opioid Pharmacotherapy in the Management of Cancer Pain. *Cancer* 1995;76:1283-93.
- Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, Mercadante S, Pasternak G, Ventafridda V. Strategies to Manage the adverse Effects of Oral Morphine: An Evidence-Based Report. *J Clin Oncology* 2001;19:2542-54.
- Cherny N, Radbruch L. European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Palliat Med* 2009; 23:581-93.
- Chou R, Clark E, Helfand M. Comparative efficacy and safety of long-acting oral opioids for chronic non-cancer pain: A systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:1026-48.
- Chou R, Carson S. Drug Class Review on Long-Acting Opioid Analgesics. Drug Effectiveness Review Project. Oregon Health & Science University. Oregon: Oregon Health & Science University; 2008.
- Chou R, Fanciullo G, Fine P, Miaskowski C, Passik S, Portenoy R. Opioids for chronic non-cancer pain: prediction of aberrant drug-related behaviors: a review of the evidence for an American Academy of Pain Medicine clinical practice guideline. *J Pain* 2009; 10:131-46.
- Chow E, Fan G, Hadi S, Filipczakl. Symptom clusters in cancer patients with bone metastases. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive care in Cancer*. Toronto, Ontario, Canada 2007;15:1035-43.
- Cleary J. The Pharmacologic Management of Cancer Pain. *J Palliat Med* 2007;10: 1369-94.
- Cowan, Barnett. A survey of chronic noncancer pain patients. *Pain Medicine* 2003;4: 340-51.

Dalal S, Bruera E. Assessment and Management of Pain in the Terminally Ill. Primary Care: Clinics in Office Practice; 2011:14-22.

Davies E, Green C, Taylor S, Williamson P, Mottram D, Pirmohamed M. Adverse Drug Reactions in Hospital In-Patients: A Prospective Analysis of 3695 Patients-Episodes. PLoS ONE 2009;4 e4439:1-7.

Davison S, Jhangri G, Johnson J. Longitudinal validation of a modified Edmonton symptom assessment system (ESAS) in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2006;21:3189-95.

Delgado-Guay, Bruera E. Management of Pain in the Older Person with Cancer. *Oncol* 2008; 22:1-10.

Duarte D. Uma Breve História do Ópio e dos Opióides. *Rev Bras Anesthesiol* 2005; 55:135-46.

Ferreira P, Pinto A. Medir Qualidade de Vida em Cuidados Paliativos. *Acta Med Port* 2008; 21:111-24.

Fine P, Portenoy R. A clinical guide to opioid analgesia, 2nd ed. New York: NY: Vendome Group LLC 2007.

Fortin M-F. Fundamentos e Etapas no Processo de Investigação. 2009. Lusodidacta. Montreal. Canadá.

Franck L, Harris S, Soetenga D, Amling J, Curley M. The Withdrawal Assessment Tool – Version 1 (WAT – 1). *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:573-80.

Freye E, Anderson-Hillemacher A, Ritzdorf I, Levy J. Opioid rotation from high-dose morphine to transdermal buprenorphine (Transtec®) in chronic pain patients. *Pain Pract* 2007;7:123-9.

Furlan A, Sandoval J, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006;174:1589-94.

Gordon W, Dickenson A. The Management of Pain. In Hanks *et al.* (Ed.) *Oxford Textbook of Palliative Care* (4th ed.). Oxford: Oxford University Press; 2010.

Gregori M, Gregori S, Ranzani G, Allegri M, Govoni S, Regazzi M. Individualizing pain therapy with opioids: The rational approach based on pharmacogenetics and pharmacokinetics. *Eur J Pain Supplements* 2010;4:245-50.

Gregorian R, Gasik A, Kwong W, Voeller S, Kavanaqh S. Importance of Side Effects in Opioid Treatment. A Trade-off Analysis with Patients and Physicians. *J Pain* 2010;11:1095-108.

Grossman S, Benedetti C, Payne R. NCCN practice guidelines for cancer pain. *Oncology* 1999;13:33-44.

Guidelines and Audit Implementation Network NI Strategy for Palliative and End of Life Care Patients in Northern Ireland, Belfast February 2011:1-96.

Gutstein H, Akil H. Opioid Analgesics. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics (10th ed). New York: Mc Graw Hill; 2001:569-619.

Haddad A, Davis M, Lagman R. The pharmacological importance of cytochrome CYP3A4 in the palliation of symptoms: review and recommendations for avoiding adverse drug interactions. *Support Care Cancer* 2007;15:251-7.

Håkonsen D, Hudson S, Loennechen T. Design and Validation of a medication assessment tool for cancer pain management. *Pharm World Sci* 2006;28:342-351.

Hanks G, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay H, Mercadante S, Meynadier J, Poulain P, Ripamonti C, Radbruch L, Roca I Casas J, Sawe J, Twicross R, Ventafridda V. Morphine and alternative opioids in cancer pain - The EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84:587-93.

Hariharan J, Lamb G, Neuner J. Long-Term Opioid Contract Use for Chronic Pain Management in Primary Care Practice. A five Year Experience. *JGIM* 2007;22:485-90.

Heedman A, Strang P. Symptom assessment in advanced palliative home care for cancer patients using the ESAS: clinical aspects. *Anticancer Res* 2001; 21:4077-82.

Hill M, Hill A. A Construção de um Questionário. (2^a ed). 2009. Edições Sílabo. Lisboa.

Holmes C, Gatchel R, Adams L, Stowell A, Hatten A, Noe C, Lou L. An opioid screening instrument: long-term evaluation of the utility of the Pain Medication Questionnaire. *Pain Pract* 2006;6:74-88.

Hutchison R, Tucker W, Kim S, Gilder R. Evaluation of a behavioral assessment tool for the individual unable to self-report pain. *Am J Hosp Palliat Care* 2006;23:328-31.

Infarmed. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php> /acedido a 19-03-11.

Jacox A, Carr D, Payne R. New Clinical-practice Guidelines for the Management of Pain in patients with cancer. *N Engl J Med* 1994;330:651-5.

Jovey R. Opioid Pain & Addiction. Assessing and Managing Risk. Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids 30 Apr 2010 version 5.6

<http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/opioid/>

Kalso E, Edwards J, Andrew Moore R, McQuay H. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004;112:372-80.

King T, Porreca F. Opioids in Cancer Pain. *International Association for the Study of Pain* 2010; vol XVIII, (1):1-6.

Klepstad P, Kaasa S, Cherny N, Hanks G, De Conno F. Pain and pain treatments in European palliative care units. A cross sectional survey from the European Association for Palliative Care Research Network. *Palliat Med* 2005; 19:477-84.

Kohler G, Bode-Boger S, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Boger R. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000;38:504-13.

Lussier D, Huskey A, Portenoy R. Adjuvant Analgesics in Cancer Pain Management. *The Oncologist* 2004;9:571-91.

Manchikanti L, Datta S, Smith H, Hirsch J. Evidence-Based Medicine, Systematic Reviews, and Guidelines in Interventional Pain Management: Part 6. Systematic Reviews and Meta-Analysis of Observational Studies. *Pain Physician* 2009;12:819-50.

Manfredi P, Gonzales G, Sady R, Chandler S, Payne R. Neuropathic pain in patients with cancer. *J Palliat Care* 2003;19:115-8.

Maria V, Victorino R. Development and Validation of a Clinical Scale for the diagnosis of Drug-Induced Hepatitis. *Hepatology* 1997;26:664-9.

Marinella M. On the Hippocratic Fácies. *J Clin Oncology* 2008;26:3638-40.

McNicol E, Horowicz-Mehker N, Fisk R, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew P, Lau, Carr D. Management of Opioid Side Effects in Cancer-Related and Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review. *J Pain* 2003;4:231-56.

Mercadante S, Ferreira P, Villari P, Arcuri E. Hyperalgesia: an emerging iatrogenic syndrome. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:769-75.

Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 1: clinical considerations. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:144-50.

Moore R, McQuay H. Prevalence of Opioid Adverse Events in Chronic Non-malignant Pain: Systematic Review of Randomized Trials of Oral Opioids. *Arthritis Research & Therapy* 2005;7:R1046-51

Nekolaichuk C, Watanabe S, Beaumont C. The Edmonton Assessment System: a 15 year retrospective review of validation studies (1991-2006). *Palliat Med* 2008;22:111-22.

Noble M, Tregear S, Treadwell J, Schoelles K. Long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain: A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:214-28.

Okie S. A flood of Opioids, a Rising Tide of Deaths. *N Engl J Med* 2010;363:1981-4.

Paiva A, Melo A, Gonçalves E, Alvarenga M, Costa I. Avaliação de sintomas pela escala de Edmonton (ESAS) Serviço de Cuidados Paliativos do IPO-Porto IV Congresso Nacional de Cuidados Paliativos, Porto, 2008.

www.apcp.com.pt/uploads/apresentacao_do_congresso_esaspdf

Passik S, Kirsh K, Whitcomb L, Portenoy R, Katz N, Kleinman L, Dodd S, Schein J. A new tool to assess and document pain outcomes in chronic pain patients receiving opioid therapy. *Clin Ther* 2004;26:552-61.

Passik S. Issues in Long-term Opioid Therapy: Unmet Needs, Risks, and Solutions. *Mayo Clin Proc* 2009;84:593-601.

Pereira J. Gestão da Dor Oncológica. In Barbosa A, Neto I. (Ed.) *Manual de Cuidados Paliativos* (2ª ed.). Lisboa: Núcleo de Cuidados Paliativos/Centro de Bioética/Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; 2010.

Pereira J. Preparar uma Proposta de Investigação In: 12th Congress of the European Association for Palliative Care 2011, Lisbon, Portugal.

www.eapc-2011.dg/uploads/File/EAPC-Abstracts-Book-2011.pdf

Pergolizzi J, Böger R, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress H-G, Langford R, Likar R, Raffa R, Sacerdote P. Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization Step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone). *Pain Practice* 2008;8:287-313.

Portenoy R, Thaler H, Kornblith A, McCarthy Lepore J, Friedlander-Klar H, Kiyasu E, Sobel K, Coyle N, Kemeny N, Norton L, Scher H. The Memorial Symptom Assessment Scale: an instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. *Eur J Cancer* 1994;30:1326-36.

Portenoy R, Thaler H, Kornblith A, McCarthy Lepore J, Friedlander-Klar H, Coyle N, Smart-Curley T, Kemeny N, Norton L, Hoskins W, Scher H. Symptom prevalence, characteristics and distress in a cancer population. *Quality of Life Research* 1994;3: 183-9.

Portenoy R. Adjuvant analgesic agents. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:103-19.

Portenoy R, Payne D, Jacobson P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999;81:129-34.

Portenoy R e Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet* 1999;353:1695-700.

Portenoy R. Cancer Related Fatigue: An Immense Problem. *The Oncologist* 2005;5: 350-2.

Portenoy R, Sibirceva U, Smout R, Horn S, Connor S, Blum R, Spence C, Fine P. Opioid use and Survival at the End of Life: A Survey of a Hospice Population. *J Pain Symptom Manage* 2006;32:532-40.

Quigley C. The role of opioids in cancer pain. *BMJ* 2005;331:825-9.

Rhodes D, Koshy R, Waterfield W, Wu A, Grossman S. Feasibility of Quantitative Pain Assessment in Outpatient Oncology Practice. *J Clin Oncol* 2001;19:501-8.

Ribeiro J. O Consentimento Informado na Investigação em Psicologia da Saúde é necessário?. *Psicologia, Saúde e Doenças* 2002;3:11-22.

Richardson L, Jones G. A review of the reliability and validity of the Edmonton Symptom Assessment System. *Curr Oncol* 2009;16:53-64.

Rochon P, Schmader K, Sokol H. Drug prescribing for older adults. UpToDate. acedido em: 30-04-2010, em: <http://www.uptodate.com>

Rowbotham M, Twilling L, Davies P, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral Opioid Therapy for Chronic Peripheral and Central Neuropathic Pain. *N Engl J Med* 2003;348:1223-32.

Ryan K, Leonard M, Guerin S, Donnelly S, Conroy M, Meagher D. Validation of the confusion assessment method in the palliative care setting. *Palliat Med* 2009;23:40-5.

Silverman S. Opioid induced hyperalgesia: clinical implications for the pain practitioner. *Pain Physician* 2009;12:679-84.

Sjögren P. Opioid Toxicity. Section of Acute Pain Management and Palliative Medicine National Hospital, Copenhagen, Denmark, 2010.

Slatkin N. Opioid switching and rotation in primary care: implementation and clinical utility. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2133-50.

Smith H. The Numerical Opioid Side Effect (NOSE) Assessment Tool. *J Pain Symptom Manage* 2005;1:3-6.

Smith H, Kirsh K. Documentation and Potential Tools in Long-Term Opioid Therapy for Pain. *Anesthesiol Clin* 2007;25:809-23.

Smith H. Pain Management, Part II, An Issue of Medical Clinics. *Medical Clinics of North America* vol 91, Issue 2, March 2007:213-28.

Smith H. Opioid Therapy in the 21st Century . Oxford University Press; 2009.

Smith H. Opioids: maximizing efficacy, minimizing adverse effects. *Therapy* 2009;6: 629-31.

Smith H. Opioid Metabolism. *Mayo Clin Proc* 2009;84:613-24.

Stamer U, Baerer B, Stüber F. Genetics and variability in opioid response. *Eur J Pain* 2005;9:101-4.

Stannard C, Booth S. 2004. *Pain*. Bristol, UK: Elsevier Churchill Livingstone.

Stephens E. (2010) Opioids Toxicity. *eMedicine*. Acedido em: 08-02-2011, em: <http://emedicine.medscape.com>

Strouse T. Pharmacokinetic Drug Interactions in Palliative Care: Focus On Opioids. *J Palliat Med* 2009;12:1043-50.

Takata G, Mason W, Taketomo C, Logsdon T, Sharek P. Development, Testing, and Findings of a Pediatric-Focused Trigger Tool to Identify Medication-Related Harm in US Children's Hospitals. *Pediatrics* 2008;121:e927-e35.

Tassinari D, Montanari L, Maltoni M . The palliative prognostic score and survival in patients with advanced solid tumors receiving chemotherapy. *Support Care Cancer* 2007;16:359-70.

Trescot A, Helm S, Hansen H, Benyamin R, Glaser S, Adlaka R, Patel S, Manchikanti L. Opioids in the Management of Chronic Non-Cancer Pain: An Update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (AISPP) Guidelines. *Pain Physician* 2008;11:S5-S66.

Trescot A, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid Pharmacology. *Pain Physician* 2008; 11:S133-S53.

Twycross R, Andrew W. 2008 *Analgesia and Opioids dose conversion ratios*. Palliative Care Formulary 3th ed. Nottingham, United Kingdom.

Vignaroli E, Pace E, Willey J, Palmer J, Zhang T, Bruera E. The Edmonton Symptom Assessment System as a screening tool for depression and anxiety. *J Palliat Med* 2006;9:296-303.

Webster L, Webster R. Predicting Aberrant Behaviours in Opioid-Treated Patients: Preliminary Validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med* 2005;6:432-42.

Wei L, Fearing M, Sternberg E, Inouye S. The Confusion Assessment Method (CAM): A Systematic Review of Current Usage. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:823-30.

Wheeler M, Oderda G, Ashburn M, Lipman A. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systematic review. *J Pain* 2002;3:159-80.

Wu S, Compton P, Bolus R, Schieffer B, Pham Q, Baria A, Van Vort W, Davis F, Shekelle P, Naliboff B. The addiction behaviors checklist. Validation of a new clinician-based measure of inappropriate opioid use in chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2006;32:342-51.

Zhao S, Chung F, Hanna D. Dose-response relationship between opioid use and adverse effects after ambulatory surgery. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:35-46.

ANEXOS

Modelo do ESAS, ECOG	110
Modelo do Consentimento Informado.....	112
Tabelas de Conversão de Opióides	113

ESCALA ESAS

Por Favor, coloque um círculo em volta do número que corresponda à sua avaliação para cada sintoma, ***nessa preciso momento***:

Sem dor	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior dor possível
Sem cansaço	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior cansaço possível
Sem náuseas/enjoo	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior sensação de náuseas/enjoo possível
Sem depressão	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior sensação de depressão possível
Sem ansiedade	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior sensação de ansiedade possível
Sem sonolência	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior sensação de sonolência possível
Muito apetite	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Sem qualquer apetite possível
Melhor sensação de bem estar	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior sensação de bem estar possível
Sem falta de ar	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pior sensação de falta de ar possível

ESCALA ECOG

ECOG/WHO/Zubrod score

The ECOG score (published by Oken *et al.* in 1982), also called the WHO or Zubrod score (after C. Gordon Zubrod), runs from 0 to 5, with 0 denoting perfect health and 5 death:^[2]

- 0 – Asymptomatic (Fully active, able to carry on all predisease activities without restriction)
- 1 – Symptomatic but completely ambulatory (Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature. For example, light housework, office work)
- 2 – Symptomatic, <50% in bed during the day (Ambulatory and capable of all self care but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours)
- 3 – Symptomatic, >50% in bed, but not bedbound (Capable of only limited self-care, confined to bed or chair 50% or more of waking hours)
- 4 – Bedbound (Completely disabled. Cannot carry on any self-care. Totally confined to bed or chair)
- 5 – Death^[2]

Consentimento Informado

Validação Cultural para Português da Escala NOSE (Numerical Opioid Side Effect) numa Unidade de Medicina Paliativa

No âmbito do trabalho do Mestrado em Cuidados Paliativos, estou a desenvolver um estudo sobre validação para português da escala de identificação de efeitos adversos de opióides. O estudo em que lhe peço que participe é parte deste projecto.

Objectivo da Investigação: Validação Cultural para Português da Escala NOSE.

Procedimento do estudo, instrumentos e duração: Vamos pedir-lhe que responda a uma entrevista e que preencha uma escala de avaliação. Não existem respostas certas ou erradas, apenas se pretende que responda o mais honestamente possível. Poderão demorar cerca de 30 minutos a responder.

Participação: A participação neste estudo é completamente voluntária. Se não desejar participar neste estudo poderá retirar-se em qualquer momento, agora ou mais tarde no decorrer do estudo.

Anonimato: Se decidir participar, a sua participação será completamente anónima, já que será identificado apenas por um código.

Confidencialidade: Os dados são totalmente confidenciais, serão guardados até à conclusão do estudo, depois serão destruídos. Apenas eu terei acesso a esta informação.

Riscos: Não há qualquer risco neste estudo. No caso de desejarem, encontro-me disponível para qualquer esclarecimento adicional.

Por favor, guarde uma cópia deste documento.

Lisboa, ____ / ____ / ____

Compreendo o que li e aceito participar neste estudo.

Assinatura

Data ____ / ____ / ____

Assinatura do Investigador

Data ____ / ____ / ____

Nome —

Tabela de Conversão de opióides

DOR LEVE A MODERADA – Opióide-mg/24 horas													
Tramadol (oral/rectal)	150	300	450	600									
Tramadol (sc/im/iv)	100	200	300	400	500								
DOR MODERADA A SEVERA – Opióide-mg/24 horas													
Morfina (oral)	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390
Morfina (im/iv)	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
Morfina (sc)	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180	195
Morfina (epidural)	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Oxicodona (oral)		30		60		90		120		150		180	
Hidromorfona (oral)	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	46	48
Buprenorfina TDS (µg/h)	17,5	35		52,5		70		105		122,5		140	
Fentanil TTS (µg/h)	12,5	25		50		75		100		125		150	

Dose Equivalente de Morfina

Tramadol	Morfina (÷ 10)
400 mg	40 mg
Hidromorfona (÷ 5)	Morfina
12 mg	60 mg

	Morfina oral
Buprenorfina	
35 µg/h	84 mg/dia
52,5 µg/h	126 mg/dia
70 µg/h	168 mg/dia
Fentanil	
25 µg/h	60 mg/dia
50 µg/h	120 mg/dia
75 µg/h	180 mg/dia
100 µg/h	240 mg/dia

Dose Equivalente de Morfina

		Morfina oral
Tramadol (oral)	150 mg	30 mg ($\div 5$)
Tramadol (ev)	100 mg	30 mg ($\div 3,3$)
Morfina (ev)*	20 mg	60 mg ($\times 0,33$)
Hidromorfona	4 mg	30 mg ($\div 0,13$)
Fentanil / Buprenorfina	25 $\mu\text{g/h}$	< 90 mg/dia
	37 $\mu\text{g/h}$	90-134 mg/dia
	50 $\mu\text{g/h}$	150 mg/dia(135-189)
	62 $\mu\text{g/h}$	190-224 mg/dia
	75 $\mu\text{g/h}$	225-314 mg/dia
	100 $\mu\text{g/h}$	315-404 mg/dia
	125 $\mu\text{g/h}$	405-494 mg/dia
	150 $\mu\text{g/h}$	495-584 mg/dia
	175 $\mu\text{g/h}$	585-674 mg/dia
	200 $\mu\text{g/h}$	675-764 mg/dia
	225 $\mu\text{g/h}$	765-854 mg/dia
	250 $\mu\text{g/h}$	855-944 mg/dia
	275 $\mu\text{g/h}$	945-1034 mg/dia
300 $\mu\text{g/h}$	1035-1124 mg/dia	

*Morfina (ev) 10 mg em seringa infusora (50cc) \rightarrow 2 ml = 10 mg \leftrightarrow 30 mg oral