



Universidade do Algarve  
Faculdade de Ciências e Tecnologia

**A Dor Oncológica. Intervenção  
Farmacológica e não Farmacológica.  
Ocorrência de efeitos adversos no uso de  
opioides.**

**Carolina Ferreira Martins**

**Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre  
em Ciências Farmacêuticas**

**Trabalho efetuado sob a orientação de:  
Prof.<sup>a</sup> Doutora Isabel Maria Júlio Silva**

**2024**





Universidade do Algarve  
Faculdade de Ciências e Tecnologia

**A Dor Oncológica. Intervenção  
Farmacológica e não Farmacológica.  
Ocorrência de efeitos adversos no uso de  
opioides.**

**Carolina Ferreira Martins**

**Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre  
em Ciências Farmacêuticas**

**Trabalho efetuado sob a orientação de:  
Prof.<sup>a</sup> Doutora Isabel Maria Júlio Silva**

**2024**



**A Dor Oncológica. Intervenção Farmacológica e não Farmacológica.  
Ocorrência de efeitos adversos no uso de Opioides.**

**Declaração de autoria de trabalho:**

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída

---

janeiro de 2024

Copyright © Carolina Ferreira Martins

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor



## Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostava de agradecer à Professora Doutora Isabel Júlio da Silva por toda a paciência e ajuda ao longo destes últimos meses. Obrigada por todo o apoio na conclusão deste meu trabalho.

À Mariana Silva, à Catarina Candeias e à Carolina Veiga que me acompanharam nestes últimos 5 anos, agradeço-lhes a amizade, o carinho e a compreensão para comigo. A elas que me estenderam a mão quando precisei, levo-as para sempre como uma das melhores coisas que este curso me proporcionou.

À Catarina Baião, que apesar de poucas palavras, aquelas que diz são sempre certas. Obrigada por ouvires aquilo que não digo e seres a pessoa que entrou comigo nesta aventura da universidade.

À Cátia Baião, pela amizade de longa data, por estar lá em todos os momentos difíceis e nunca desistir de me ver sorrir. Por ser a amiga que diz aquilo que tenho de ouvir e assegurar-se sempre que não estou sozinha, seja em casa ou na vida.

À Carolina Rosa, por me ouvir, por ser ombro amigo a todas as horas, por me abrir as portas da sua casa e da sua família como se fosse minha. E me mostrar que mesmo longe, os amigos não desistem um dos outros. Obrigada por seres luz.

Ao meu namorado, obrigada pela compreensão e paciência. Pelo ser humano incrível que és e que felizmente cruzou o meu caminho.

À minha família, por todos os momentos incríveis que me proporcionaram desde o dia em que nasci, por todos os bons valores que me transmitem todos os dias.

Aos meus pais, por patrocinarem estes 5 anos. Por serem seres humanos incríveis. Por todo o apoio, compreensão e amor que me transmitem todos os dias. São o maior exemplo que tenho na minha vida e sinto um orgulho enorme em ser vossa filha.

À minha Meggy, a minha irmã mais nova, por me fazer com que me sinta criança todos os dias, por me ter feito companhia nas longas tardes e noites a concluir este trabalho, por mesmo que não o diga, eu saber que até gosta um pouco de mim. Tenho um orgulho enorme em ti e na mulher que te estás a tornar.

À minha irmã Mel, que partiu a meio do meu percurso académico, este trabalho é para ti. Obrigada por me fazeres ver a vida com leveza, por me fazeres entender que temos de ver o lado positivo da vida para podermos avançar. A tua força e garra serão sempre aquilo que me motiva para continuar. Foste inspiração na realização deste trabalho e só espero deixar-te orgulhosa. Tenho saudades Mel, muitas.



## Resumo

A dor é um dos sintomas mais comuns entre os doentes oncológicos, fazendo com que a avaliação e o tratamento desta sejam fundamentais para melhorar a sua qualidade de vida e os resultados em saúde.

Estima-se que cerca de 35% a 40% dos doentes sentem dor à data do diagnóstico de cancro ou na fase inicial da doença, mais de metade sentem dor em fase avançada e que a maioria sente dor na fase terminal.

A dor oncológica pode estar associada à progressão da neoplasia, ao respetivo tratamento ou não ter relação com a doença. Em geral, a dor associada a este tipo de patologia afeta negativamente a qualidade de vida do doente, tanto a nível físico como psicológico, visto que a presença de dor representa evolução da doença e conseqüentemente o aproximar da morte.

Deste modo, é importante que, antes do início do tratamento, seja realizada uma avaliação do doente e do tipo e intensidade da sua dor, permitindo perceber a interferência da mesma na sua qualidade de vida.

As opções para o tratamento da dor oncológica, segundo a Organização Mundial da Saúde, variam desde o tratamento farmacológico com opioides fracos, fortes e analgésicos até às terapêuticas não farmacológicas.

Neste âmbito, desenvolveu-se este trabalho com o objetivo de caracterizar a dor oncológica e a respetiva intervenção farmacológica e não farmacológica.

Verificou-se que, na sua maioria, os doentes que se encontram num estado avançado da doença oncológica, apresentam dor moderada a grave, sendo os fármacos opioides, o tratamento de base. No entanto, dada a complexidade dos pacientes com dor e destes fármacos, a escolha do opioide deve ser uma decisão ponderada e analisada de modo que se consiga atingir um equilíbrio entre a analgesia pretendida e os efeitos adversos indesejados.

Palavras-chave: Dor, Dor Oncológica, Cancro, Tratamento Farmacológico, Opioides, Tratamento não Farmacológico



## **Abstract**

Pain is the most common symptoms among cancer patients, making its assessment and treatment essential to improve the quality of life and health outcomes of a cancer patient.

It is estimated that around 35% to 40% of patients feel pain at the time of cancer diagnosis or in the initial phase of the disease, more than half feel pain in an advanced phase and the majority feel pain in the terminal phase.

Cancer pain may be associated with the progression of the disease, be a consequence of the treatment or be unrelated with the disease. In general, the pain associated with this type of pathology affects the patient's quality of life both physically and psychologically, as the presence of pain represents the progression of the disease and consequently the approach of death.

Therefore, it is important that before starting treatment, an assessment of the patient and the type and intensity of pain they feel is carried out, allowing to understand its interference in their quality of life.

The options for treating cancer pain, according to the World Health Organization, are pharmacological treatment with weak and strong opioids and another type of analgesics and non-pharmacological therapies.

In this context, this work was developed with the aim of characterizing cancer pain and the respective pharmacological and non-pharmacological intervention.

For the most part, patients who are in a more advanced stage of the oncological disease experience moderate to severe pain, with opioid medications being the mainstay of treatment. However, given the complexity of patients with pain and these drugs, the choice of opioid must be a considered and tested decision so that a balance can be achieved between the analgesia and unwanted adverse effects.

**Key words:** Pain, Oncological Pain, Cancer, Pharmacologic Treatment, Opioids. Non pharmacologic treatment.



## Índice

|   |    |
|---|----|
| <b>1. Introdução</b> .....  | 1  |
| <b>2. Dor</b> .....   | 5  |
| 2.1 Definição da Dor.....   | 5  |
| 2.2 Fisiologia da Dor.....  | 5  |
| 2.2.1 Sensibilização Central.....                                   | 8  |
| 2.2.2 Sensibilização Periférica.....                                | 10 |
| 2.3 Classificação da dor quanto à sua patogénese.....               | 10 |
| 2.3.1 Dor Neuropática.....  | 10 |
| 2.3.2 Dor Nociceptiva.....  | 11 |
| 2.4 Classificação da dor quanto à sua duração.....                  | 11 |
| <b>3. Dor Oncológica</b> .....                                      | 13 |
| 3.1 Dor Oncológica Nociceptiva.....                                 | 13 |
| 3.2 Dor Oncológica Neuropática.....                                 | 14 |
| 3.3 Interferência na Qualidade de Vida do doente.....               | 15 |
| <b>4. Avaliação da Dor</b> .....                                    | 18 |
| 4.1 Evolução da problemática da Dor em Portugal.....                | 18 |
| 4.2 Avaliação da Dor.....   | 20 |
| 4.2.1 Instrumentos de Avaliação da dor.....                         | 23 |
| 4.2.1.1 Escalas de Avaliação Unidimensionais.....                   | 24 |
| 4.2.1.2 Escalas de Avaliação Multidimensionais.....                 | 27 |
| 4.2.2 Avaliação da Dor em grupos com características especiais..... | 29 |
| 4.2.2.1 Avaliação da dor em crianças. ....                          | 29 |
| 4.2.2.2 Avaliação da dor em idosos.....                             | 35 |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>5. Tratamento da Dor Oncológica.....</b>                                 | <b>38</b> |
| 5.1 Escada Analgésica da OMS .....  | 38        |
| 5.1.1. Efeito dos AINEs e opioides na modulação da dor.....                 | 42        |
| 5.1.2 Tratamento da Dor Ligeira.....  | 43        |
| 5.1.3 Tratamento da Dor Moderada.....                                       | 46        |
| 5.1.4 Tratamento da Dor Severa.....   | 48        |
| <b>6.Tratamento com Opioides.....</b>                                       | <b>52</b> |
| 6.1 Classificação de Opioides.....  | 53        |
| 6.2 Mecanismo de Ação .....   | 54        |
| 6.3 Seleção do tipo de opioide.....   | 56        |
| 6.4 Titulação.....  | 57        |
| 6.5 Rotação de opioides.....  | 58        |
| 6.6 Administração de opioides em doentes com comorbilidades associadas..... | 59        |
| 6.7 Efeitos Adversos dos opioides.....                                      | 61        |
| 6.7.1 Obstipação.....   | 61        |
| 6.7.2 Náuseas e Vômitos.....  | 63        |
| 6.7.3 Depressão Respiratória.....   | 63        |
| 6.7.4 Sedação e Alterações Cognitivas.....                                  | 64        |
| 6.7.5 Tolerância e Dependência.....   | 65        |
| 6.7.6 Outros efeitos adversos.....  | 65        |
| 6.8 Analgésicos Adjuvantes.....   | 66        |
| <b>7. Medidas Não farmacológicas.....</b>                                   | <b>69</b> |
| 7.1 Terapias Psicológicas.....  | 69        |
| 7.2 Terapias Físicas.....   | 71        |

|   |            |
|---|------------|
| 7.3 Terapias Psicofísicas/Psicomotoras.....   | 72         |
| 7.4 Terapias à base de Produtos Naturais..... | 73         |
| <b>8. Perspetivas Futuras.....</b>            | <b>76</b>  |
| <b>9. Conclusão.....</b>                      | <b>79</b>  |
| <b>10.Referências.....</b>                    | <b>81</b>  |
| <b>11. Anexos.....</b>                        | <b>100</b> |



## Índice de Figuras

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1.1:</b> Distribuição dos diferentes tipos de cancro, na Europa em 2020 em ambos os sexos.....  | 1  |
| <b>Figura.2.1:</b> Etapas da Nocicepção.....  | 6  |
| <b>Figura 2.2:</b> Alterações funcionais dos neurónios WDR e os sintomas clínicos associados a essas alterações.....  | 9  |
| <b>Figura 3.1:</b> Interferência da dor nas atividades diárias dos pacientes em função da sua intensidade que é classificada como leve, moderada ou severa de acordo com a escala numérica..... | 16 |
| <b>Figura 4.1:</b> Escala Visual Analógica.....   | 25 |
| <b>Figura 4.2:</b> Escala Numérica.....   | 26 |
| <b>Figura 4.3:</b> Escala Qualitativa.....  | 26 |
| <b>Figura 4.4:</b> Escala das Faces.....  | 27 |
| <b>Figura 4.5:</b> Escala das Faces Revista.....  | 34 |
| <b>Figura 4.6:</b> Escala das Faces de <i>Wong- Baker</i> .....   | 35 |
| <b>Figura 5.1:</b> Escada Analgésica da OMS.....  | 38 |
| <b>Figura 5.2:</b> Escada Analgésica da OMS adaptada.....   | 42 |
| <b>Figura 5.3:</b> Efeito dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e dos opioides nas vias de modulação da dor.....  | 43 |
| <b>Figura 5.4:</b> Mecanismo de ação das COX (COX-1 e COX-2).....   | 44 |
| <b>Figura 6.1:</b> Classificação dos opioides de acordo com a sua origem, função e estrutura química.....   | 53 |
| <b>Figura 6.2:</b> Mecanismo de Ação dos Opioides.....  | 55 |
| <b>Figura 7.1:</b> Mecanismo de Ação dos Canabinoides.....  | 75 |



## Índice de Quadros

|   |    |
|---|----|
| <b>Quadro 4.1:</b> Instrumentos de Avaliação indicados para utilização em idade pediátrica..... | 31 |
| <b>Quadro 6.1:</b> Classificação de opioides de acordo com a sua estrutura química.....         | 54 |
| <b>Quadro 6.2:</b> Classe farmacológica e exemplos de fármacos analgésicos adjuvantes....       | 67 |
| <b>Quadro 7.1:</b> Recetores Canabinoides e respetiva localização no corpo humano.....          | 74 |

## Índice de Tabelas

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 4.1:</b> Versão Portuguesa da Escala EDIN.....   | 32 |
| <b>Tabela 4.2:</b> Versão Portuguesa da Escala NIPS.....   | 32 |
| <b>Tabela 4.3:</b> Versão Portuguesa da Escala PIPP.....   | 33 |
| <b>Tabela 4.4:</b> Versão Portuguesa da Escala FLACC.....  | 34 |
| <b>Tabela 5.1:</b> Classificação da dor e respetivo tratamento.....  | 39 |
| <b>Tabela 5.2:</b> Posologia diária dos principais analgésicos não opioides utilizados no controlo da dor oncológica leve..... | 46 |



## Lista de Abreviaturas

|         |   |
|---------|---|
| ADT     | Antidepressivos Tricíclicos   |
| AINEs   | Anti-inflamatórios não esteroides                                   |
| AMPA    | Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico             |
| AMPc    | Adenosina Monofosfato cíclico                                       |
| APED    | Associação Portuguesa para o Estudo da Dor                          |
| BPI     | Brief Pain Inventory  |
| CBD     | Canabidiol  |
| COX     | Ciclooxigenases   |
| CSDV    | Canais de sódio dependentes de voltagem                             |
| DGS     | Direção Geral da Saúde  |
| EDIN    | <i>Échelle de Douleur et d'Inconfort du Nouveau-Né</i>              |
| EFIC    | <i>European Federation of IASP Chapters</i>                         |
| EN      | Escala Numérica   |
| EQ      | Escala Qualitativa  |
| EVA     | Escala Visual Analógica   |
| FLACC   | <i>Face, Legs, Activity, Cry, Consolability</i>                     |
| FLACC-R | <i>Face, Legs, Activity, Cry, Consolability – Revised</i>           |
| FPS-R   | <i>Faces Pain Scale – Revised</i>                                   |
| GABA    | Ácido gama aminobutírico  |
| IASP    | Internacional Association for the Study of Pain                     |
| IH      | Insuficiência Hepática  |
| IM      | Intramuscular   |
| IRSN    | Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina e da Noradrenalina |
| IR      | Insuficiência Renal   |
| ISRS    | Inibidores seletivos da recaptação da serotonina                    |
| IV      | Intravenosa   |
| LI      | Libertação Imediata   |
| M3G     | Morfina-3- glucoronídeo   |
| M6G     | Morfina-6-glucoronídeo  |
| MPQ     | <i>McGill Pain Questionnaire</i>                                    |

|          |   |
|----------|---|
| NCCN     | <i>National Comprehensive Cancer Network</i>                  |
| NIPS     | <i>Neonatal Infant Pain Scale</i>                             |
| NMDA     | Ácido N-metil-D-aspartato                                     |
| OE       | Ordem dos Enfermeiros   |
| OMS      | Organização Mundial da Saúde                                  |
| PIPP     | <i>Premature Infant Pain Profile</i>                          |
| PENPCDor | Plano Estratégico Nacional para a Prevenção e Controlo da Dor |
| PNCD     | Programa Nacional de Controlo da Dor                          |
| PNLCD    | Plano Nacional de Luta Contra a Dor                           |
| SC       | Subcutânea  |
| SF-MPQ   | <i>Short-form McGill Pain Questionnaire</i>                   |
| SF-MPQ2  | <i>Short-form McGill Pain Questionnaire 2</i>                 |
| SNC      | Sistema Nervoso Central                                       |
| SNG      | Sonda Nasogástrica Digestiva                                  |
| TCC      | Terapias Cognitivas Comportamentais                           |
| TENS     | Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea                     |
| THC      | $\delta$ -9-tetrahydrocannabinol                              |
| TFG      | Taxa de Filtração Glomerular                                  |
| TRPV1    | Recetor da capsaicina   |
| UE       | União Europeia  |
| WDR      | <i>Wide Dynamic Range</i>                                     |



## 1. Introdução

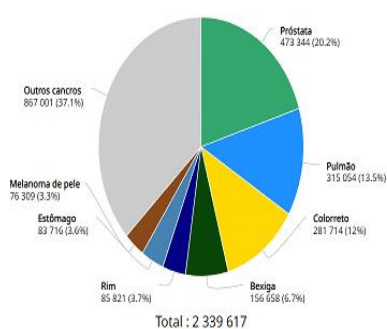
O cancro continua a ser uma preocupação de saúde pública a nível global, sendo umas das principais causas de morte em todo o mundo e considerado um fator que condiciona o aumento da expectativa de vida<sup>1,2</sup>.

O número de casos de cancro tem vindo a aumentar ao longo dos anos devido ao aumento demográfico da população e ao seu envelhecimento bem como à presença de fatores de risco como o tabagismo, alcoolismo, excesso de peso, falta de atividade física e outros<sup>3</sup>.

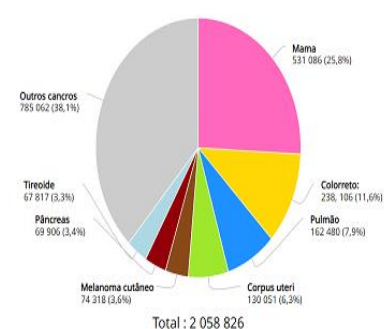
De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2020, foram diagnosticados em todo o mundo 19.3 milhões de novos casos de cancro, sendo que cerca de 10 milhões ocorreram no sexo masculino e 9.3 milhões no sexo feminino. O cancro mais prevalente em indivíduos do sexo masculino foi o cancro do pulmão enquanto no sexo feminino o cancro predominante foi o cancro da mama. No total, registaram-se cerca de 9.9 milhões de óbitos, em todo o mundo, devido a esta patologia<sup>4</sup>.

Na figura 1.1 é possível observar os principais locais do corpo humano onde foram diagnosticados novos casos de cancro em 2020, em ambos os sexos, no continente europeu. Assim, é possível verificar que nos homens a próstata é o local onde ocorreram mais novos casos, enquanto nas mulheres a mama é o local mais afetado<sup>4</sup>.

Número estimado de novos casos em 2020, Europa, homens, todas as idades



Número estimado de novos casos em 2020, Europa, mulheres, todas as idades



**Figura 1.1 – Distribuição dos diferentes tipos de cancro, na Europa em 2020 em ambos os sexos. No sexo masculino o cancro mais prevalente em 2020 foi o cancro da próstata enquanto no sexo feminino foi o cancro da mama. Para ambos o sexo é possível observar uma prevalência elevada de cancro do pulmão e colorretal. Adaptado de (4).**

Em Portugal, estima-se que, em 2020, ocorreram cerca de 60 457 novos casos e 30 168 óbitos por cancro. A neoplasia em que se registaram maior número de novos casos foi o cancro colorretal, seguindo-se do cancro da mama e da próstata, sendo que este foi o mais incidente no sexo masculino enquanto no sexo feminino é o cancro da mama que possui maior ocorrência de novos casos. No entanto, o cancro mais fatal em Portugal, no ano de 2020, foi o cancro do pulmão<sup>4</sup>.

Atualmente, em Portugal as doenças oncológicas são a segunda principal causa de morte, ficando atrás das doenças cardiovasculares<sup>4</sup>.

Em Portugal, as taxas de sobrevivência ao cancro, ao fim de cinco anos, são altas no que diz respeito à maioria dos tipos de cancro diagnosticados e tratados no nosso país. Tal pode dever-se ao aumento ou à melhoria dos cuidados oncológicos, nomeadamente aos rastreios à população que permitem uma deteção precoce da respetiva patologia e a possibilidade de maior sucesso do tratamento bem como o surgimento de tratamentos inovadores<sup>5</sup>.

Deste modo, a evolução dos tratamentos médicos que proporcionou o aumento da taxa de sobrevida fez com que houvesse um aumento da prevalência das doenças oncológicas ou seja, cada vez mais pacientes sobrevivem ao cancro ou vivem com a doença por períodos mais prolongados. O cancro e os seus tratamentos levam ao aparecimento de diversos sintomas e problemas, quer em doentes que se encontram em tratamentos, quer em doentes que tenham sobrevivido, sendo a dor um dos sintomas mais comuns e mais temidos<sup>6</sup>.

Estima-se que cerca de 40% dos doentes sente dor à data do diagnóstico, 59% sente dor durante o tratamento e 33% após o tratamento, e cerca de 64% sente dor devido a metástases ou quando já se encontra em estado avançado da doença<sup>7</sup>.

A dor oncológica pode ter diversas causas, na sua grande maioria, a dor está relacionada com o próprio tumor e o seu crescimento, provocando infiltrações e compressões nos ossos e tecidos, assim como em áreas invadidas<sup>8,9</sup>. Existem também tipos de cancro específicos, onde há uma maior ocorrência de dor, como por exemplo, o cancro do pâncreas e de cabeça e pescoço<sup>10,11</sup>.

A dor pode ainda estar relacionada com o tipo de tratamento recebido pelo paciente, como o tratamento de quimioterapia sistémica, umas das opções mais comuns para o tratamento

de diversas neoplasias. Este tipo de tratamento pode provocar efeitos a longo prazo tanto num doente sobrevivente como num doente que se encontre em tratamento ativo, sendo um dos seus efeitos adversos a dor neuropática periférica causada por uma lesão dos nervos periféricos, plexos, gânglios das raízes dorsais ou raízes associadas à neurotoxicidade dos medicamentos usados <sup>12,13</sup>.

A radioterapia quando utilizada, por exemplo, para tratamento de neoplasias da cabeça e pescoço, pode causar mucosite, uma inflamação das mucosas orofaríngeas ou orais que provoca dor e afeta substancialmente a capacidade de deglutição<sup>14</sup>. Pode ainda provocar dor crónica no local onde houve irradiação<sup>10,11</sup>.

Neste sentido, a dor é um dos sintomas mais persistentes em doentes oncológicos e que influencia negativamente a qualidade de vida dos mesmos, tornando-se imperativo que estes doentes obtenham um tratamento adequado que permita uma melhoria das suas condições de vida <sup>15,16</sup>.

O tratamento da dor pode ser realizado através de terapia farmacológica, não farmacológica e ainda terapias invasivas<sup>17</sup>.

A analgesia farmacológica integra o tratamento da dor oncológica moderada a severa, sendo utilizados analgésicos não opioides, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), os analgésicos opioides e ainda medicação adjuvante como antidepressivos e anticonvulsivantes <sup>18</sup>.

Apesar de ser universalmente aceite que os opioides sejam os fármacos essenciais para o alívio da dor oncológica, a prescrição destes medicamentos é, muitas vezes, dificultada devido a diversos fatores. As leis governamentais que restringem o acesso a estes fármacos, têm como objetivo combater o potencial abuso de opioides em doentes que, muitas vezes, acabam por criar uma dependência a estes fármacos e provocar efeitos adversos graves devido à sobredosagem <sup>19</sup>.

É também crucial conseguir encontrar um equilíbrio entre o alívio da dor e os efeitos adversos da analgesia com opioides. Quando um médico pretende prescrever um opioide tem de ter em atenção as condições do doente. Se este apresentar disfagia, terá de ser prescrito um opioide que possa ser administrado por via subcutânea (SC) ou via transdérmica <sup>20</sup>.

Se o doente sofrer de Insuficiência Hepática (IH), irá haver um impacto na metabolização de fármacos e pró-fármacos, na sua absorção e distribuição<sup>21</sup>. No caso de o doente sofrer de Insuficiência Renal (IR), a escolha do opioide deve ter em consideração as características do fármaco, o tipo de diálise e as respetivas características. Estes doentes devem ser constantemente vigiados e monitorizados, uma vez que existem ainda poucas evidências da farmacocinética dos opioides na IR<sup>22</sup>.

A tolerância a estes fármacos é um dos maiores problemas associados aos opioides resultando, muitas vezes, na necessidade do aumento de doses e levando ao aparecimento de efeitos adversos como a sedação, obstipação, entre outros. Por isso, em muitos casos, o surgimento destes efeitos faz com que haja uma não adesão à terapêutica e uma diminuição na analgesia<sup>23</sup>.

## 2. Dor

### 2.1. Definição de dor

Em 1979, a *Internacional Association for the Study of Pain* (IASP) – definiu a dor como “*uma desagradável experiência sensorial e emocional associada com lesão tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal lesão*”<sup>24</sup>. Esta definição foi universalmente aceite por profissionais de saúde e investigadores da área da dor e foi também aplicada em várias organizações, incluindo a OMS<sup>24,25</sup>.

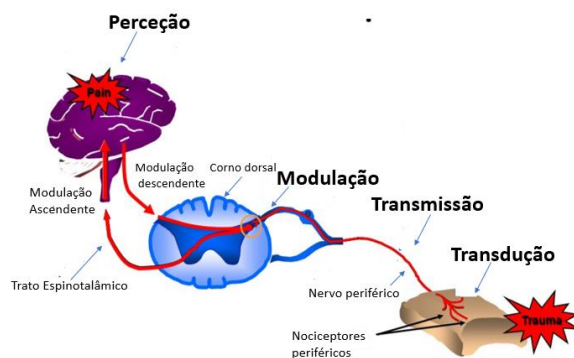
A definição proposta em 1979, foi aceite durante várias décadas. No entanto, nos últimos anos, surgiu a necessidade da reformulação desta definição, mediante os novos conhecimentos relatados, possibilitando assim compreender a dor num sentido mais abrangente<sup>24,25</sup>.

Deste modo, a *task-force* da IASP procedeu à revisão de várias pesquisas e analisou as críticas enviadas por diversos investigadores. Entre as várias críticas feitas à definição de 1979, constam a abordagem não adequada à dor em populações mais fragilizadas, como os recém-nascidos e idosos, a palavra “desagradável” não ser suficientemente expressiva do sofrimento associado a uma dor aguda ou crónica, o facto da dor não ser apenas um sintoma e a dor crónica poder ser considerada uma doença<sup>25</sup>.

Após 18 meses de revisão, surgiu, em setembro de 2019, a nova definição que considera a dor como “*uma experiência sensorial e emocional aversiva tipicamente causada por, ou semelhante à causada por lesão tecidual real ou potencial*”<sup>24</sup>.

### 2.2. Fisiologia da dor

A nociceção é a chegada de sinais ao sistema nervoso central (SNC) resultantes da ativação dos nociceptores que fornecem informação sobre a lesão no tecido. Este processo compreende 4 fases: transdução, transmissão, modulação e perceção<sup>26</sup>. Estas fases encontram-se representadas na Figura 2.1.



**Figura 2.1 – Etapas da nocicepção. A nocicepção inicia-se pela transformação do estímulo nocivo em estímulo nervoso, sendo transmitido até às vias nociceptivas. No corno dorsal da medula, sucede a modulação e após a transmissão, o estímulo é percebido a nível do cérebro, ou seja, surge a sensação de dor. Adaptado (27)**

Os nociceptores são neurónios aferentes primários responsáveis pela transdução e transmissão dos estímulos nervosos até ao corno posterior da medula espinhal, provocando a sensação de dor. São constituídos por um corpo celular que se encontra nos gânglios das raízes dorsais, por um segmento que se liga ao corno dorsal da medula e outro que se liga aos órgãos periféricos, constituindo a fibra nervosa. Estão presentes na pele, vísceras, articulações e músculos<sup>28,29</sup>.

A classificação da fibra nervosa é a base da classificação dos nociceptores. São classificadas de A a C, mas apenas as fibras C e A-delta transmitem informação nociceptiva<sup>28</sup>:

- **Fibras C** são fibras de pequeno diâmetro, não mielinizadas que conduzem os impulsos nervosos lentamente (2m/segundos). Os recetores destas fibras são polimodais, respondendo a estímulos mecânicos, químicos e térmicos.
- **Fibras A-delta** são fibras de diâmetro maior que as fibras C, ligeiramente mielinizadas que conduzem os impulsos nervosos rapidamente (20m/segundos) e que respondem de modos mais especializados a estímulos mecânicos, térmicos e termomecânicos.

A diferença nas velocidades de propagação dos impulsos nervosos entre as fibras nervosas provoca diferentes tipos de sensações da dor. Podemos ter uma dor inicial rápida e aguda,

chamada de epícrita, conduzida por fibras A-delta ou uma dor mais tardia, mais difusa e duradoura, chamada de protopática, conduzida pelas fibras C<sup>29</sup>.

Os neurónios medulares podem dividir-se funcionalmente em 3 tipos: não nociceptivos que respondem a estímulos inócuos, nociceptivos específicos ativados por estímulos nóxicos e neurónios *Wide Dinamic Range* (WDR) que respondem a ambos os estímulos<sup>28</sup>.

Quando existe uma lesão a nível dos tecidos, ocorre um processo inflamatório seguido de reparação tecidular. As células lesadas vão libertar, para o meio extracelular, substâncias que podem ativar os nociceptores como a bradicinina, prostaglandinas, óxido nítrico e substância P que tem propriedades algogénicas. A interação com estas substâncias ativa os nociceptores e a deteção do estímulo nociceptivo, desencadeando-se a conversão de energia do estímulo num potencial de ação que é transmitido ao SNC. Esta fase onde ocorre a ativação periférica dos nociceptores é denominada transdução<sup>28</sup>.

A etapa seguinte denomina-se transmissão e consiste na propagação do estímulo através das vias nociceptivas. O estímulo é transmitido pelas fibras C e A-delta e à medida que o estímulo doloroso penetra no corno dorsal da medula espinal ocorrem sinapses com interneurónios e neurónios de segunda ordem, que podem ser nociceptivos específicos ou WDR<sup>30</sup>. Nestas sinapses vai haver libertação de neurotransmissores excitatórios como o glutamato. Estes neurotransmissores vão ligar-se aos recetores ácido N-metil-D-aspartato (NMDA) e ao recetor ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), recetores acoplados à proteína G e recetores tirosina cinase, que estão presentes no neurónio pós-sináptico. Se os potenciais de ação do neurónio pré-sináptico tiverem uma duração suficiente, a atividade no neurónio pós-sináptico aumenta e o potencial de ação propaga-se. Estes impulsos, gerados no corno dorsal da medula espinal, ascendem através dos feixes espinhais<sup>31</sup>.

A medula espinal é constituída por uma substância cinzenta interna que está dividida em 10 lâminas. No corno dorsal, estão presentes 6 lâminas, sendo a lâmina I a mais superficial e a lâmina II, designada por superfície gelatinosa. Os neurónios secundários em que os corpos celulares se localizam nestas 2 lâminas, constituem o trato neoespinotalâmico que transmite a informação até ao córtex, sendo específico para estímulos dolorosos de origem mecânica e térmica e responsável pelos aspetos descritivos da dor (localização, intensidade e duração). Se o corpo celular do neurónio se localizar na lâmina V, estes estímulos serão inespecíficos, formando o trato paleoespinotalâmico que transmite

informação até à formação reticular, protuberância, sistema límbico e mesencéfalo e é específico de estímulos inócuos e estímulos dolorosos de origem tátil, muscular ou visceral<sup>28,32</sup>.

Existem ainda 3 vias descendentes da dor que possibilitam o seu controlo e, atuam nos terminais dos nociceptores, estimulando ou inibindo a libertação de neurotransmissores ou a nível dos neurónios medulares.

- **Inibição segmentar** – Os neurónios de segunda ordem, vão ser ativados pelos interneurónios que são estimulados pelas fibras A-beta que conduzem estímulos inócuos. Se este estímulo prevalecer sobre o estímulo doloroso, vai haver um controlo da dor. Este mecanismo explica porque a realização de uma massagem no local da dor, permite a sensação de alívio nesse local<sup>29,33</sup>.
- **Sistema Opioide Endógeno** – O sistema opioide endógeno é constituído pelos opioides endógenos (encefalinas, dinorfinas e endorfinas). Estes opioides vão ligar-se aos recetores inibindo a dor. São normalmente libertados pelo SNC em momentos de dor intensa e de stress<sup>34</sup>.
- **Sistema Inibitório descendente** – Este sistema atua de forma pré-sináptica sob os neurónios aferentes primários e de forma pós-sináptica nos neurónios de segunda ordem. Pode atuar através de 2 vias: usando como mediadores a  $\beta$ -endorfina, serotonina e encefalina e outra via, com efeitos inibitórios medulares, mediados pela estimulação através da adrenalina e a noradrenalina. Estes mecanismos controlam a excitabilidade das sinapses nociceptivas medulares<sup>33</sup>.

### 2.2.1. Sensibilização Central

A sensibilização central consiste em estímulos nocivos intensos que provocam lesão tecidual levando a um aumento da resposta a estímulos dolorosos designada hipersensibilidade ou hiperalgesia<sup>30</sup>.

Quando ocorre uma estimulação nóxica aguda, sucede a sensibilização. Esta sensibilização pode terminar assim que termina a estimulação, de modo que não provoca qualquer alteração na capacidade funcional dos neurónios. Esta sensibilização está relacionada com a função adaptativa que facilita o surgimento de respostas refletoras e de proteção que promovem o afastamento do estímulo, evitando o agravamento da lesão<sup>35</sup>.

No entanto, pode também ocorrer uma estimulação prolongada que provoca alterações neuronais que permanecem após a estimulação terminar. Estas alterações tornam-se independentes da estimulação, estando relacionadas com o surgimento da dor crónica<sup>35</sup>.

Quando existe uma estimulação repetida dos nociceptores com fibras tipo C, vai ocorrer uma hiperexcitabilidade dos neurónios. Esta pode provocar alterações a nível dos neurónios, promovendo um aumento dos campos recetivos e provocando, consequentemente, uma hiperalgesia secundária (*sensibilidade aumentada na periferia da lesão por sensibilização central*), o aumento da resposta aos estímulos ocorrendo hiperalgesia primária (*sensibilidade aumentada na zona da lesão provocada por sensibilização periférica dos nociceptores*) e a redução do limiar de ativação, provocando alodínia que se caracteriza por uma dor provocada por um estímulo que, em condições fisiológicas normais, não a causaria<sup>36</sup>. Estas alterações funcionais encontram-se esquematizadas na Figura 2.2.



**Figura 2.2 – Alterações funcionais dos neurónios WDR e os sintomas clínicos associados a essas alterações. Adaptado de (28)**

A potenciação a longo prazo é um estímulo de curta duração e de alta frequência que induz um aumento da eficácia da sinapse excitatória e que consiste num fenómeno de sensibilização central. O fenómeno de *Wind-up* ocorre quando há aumento da resposta dos neurónios WDR, após um estímulo repetitivo, mas a baixa frequência e com intensidade constante e suficiente para ativar as fibras C. A ocorrência destes fenómenos está relacionada com a ativação dos recetores NMDA que normalmente se encontram bloqueados por iões de  $Mg^{2+}$ , mas quando há uma estimulação contínua, como é o caso destes fenómenos, este ião é removido<sup>36</sup>.

### **2.2.2. Sensibilização Periférica**

Sempre que ocorra uma lesão, inflamação e processos reparadores que causem hipersensibilidade, estamos perante a sensibilização periférica.<sup>29</sup> Na maioria dos doentes, esta sensibilização está relacionada com a estimulação persistente associada a lesões ou doenças como a diabetes, artrite ou presença de tumores que provocam alterações nos neurónios aferentes primários<sup>37</sup>.

Os mediadores inflamatórios como a substância P, relacionados com a calcitonina, são libertados pelos terminais dos nociceptores, causando edema e libertação de prostaglandinas, bradicinina, fatores de crescimento e citocinas. Estas substâncias podem aumentar a excitabilidade dos nociceptores, aumentando a sensibilidade. Canais de sódio dependentes de voltagem (CSDV) e o recetor da capsaicina (TRPV1) estão também associados à ativação e sensibilização dos nociceptores periféricos<sup>38</sup>.

## **2.3. Classificação da dor quanto à patogénese**

### **2.3.1. Dor Neuropática**

A dor neuropática caracteriza-se por ser uma dor provocada por uma lesão ou disfunção do sistema somatossensorial (periférico ou central)<sup>38</sup>. Este tipo de dor apresenta sintomas como a sensação de queimação, sensações elétricas, parestesias, dor resultante de estímulos não dolorosos (alodínia) e aumento de hipersensibilidade<sup>39</sup>. Por norma, os sintomas persistem tornando-se crónicos e respondendo menos ao tratamento convencional. As causas da dor neuropática dividem-na em:

- Dor neuropática periférica pode ter origem na ocorrência de impulsos ectópicos que geram impulsos nervosos, ao contrário do que acontece em condições fisiológicas normais em que os potenciais de ação que atravessam os neurónios aferentes primários têm origem apenas nos terminais periféricos desses neurónios. Nesta situação, os CSDV têm um papel importante, pois quando ocorre uma lesão do nervo, o segmento distal vai degenerar e a parte proximal prolifera formando um conjunto de fibras denominado neuroma. Aqui dá-se a acumulação dos CSDV, sintetizados no corpo celular ou no pericárdio. O neuroma torna-se assim sensível a estímulos espontâneos. Mesmo no corpo celular, os CSDV podem também acumular-se, desencadeando potenciais de ação espontâneos, que podem

contribuir para que, em alguns casos, a anestesia local ao nível do neuroma não seja totalmente eficaz<sup>40</sup>.

Normalmente, a transmissão de um impulso nervoso ao longo de uma fibra nervosa não tem impacto nas fibras vizinhas pertencentes ao mesmo nervo, no entanto, quando há uma lesão nervosa pode haver interações entre fibras vizinhas. Deste modo, um estímulo inócuo em fibras não nociceptivas pode causar alodínia ou um estímulo ectópico pode propagar-se a fibras vizinhas provocando uma ampliação do seu efeito<sup>41</sup>.

- Dor neuropática central – ao contrário do que acontece com a dor neuropática periférica, os mecanismos responsáveis pela dor neuropática central ainda não são bem conhecidos, embora a maioria dos estudos sobre a fisiopatologia da dor neuropática central sugiram a ocorrência de fenómenos de desinibição por redução da ação do ácido gama-aminobutírico (GABA), o neurotransmissor inibitório mais abundante no sistema nervoso central. São exemplos deste tipo de dor a que ocorre após uma lesão medular ou a que resulta de doenças como a doença de Parkinson e a esclerose múltipla<sup>28,42</sup>.

### **2.3.2. Dor Nociceptiva**

A dor nociceptiva resulta de uma lesão tecidual ou de um processo inflamatório, que provoca um estímulo nervoso que é conduzido até ao SNC provocando uma sensação dolorosa, sem que haja lesão das estruturas nervosas.<sup>28</sup> Quando há a excitação dos nociceptores periféricos, estes podem ser somáticos ou viscerais, dando origem à dor nociceptiva somática ou visceral. A primeira ocorre devido à ativação de nociceptores cutâneos (pele) e a níveis mais profundos (músculo e osso), sendo descrita como uma picada ou um aperto. A dor visceral é de difícil localização, sendo caracterizada pela dor fraca persistente e podendo ser irradiada<sup>43</sup>.

### **2.4. Classificação da dor quanto à sua duração**

A dor pode ser classificada em dor aguda ou dor crónica, de acordo com a sua duração. É importante fazer a distinção entre estes 2 tipos de dor, visto que o tratamento para ambas é diferente<sup>43</sup>.

A dor aguda é caracterizada por uma duração inferior a 6 meses e por desaparecer quando a lesão que a provoca é eliminada. Segundo a Associação Portuguesa para o Estudo da Dor (APED), a dor aguda é considerada benéfica para o organismo por ser considerado um sinal de alarme para algum tipo de lesão, levando o indivíduo a procurar um médico, constituindo assim um sintoma importante para o diagnóstico de diversas patologias<sup>43,44</sup>.

As causas mais comuns para a dor aguda são, na sua maioria, lesões provocadas por traumas, queimaduras ou terapêuticas cirúrgicas ou diagnósticas<sup>44</sup>.

A dor crónica caracteriza-se por uma dor persistente e recorrente que dura mais de 6 meses e que pode permanecer após o tratamento e, desaparecimento da lesão que lhe deu origem ou pode existir sem que haja uma lesão<sup>43,44</sup>.

Ao contrário da dor aguda, a dor crónica não traz benefícios para o doente em nenhuma circunstância, causando sofrimento e repercussões na saúde física e mental do indivíduo. A nível mental pode causar insónias, ansiedade e depressão. Atualmente a dor crónica deixou de ser considerada como apenas um sintoma associado a uma patologia, passando a ser considerada uma patologia por si só, com inúmeras repercussões sobre o indivíduo tanto a nível físico, mental e também económico<sup>43,44</sup>.

### **3. A Dor Oncológica**

A dor associada ao cancro é um dos sintomas mais comuns desta patologia. Apesar de ser variável, estima-se que mais de metade dos doentes sente dor após o tratamento ou quando já se encontram num estado avançado da doença, com presença de metástases. Existe ainda uma percentagem elevada de doentes, cerca de 40%, que sente dor à data do diagnóstico<sup>7</sup>.

A dor oncológica é um dos sintomas mais prevalentes que pode ser provocada por diferentes causas e ter na sua origem diferentes componentes orgânicas. Posto isto, é necessário compreender os mecanismos que provocam dor nos doentes de modo que a escolha da terapêutica seja a mais adequada e que acima de tudo proporcione uma melhor qualidade de vida ao doente<sup>43</sup>.

Deste modo, podemos classificar a dor oncológica em aguda ou crónica quando a classificamos relativamente à sua duração. A dor oncológica aguda tem maior probabilidade de ocorrência após intervenções de diagnóstico e terapêutica. Pode ser também classificada de acordo com a sua patogénese, sendo definida como neuropática ou nociceptiva e por fim pode ser caracterizada também de acordo com a sua causa, ou seja, se a dor é provocada diretamente pelo tumor, pelo seu crescimento e pela invasão dos tecidos circundantes ou se resulta do regime terapêutico a que o doente é submetido<sup>45,46</sup>.

#### **3.1. Dor Oncológica Nociceptiva**

Como referido anteriormente, a dor oncológica pode ser classificada de acordo com a sua duração, patogénese ou ainda estar ou não relacionada com o tumor e a sua terapêutica.

Num tratamento de radioterapia, os síndromes agudos ocorrem imediatamente após o contacto com a radiação e podem ser reversíveis dependendo da regeneração tecidular do tecido afetado. As mucosites orais ou estomatites que consistem na inflamação da mucosa oral e orofaríngea, são muito frequentes no tratamento por radioterapia de tumores de cabeça e pescoço. Associado a outro tipo de neoplasias ocorrem enterites e proctites, inflamação do intestino e reto, respetivamente<sup>47</sup>.

Uma terapêutica de quimioterapia tem também associada diversos síndromes que estão na origem da dor oncológica. Quando um paciente é sujeito a um tratamento intratecal de metotrexato, pode desenvolver um síndrome meníngeo que é caracterizado por rigidez da

cabeça e pescoço. As mucosites orais podem também desenvolver-se na sequência do tratamento com quimioterapia. Na sua grande maioria, este tipo de tratamento é realizado por via intravenosa (IV), possibilitando que certos fármacos provoquem reações locais imediatas, após a sua administração, que se manifestam pelo aparecimento de vermelhidão, prurido e dor<sup>48</sup>.

Existe outro tipo de dor oncológica, a dor óssea metastática, provocada diretamente pelo tumor. Este tipo de dor é uma das mais comuns entre os pacientes com cancro, sendo as metástases ósseas mais prevalentes na neoplasia da próstata e da mama. Este tipo de metástases pode ser osteolítica, quando a destruição surge pela ação dos osteoclastos, ou osteoblástica, caracterizada por esclerose. Grande parte destas metástases localiza-se nas vértebras, ossos pélvicos e longos e crânio. O mecanismo que está na origem deste tipo de dor oncológica é complexo e envolve interações entre vários tipos de células. No caso de um osso saudável, a remodelação óssea depende do equilíbrio entre a formação do osso pelos osteoblastos e a sua destruição pelos osteoclastos. Sempre que há invasão do osso pelas células tumorais, ocorre um crescimento patológico e a formação de uma rede de fibras de morfologia e organização únicas que excede até 70 vezes o tamanho do osso. Num osso saudável, as fibras nervosas sensoriais e simpáticas estão separadas, no entanto, quando ocorre o crescimento da rede induzida pelo tumor, leva a que se estabeleça uma conexão entre ambas, resultando em estímulos dolorosos<sup>49</sup>.

### **3.2. Dor Oncológica Neuropática**

Quando há uma infiltração ou compressão de um nervo pelo tumor ou pelas suas metástases, vai ocorrer lesão do mesmo. Deste modo, como ocorreu uma lesão de um nervo periférico, as fibras vão tornar-se hipersensíveis aos estímulos, registando-se uma amplificação da dor ou alodínia. Quando acontece este tipo de lesão, a dor que lhe está associada caracteriza-se por sensações elétricas ou por sensações de queimadura<sup>43,50</sup>.

Para além destes dois tipos, existem mais tipos de dor que estão associadas diretamente ao tumor como as radiculopatias, caracterizadas pela lesão de um ou mais nervos e as suas raízes nervosas, que passam pela coluna vertebral<sup>51</sup>.

O tratamento de quimioterapia sistémica é uma das estratégias mais usadas para combater o cancro, contudo, provoca vários efeitos adversos, nomeadamente, a neuropatia periférica. Esta ocorre devido à lesão dos nervos periféricos, plexos e gânglios das raízes

dorsais e é provocada pela toxicidade dos fármacos, sendo uma das causas mais comuns de dor oncológica neuropática<sup>12,13</sup>. Caracteriza-se por sintomas sensoriais como dormência e ardor que podem provocar expressão excessiva de um sintoma como hiperalgesia, alodínia ou hiperestesia ou expressão reduzida, como por exemplo, hipoestesia. Pode ser de longa duração e tornar-se irreversível, refletindo-se em morbidades associadas, como a depressão ou a insónia, que comprometem a qualidade de vida dos sobreviventes<sup>13,52,53</sup>.

### **3.3. Interferência da dor oncológica na qualidade de vida do doente**

De acordo com a OMS, a qualidade de vida é definida como "*A percepção de um indivíduo da sua posição na vida no contexto da cultura em que vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações*"<sup>54</sup>. Pacientes oncológicos, na sua grande maioria, padecem de dor oncológica associada ao tratamento ou à progressão da doença, o que provoca um intenso sofrimento tanto a nível físico como a nível psicológico, interferindo na qualidade de vida do doente e da família. A dor não controlada continua a ser um problema clínico de grande preocupação e umas das consequências mais temidas do cancro, sendo que o seu impacto vai muito para além dos doentes.

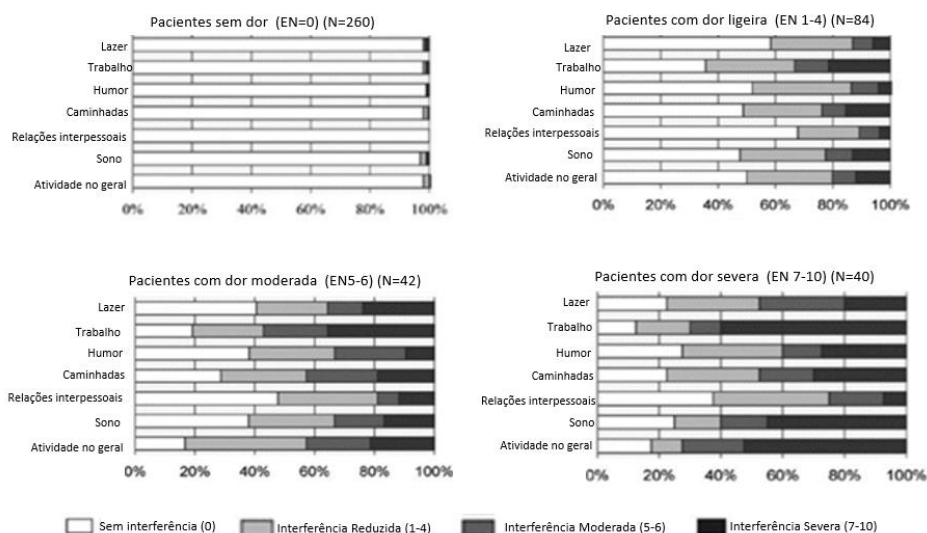
A dor oncológica é um fenómeno com diversas dimensões: *sensitiva*, que está ligada à sensação física, ou seja, à localização e intensidade da dor; *cognitiva* que está relacionada com as crenças espirituais e culturais do doente, correspondendo à interpretação que é dada e a maneira como lida e vive com a dor; *emocional* que está relacionada com aquilo que o doente sente emocionalmente, se a dor é desagradável ou preocupante; e por fim tem uma dimensão *comportamental* que consiste na maneira como o doente reage à dor e a expressa através do corpo e do discurso. Deste modo, é difícil definir a dor, uma vez que se trata de algo individual e subjetivo<sup>43</sup>.

Em primeiro lugar, deve ser feita uma investigação da dor realizada por um médico, de modo a identificar qual a origem ou causa da dor, sendo necessário haver comunicação entre o doente e o seu médico. Este processo constitui muitas vezes uma barreira ao tratamento, visto que há muitos doentes que se apresentam reticentes em discutir a dor que sentem, devido a diversas preocupações como o receio em tomar medicamentos que causem habituação ou que a dor que sentem signifique progressão da doença. Assim, a comunicação entre o doente e o médico torna-se inadequada, não havendo uma avaliação

eficaz e por consequente um tratamento que consiga trazer alguma qualidade de vida para os doentes<sup>43,55</sup>

A presença de dor oncológica, para além do sofrimento físico associado à dor e à doença, tem impacto também na saúde mental do doente e afeta ainda o seu desempenho nas atividades diárias e, consequentemente, a qualidade de vida do doente. Num estudo desenvolvido na Holanda, foi avaliada a interferência da dor nas atividades diárias de 166 doentes oncológicos em ambulatório. Dos 166 doentes, 148 relataram interferência em mais de uma atividade diária. As atividades mais afetadas pela dor oncológica relatadas pelos doentes foram o lazer, o trabalho, o humor, as caminhadas, as relações interpessoais, o sono e as atividades no geral. Na figura 3.1, pode observar-se que pacientes com dor severa e moderada, classificadas entre 7 e 10 e entre 5 e 7 na escala numérica, respetivamente, têm as suas atividades diárias afetadas pela presença de dor com maior dimensão do que quando comparadas com pacientes com dor leve, classificada entre 1 e 4. Neste estudo, é possível ainda constatar que a interferência média nas atividades diárias é maior para doentes com dor moderada do que com dor leve, exceto no sono. Porém, a dor severa interfere mais significativamente em todos os aspetos quando comparada com a dor moderada e leve<sup>56</sup>.

### Interferência da dor nas atividades diárias de doentes oncológicos



**Figura 3.1 – Interferência da dor nas atividades diárias dos pacientes em função da sua intensidade que é classificada como leve, moderada ou severa de acordo com a escala numérica. Adaptado de (56).**

A nível psicológico, existem diversos fatores que influenciam a experiência e o tratamento da dor oncológica, uma vez que uma dor que não cessa, aumenta consideravelmente o risco de sofrimento psicológico<sup>57</sup>. A angústia, a depressão e outros transtornos de humor são prevalentes em doentes que sofrem de dor oncológica<sup>57,58</sup>.

Estudos recentes confirmam que cerca de um sexto dos doentes com cancro sofrem de depressão e um quarto sofre de outros transtornos relacionados com o humor enquanto recebem tratamento<sup>59</sup>. Para além disso, um doente que sofra de depressão major, esta não se encontra apenas associada à dor, mas também a uma diminuição da adesão ao tratamento, prolongamento do tempo de internamento e ideias de suicídio<sup>60</sup>.

## **4. Avaliação da dor**

### **4.1. Evolução da problemática da dor em Portugal**

Como referido anteriormente, a dor oncológica é algo individual e subjetivo tornando o seu processo de avaliação e conseqüente tratamento em algo complexo. A avaliação e controlo da dor é uma intervenção que faz parte das funções do profissional de saúde, visto que é imperativo que seja realizada uma avaliação, controlo e tratamento do paciente não só por razões éticas, porque o doente tem direito a não sofrer, mas também por todas as implicações fisiopatológicas resultantes das complicações da dor não tratada e ainda as implicações sociais e económicas (faltas ao trabalho ou escola, aumento dos tempos de internamento, morbilidade e mortalidade)<sup>61</sup>.

Avaliar um processo como a dor torna-se difícil devido à sua complexidade e subjetividade e embora existam melhorias com o aumento da formação nesta área, permitindo aos profissionais de saúde reconhecer as dificuldades que fazem parte deste processo e oferecer possíveis soluções, a avaliação da dor é ainda uma atividade muito negligenciada, comprometendo a qualidade dos cuidados ao doente<sup>61</sup>.

Em Portugal, os esforços desenvolvidos para melhorar os processos de avaliação e controlo da dor não se tem revelado uma tarefa fácil<sup>61</sup>. No fim dos anos 90, a Direção Geral da Saúde (DGS) reconheceu a importância do controlo da dor e criou em 1999 um Grupo de Trabalho para a Dor em estreita colaboração com a APED que elaborou o Plano Nacional de Luta Contra a Dor (PNLCD), aprovado a 26 de março de 2001. O plano descrevia modelos organizacionais para o combate da dor em meio hospitalar e orientações para o controlo da dor<sup>62</sup>. Apesar de terem sido dados alguns passos importantes, como a instituição da dor como 5º sinal vital, (Circular Normativa Nº09/DGCG, de 14/06/2003), muitas das metas não foram atingidas no seu horizonte temporal de 2007<sup>63</sup>.

Em 2008, surge o Programa Nacional de Controlo da Dor (PNCD) para dar continuidade ao PNLCD, foram reformulados e redefinidos os objetivos e propostas novas estratégias operacionais. O PNCD inseriu-se no âmbito do Plano Nacional de Saúde 2004-2010 em complementaridade com outros programas nacionais, nomeadamente na área do cancro, das doenças reumáticas e dos cuidados paliativos. O PNCD revelou-se um marco

importante para os cuidados de saúde na área da dor em Portugal. Das ações realizadas, é de realçar as que permitiram o aumento da comparticipação e modificação da prescrição de medicamentos opioides, a emissão de orientações técnicas para profissionais de saúde, a produção de informação para a população em geral, a melhoria do conhecimento relativo à prevalência da dor crónica e dor aguda pós-operatória em Portugal, e a publicação da tabela da Medicina da Dor que é parte integrante da Portaria n.º 163/2013 de 24 de abril. O PNCD acabou por não esgotar o seu horizonte temporal que seria em 2018<sup>62,63</sup>.

Deste modo, em janeiro de 2012, foi aprovado o Plano Estratégico Nacional para a Prevenção e Controlo da Dor (PENPCDor), com um horizonte temporal de 3 anos que pretendia dar continuidade aos objetivos anteriormente estabelecidos pelo PNCD, tendo como princípios orientadores<sup>62,63</sup>:

- **Subjetividade da Dor** – a intensidade da dor é necessariamente aquela que o doente refere, sendo dada particular atenção a doentes com incapacidades verbais.
- **Dor como 5º sinal vital** – a dor é um sinal de alarme vital para a integridade do individuo, sendo fundamental para o diagnóstico de diversas patologias, mas não deve ser causa de sofrimento desnecessário.
- **Direito ao controlo da dor** – todo o individuo tem direito ao controlo da dor, qualquer que seja a sua causa de forma a evitar sofrimento.
- **Dever de controlo da dor** – todos os profissionais de saúde devem adotar estratégias de prevenção e controlo da dor adequadas aos pacientes a seu cuidado, contribuindo para o seu bem-estar.
- **Tratamento diferenciado da dor** - o controlo da dor deve ser efetuado a todos os níveis da rede de prestação de cuidados de saúde, começando em regra pelos Cuidados de Saúde Primários e prosseguindo, sempre que necessário.

O PENPCDor tinha como objetivos principais reduzir a prevalência da dor não controlada na população portuguesa, melhorar a qualidade de vida dos doentes com dor, racionalizar os recursos e controlar os custos necessários para o controlo da dor<sup>62,63</sup>.

Em 2017, surge o Programa Nacional para Prevenção e Controlo da Dor, onde a DGS pretendia dar continuidade à visão e à missão dos planos e programas que o antecederam, cujas metas para a saúde em 2020 eram<sup>64</sup>:

- *“Contribuir para uma melhor formação dos profissionais de saúde sobre a avaliação e controlo da dor;*
- *Caracterizar a realidade no que respeita à prevalência e tratamento da dor crónica na população pediátrica;*
- *Promover modelos de boas práticas na abordagem da dor em todos os níveis de prestação de cuidados de saúde;*
- *Contribuir para a literacia dos cidadãos em relação à prevenção e controlo da dor.”*

## **4.2. Avaliação da Dor**

A avaliação da dor é um processo complexo devido ao carácter subjetivo e individual da mesma. Deste modo, sempre que um profissional de saúde avaliar a dor de um doente é importante que tenha presente a sua subjetividade, ou seja, a experiência dolorosa deve ser descrita a partir das palavras do doente, pois ele é a pessoa que melhor avalia a sua própria dor<sup>65</sup>.

Posto isto, quando é realizada uma avaliação devem ser utilizados os seguintes indicadores da dor, segundo a seguinte hierarquia<sup>65</sup>:

- Relato do doente;
- Condições patológicas ou procedimentos conhecidos como dolorosos;
- Comportamentos associados à dor (gritos, imobilidade);
- Relatos da família/cuidadores;
- Parâmetros fisiológicos.

A dor é um fenómeno muito subjetivo e o modo como é sentida e percecionada pelo doente pode ou não ser totalmente diferente da maneira como este a expressa. É também um fenómeno individual na medida em que os doentes expressam de maneira diferente e diversa a dor que sentem tornando a sua experiência dependente de múltiplos fatores como crenças, cultura e fatores psicológicos. No entanto, nem sempre é possível obter um autorrelato do doente, particularmente quando o doente apresenta alterações no estado de consciência, alterações cognitivas, problemas a nível da comunicação verbal ou se se trata de uma criança pequena. Para estes doentes, existem outras abordagens<sup>65</sup>.

Quando um profissional de saúde realiza uma avaliação, por muito que tente ser parcial e objetivo, as suas características psicológicas e culturais vão influenciar no momento da avaliação da dor do doente, fazendo com que haja mais um elemento de subjetividade da dor envolvido no processo. Para além disso, o profissional de saúde tem a tendência, ainda que sem se aperceber, de comparar a dor que é sentida por doentes que passam pelos mesmo procedimentos médicos ou que sofrem da mesma patologia. Inconscientemente, muitos médicos ou outros profissionais de saúde tem interiorizado um determinado padrão de dor para cada patologia ou procedimento, o que faz com que, muitas vezes, ocorra comparação da dor do doente com este padrão, acabando por negligenciar o autorrelato<sup>65</sup>.

No entanto, existem elementos objetivos que podem ser analisados durante a avaliação da dor de modo a tentar diminuir a sua subjetividade, ainda que ela persista. São exemplo, os sinais vitais como a temperatura corporal, a frequência respiratória e cardíaca e, a pressão arterial que são medidos através de sinais e sintomas associados à dor como no caso da dor aguda, em que existe um aumento da frequência cardíaca e respiratória. Para além dos sinais vitais, podem ainda ser utilizadas escalas de avaliação. Estas escalas têm como finalidade a avaliação uni ou multidimensional da dor, de modo que seja possível reduzir a sua subjetividade. Podem ser escalas de autoavaliação, em que o doente se avalia a si mesmo ou de heteroavaliação, em que é o profissional de saúde que realiza a avaliação<sup>65</sup>.

De acordo com o referido anteriormente, a avaliação da dor é um processo complexo, sendo necessário ter em conta alguns princípios. Neste sentido, a Ordem dos Enfermeiros (OE), estabeleceu 14 princípios para avaliação da dor<sup>66</sup>:

1. *“Toda a pessoa tem direito ao melhor controlo da dor;*
2. *A dor é uma experiência subjetiva, multidimensional, única e dinâmica;*
3. *A dor pode existir mesmo na ausência de causas identificadas;*
4. *A perceção e a expressão da dor variam na mesma pessoa e de pessoa para pessoa, de acordo com as características individuais, a história de vida, o processo de saúde / doença e o contexto onde se encontra inserida;*
5. *A competência para avaliação e controlo da dor exige formação contínua;*
6. *A avaliação da dor pressupõe a utilização de instrumentos de avaliação*
7. *O controlo da dor requer uma abordagem multidisciplinar coordenada;*

8. *Os cuidadores principais e a família são parceiros ativos no controlo da dor;*
9. *A tomada de decisão sobre o controlo da dor requer a colaboração da pessoa, dos cuidadores e da família;*
10. *A dor não controlada tem consequências imediatas e a longo prazo pelo que deve ser prevenida;*
11. *Os enfermeiros têm o dever ético e legal de advogar uma mudança do plano de tratamento quando o alívio da dor é inadequado;*
12. *Os enfermeiros devem participar na avaliação formal do processo e dos resultados no controlo da dor ao nível organizacional;*
13. *Os enfermeiros têm a responsabilidade de se articular com outros profissionais de saúde na proposta de mudanças organizacionais que facilitem a melhoria das práticas de controlo da dor;*
14. *Os enfermeiros devem defender a mudança das políticas e alocação de recursos que sustentem o controlo efetivo da dor"*

Destes 14 princípios, podemos destacar o número 5 que afirma a necessidade de uma formação contínua, ou seja, a necessidade de atualização de novos procedimentos ou novos fármacos por parte dos profissionais de saúde de modo a controlar a dor do paciente, satisfazendo assim o princípio de que toda a pessoa tem direito ao controlo da dor. Como anteriormente referido, o uso de instrumentos de avaliação, evidenciado no princípio número 6, é importante de modo a conseguir-se eliminar alguma subjetividade do processo de avaliação e por fim a importância dos cuidadores e da família, para além dos profissionais de saúde, referido no princípio 9<sup>65,66</sup>.

Para além dos princípios estabelecidos anteriormente, a OE estabeleceu algumas recomendações para uma melhor avaliação da dor. Consistem em reconhecer a pessoa como o melhor avaliador da sua própria dor, acreditando na pessoa que sente dor e privilegiando assim o autorrelato como fonte de informação em pessoas com ausência de deficiências cognitivas ou de comunicação. Avaliar a dor de forma regular e sistemática permite detetar precocemente possíveis complicações<sup>66</sup>.

Há que recolher informações acerca da história da dor, considerando diversos parâmetros como (Anexo I): localização, duração, intensidade e qualidade da dor, os seus fatores agravantes, o conhecimento por parte do doente da sua dor e as estratégias utilizadas

quando a sente, a forma de comunicar e expressar a dor que sente, o impacto nas suas vidas, os sintomas associados e ainda o uso de tratamento farmacológico e não farmacológico<sup>66</sup>.

O autorrelato pode ser obtido através do uso de instrumentos de avaliação como questionários e escalas. A escala deve ser escolhida de acordo com as características do doente, como por exemplo, a sua idade e capacidade cognitiva. A escala deve ser usada com uma frequência adequada para que seja possível compreender se o nível de dor se mantém, aumenta ou diminui. Regra geral, no mesmo doente, deve ser sempre a mesma escala a não ser que se justifique esta mudança por alteração da situação clínica do doente. É de realçar que a equipa multidisciplinar tem de ter formação sobre a escala de modo que a medição seja o mais objetiva possível. Deve ser assegurado que tanto o doente como os seus familiares ou cuidadores compreendem as escalas utilizadas<sup>66</sup>.

Para além do relato do doente e da utilização das escalas de avaliação, podem ainda ser realizados exames físicos ao doente:

- **Exame Neurológico** – avaliação da sensibilidade, da motricidade e alterações neurovegetativas
- **Exame Músculo-Esquelético** – sinais de inflamação, pontos dolorosos, contraturas musculares, etc.
- **Exame de Imagiologia e outros** – Diagnóstico da presença de neoplasia em vários locais anatómicos que pode explicar o aparecimento de dor ou agravamento da doença através de exames complementares de diagnóstico<sup>67</sup>.

#### **4.2.1. Instrumentos de Avaliação da Dor**

Como já foi referido, sempre que possível é privilegiado o relato do doente no momento da avaliação da dor, no entanto, existem diversos fatores que contribuem para o aumento da subjetividade do processo. Deste modo, recorre-se ao uso de escalas que avaliam a intensidade da dor e que têm como finalidade reduzir a subjetividade associada à avaliação, permitindo comparar o nível de dor em vários momentos. O uso destas escalas implica que a equipa multidisciplinar tenha uma formação adequada para que a medição e a avaliação seja o mais objetiva possível e que haja ainda uma melhor comunicação entre os profissionais de saúde e o doente. Para além de avaliarem a dor, estas escalas são

também bastante utilizadas para medir o grau de alívio de um doente após instituição de um plano terapêutico<sup>65</sup>.

A equipa multidisciplinar tem como função selecionar a escala de avaliação que melhor se adequa ao doente tendo em conta a sua idade, capacidade cognitiva e a patologia. Num mesmo serviço, deve existir mais que um instrumento, de modo a possibilitar a escolha mais adequada para cada doente, sendo que o escolhido deve permanecer o mesmo sempre que o doente é avaliado, a não ser que o seu estado clínico justifique a alteração<sup>65</sup>.

Existem 2 tipos de escalas de avaliação de dor, as unidimensionais e as multidimensionais. As escalas unidimensionais avaliam a dor relativamente à intensidade e são as mais utilizadas em meio hospitalar, porque são de fácil uso e possibilitam a obtenção de informação de forma rápida e válida. Apesar de muito úteis quando se trata de um doente com dor aguda, existem várias ocasiões em que uma escala que apresenta apenas um elemento de avaliação, torna-se insuficiente para compreender a dor e elaborar um plano terapêutico. Muitos destes casos estão associados à dor crónica onde há necessidade de recorrer a escalas de avaliação multidimensionais<sup>65</sup>.

#### **4.2.1.1. Escalas de Avaliação Unidimensionais**

A Circular Normativa nº 9/DGCG de 14/06/2003 estabeleceu as seguintes regras para a utilização de escalas de avaliação da dor<sup>68</sup>:

- 1. “A avaliação da intensidade da dor pode efetuar-se com recurso a qualquer uma das escalas propostas;*
- 2. A intensidade da dor é sempre a referida pelo doente;*
- 3. À semelhança dos sinais vitais, a intensidade da dor registada refere-se ao momento da colheita;*
- 4. As escalas propostas aplicam-se a doentes conscientes e colaborantes, com idade superior a 3 anos. Existem, contudo, outros métodos de avaliação específicos, não incluídos na presente Circular, para doentes que não preencham estes critérios;*
- 5. A escala utilizada, para um determinado doente, deve ser sempre a mesma;*
- 6. Para uma correta avaliação da intensidade da Dor é necessária a utilização de uma linguagem comum entre o profissional de saúde e o doente que se traduz por uma padronização da escala a utilizar e pelo ensino prévio à sua utilização;*

7. *É fundamental que o profissional de saúde assegure que o doente compreenda, corretamente, o significado e a utilização da escala utilizada.*

As escalas de avaliação de dor propostas pela Circular Normativa nº 9/DGCG de 14/06/2003 foram a Escala Visual Analógica, Escala Numérica, Escala Qualitativa e a Escala de Faces, todas escalas unidimensionais<sup>68</sup>.

A Escala Visual Analógica (EVA) consiste numa linha horizontal ou vertical, com 10 centímetros de comprimento e que tem assinalada numa das extremidades “Sem Dor” e na extremidade oposta “Dor Máxima” (Figura 4.1). O doente deve assinalar com uma cruz ou traço perpendicular à linha o ponto que representa a sua dor, havendo assim uma relação entre o ponto assinalado na linha e a intensidade da dor, ou seja, um doente que assinalar a cruz mais perto da extremidade “Sem Dor” significa que sofre de uma dor mais ligeira do que um doente que assinalar mais perto da extremidade “Dor Máxima” que, possivelmente, sofrerá de uma dor moderada a severa. Posteriormente, mede-se a distância entre o início da linha que corresponde a 0 e o local assinalado, em centímetros, obtendo-se assim uma classificação numérica sendo que 0 é sem dor e 10 é dor máxima<sup>43</sup>.

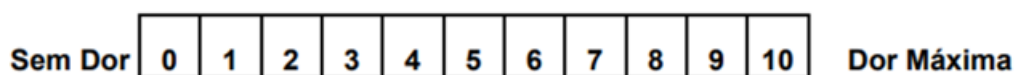
#### ESCALA VISUAL ANALÓGICA

Sem Dor \_\_\_\_\_ Dor Máxima

**Figura 4.1 – Escala Visual Analógica. O espectro varia entre sem dor até dor máxima. Adaptado de (68)**

A Escala Numérica (EN) consiste numa régua que é dividida em 11 partes iguais, numeradas de 0 a 10 (Figura 4.2). Pode ser apresentada ao doente tanto no formato horizontal ou vertical. Pretende-se que o doente classifique numericamente a sua dor atribuindo um número à intensidade da sua dor, em que 0 corresponde a não sentir dor e 10 corresponde a dor máxima. Esta escala é a mais utilizada devido a familiarização dos doentes com números<sup>43</sup>.

### ESCALA NUMÉRICA



**Figura 4.2 – Escala Numérica. A intensidade da dor varia entre 0 (sem dor) até 10 (dor máxima). Adaptado de (68)**

A Escala Qualitativa (EQ) consiste numa escala verbal onde são usados adjetivos para classificar a intensidade da dor. Contém cerca de 5 ou 6 pontos. Segundo a Circular Normativa nº 9 da DGS (2003) é pedido ao doente que classifique a intensidade da sua dor de acordo com os seguintes adjetivos: Sem Dor, Dor Ligeira, Dor Moderada, Dor Intensa ou Dor Máxima (Figura 4.3). Uma das vantagens desta escala é que a sua simplicidade possibilita o seu uso no caso de doentes idosos ou com alguma deficiência visual bem como em algumas crianças. Porém, quando comparada às escalas anteriores tem uma maior limitação de escolha o que pode causar uma dificuldade maior para obtenção de respostas exatas<sup>43,68</sup>.

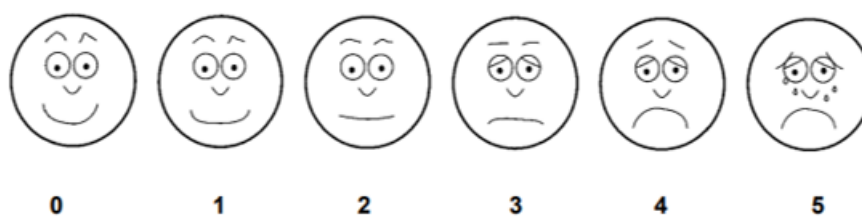
### ESCALA QUALITATIVA

|         |             |              |             |            |
|---------|-------------|--------------|-------------|------------|
| Sem Dor | Dor Ligeira | Dor Moderada | Dor Intensa | Dor Máxima |
|---------|-------------|--------------|-------------|------------|

**Figura 4.3 – Escala Qualitativa. Escala em que o doente avalia qualitativamente a sua dor que pode ser sem dor num extremo ou dor máxima noutro. Adaptado de (68)**

A Escala das Faces consiste na representação de 6 faces com expressões diferentes que se modificam ao longo da linha da direita para a esquerda desde a alegria num extremo, tristeza e choro no extremo oposto. A cada face está associado um número de 0 a 5 onde 0 corresponde a sem dor e 5 a dor máxima (Figura 4.4). É solicitado ao doente que escolha a face com a expressão que melhor define a intensidade da dor<sup>43</sup>.

### ESCALA DE FACES



**Figura 4.4 – Escala das Faces. A cada face está associado um número de 0 a 5 onde o 0 corresponde a sem dor e 5 a dor máxima. Adaptado de (68)**

#### 4.2.1.2. Escalas de Avaliação Multidimensionais

A intensidade da experiência dolorosa pode nem sempre ser a dimensão acertada para uma avaliação de dor. Muitas vezes as componentes sensoriais e emocionais tornam-se mais relevantes de analisar. Assim, as escalas de avaliação multidimensional consistem em questionários que têm como base adjetivos que são usados para classificar as componentes acima mencionadas. Estas escalas são frequentemente utilizadas em doentes que sofrem de dor crónica de modo a avaliar os efeitos da dor no seu dia-a-dia. Os questionários devem ser preenchidos pelo doente, porém, se existir alguma dificuldade devem ser auxiliados por um profissional de saúde<sup>65</sup>.

O *McGill Pain Questionnaire* (MPQ) (Anexo II) é uma das escalas mais utilizadas para uma avaliação multidimensional da dor que permite avaliar as dimensões sensitivas, afetivas e emocionais<sup>69</sup>.

O questionário está dividido em 4 partes: a primeira parte corresponde à avaliação da dimensão sensorial e localização da dor, composto por dois desenhos do corpo humano, um mostrando o lado anterior e outro o posterior. É pedido ao doente que está a realizar o questionário que marque as partes em que sente dor, marcando um E quando a dor é externa e um I quando a dor é interna. A segunda parte do questionário vai questionar como é percebida a dor e é constituída por uma lista de setenta e oito adjetivos, divididos por vinte subclasses em que cada uma corresponde a um aspeto da dor específico e é constituído por dois a seis adjetivos considerados semelhantes, que variam na intensidade com que expressam a dor sentida ou podem apresentar apenas pequenas diferenças no seu significado, e por três classes: sensorial, afetiva e avaliativa. As subclasses de 1 a 10 representam as respostas à experiência sensorial da dor (picada, tremor, quente, formigueiro, etc.), as subclasses de 11 a 15 representam as respostas à

experiência afetiva (cansativa, aterrorizante, cruel, etc.), a subclasse 16 corresponde a uma avaliação global da dor e as subclasses entre a 17 e 20 correspondem a uma miscelânea de adjetivos que são referidos várias vezes pelos doentes para descrever a sua dor como por exemplo: penetrante, difusa, nauseante, aperto, etc. A terceira parte vai avaliar a componente temporal, questionando como a dor evolui ao longo do tempo e a sua periodicidade bem como fatores agravantes ou que aliviam a dor. A quarta e última parte corresponde a um cruzamento entre uma escala numérica e qualitativa onde o doente vai avaliar a intensidade da sua dor recorrendo a uma escala numerada de 0 a 5 com correspondentes descritores qualitativos da dor, sendo que o 0 corresponde a sem dor e 5 a dor máxima<sup>70,71,72</sup>.

No início do questionário, o profissional irá recolher os dados clínicos do doente e deve avaliar a sua capacidade cognitiva. Esta avaliação tem de ser realizada, uma vez que este questionário é muito suscetível às limitações cognitivas não sendo indicado para doentes que as tenham<sup>70</sup>.

Apesar de ser considerado o melhor instrumento de avaliação multidimensional da dor, é um questionário extenso tornando-se difícil a sua aplicação tanto para profissionais de saúde como para doentes, especialmente para doentes que já se encontram demasiado afetados pelo estado da doença<sup>70</sup>.

O MPQ apresenta ainda duas formas mais curtas, o *Short-form McGill Pain Questionnaire* (SF-MPQ) e o *Short-form McGill Pain Questionnaire 2* (SF-MPQ-2). O SF-MPQ contém apenas 2 partes. A primeira é relativa à perceção da dor e utiliza 15 dos 78 adjetivos do MPQ, sendo 11 adjetivos sensoriais e 4 descritores afetivos, em que cada um tem 4 níveis de resposta. A segunda parte corresponde à intensidade da dor e a um cruzamento da escala numérica e qualitativa, acrescentando também a escala visual analógica. Esta versão é mais simples, mais rápida de preencher e de obter resultados, sendo muitas vezes preferida pelos profissionais de saúde<sup>70,71</sup>.

O SF-MPQ-2 surgiu para tentar colmatar o facto da incapacidade do SF-MPQ de avaliar a dor neuropática, por falta de descritores adequados. Assim, o SF-MPQ-2 é constituído por 22 adjetivos avaliando as componentes já abordadas e exclui a necessidade de uma escala de avaliação da dor, pois os 22 adjetivos são classificados de 0 a 10<sup>70</sup>.

Estes questionários apresentam grandes vantagens face às escalas unidimensionais da dor, no entanto, a sua maior desvantagem para além, de como já referido, o tempo despendido para a sua realização é a dificuldade de transposição para diferentes línguas e culturas<sup>72</sup>.

Para além do *McGill Pain Questionnaire*, existe outro questionário que é bastante utilizado, o *Brief Pain Inventory* (BPI). O BPI vai avaliar a intensidade, a interferência na vida do doente, a localização, o tipo de dor, a terapêutica prescrita e o grau de alívio<sup>73</sup>.

Relativamente à intensidade da dor, os doentes utilizam uma escala numérica de 0 a 10 para responder a perguntas sobre a intensidade em diferentes momentos: a pior dor nas últimas 24 horas, a menor dor experienciada nas últimas 24 horas, a dor média sentida e a dor que sentem no momento do questionário. Na avaliação da interferência nas atividades diárias, é aplicada a mesma escala, sendo que 0 é sem interferência e 10 é total interferência da dor nas atividades, para 7 atividades diferentes: atividades gerais, humor, capacidade de andar, trabalho, relações interpessoais, dormir e qualidade de vida<sup>74</sup>.

Contém ainda mais 2 itens para avaliar a terapêutica e o alívio dos sintomas e um desenho do corpo humano como no MPQ. Este apresenta também uma *short-form* (Anexo III) que apenas avalia a intensidade e a interferência na qualidade de vida<sup>75,76</sup>.

#### **4.2.2. Avaliação da Dor em grupos com características especiais**

Existem grupos populacionais que apresentam características particulares e que devido a essas características não se tornam aptos para a utilização dos instrumentos anteriormente referidos, que são instrumentos de autoavaliação, onde é o doente que avalia a sua dor. No caso de doentes que não apresentem condições de se autoavaliarem, existem instrumentos de heteroavaliação que consistem na avaliação, por parte de um profissional de saúde da dor, de um doente. É o caso das crianças e dos idosos que necessitam de testes mais direcionados às suas características<sup>61,77</sup>.

##### **4.2.2.1. Avaliação da dor em crianças**

A avaliação da dor nas crianças apresenta diversas particularidades que fazem com que seja avaliada e analisada separadamente de outros grupos populacionais. As crianças diferem na forma como respondem a experiências dolorosas, o que implica que a sua avaliação seja multifacetada<sup>77</sup>.

Deste modo, a Orientação nº 014/2010 da DGS, relativa às orientações técnicas sobre a avaliação da dor nas crianças define as condutas a ter neste assunto. Inicialmente, temos de ter em atenção as boas práticas de avaliação da dor em crianças<sup>77</sup>:

1. *“Acreditar sempre na criança que refere dor;*
2. *Privilegiar a autoavaliação a partir dos 3 anos, sempre que possível;*
3. *Dar tempo à criança para expressar a sua dor;*
4. *Ter sempre presente o comportamento habitual da criança ou de uma criança sem dor da mesma idade;*
5. *Dialogar com a criança (a partir dos 3 anos) / pais / cuidador principal, observar a criança e utilizar um instrumento de avaliação da dor;*
6. *Realizar a história de dor na admissão da criança ao hospital e na primeira consulta;*
7. *Manter o instrumento em todas as avaliações da mesma criança, exceto se a situação clínica justificar a mudança;*
8. *Utilizar de forma rigorosa as instruções metodológicas específicas de cada instrumento;*
9. *Em situação de dor intensa dar prioridade ao tratamento em detrimento da sua avaliação.”*

Para avaliar a dor de uma criança, deve começar-se por saber a história da dor. Este processo consiste na recolha de informação a partir de diversas fontes desde documentação disponível a entrevistas com os pais/cuidadores ou até mesmo com a criança quando esta tem mais de 3 anos<sup>77</sup>.

Durante a recolha devem ser considerados parâmetros como características da dor (localização, duração, intensidade, sintomas associados), fatores de alívio e agravantes, terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas e o seu funcionamento, formas de comunicar e expressar a dor, experiências anteriores, habilidades para enfrentar a dor e outros problemas de saúde, comportamento da criança e ambiente familiar, impacto na qualidade de vida e impacto social e económico<sup>77</sup>.

Na avaliação da intensidade da dor de crianças são também usados instrumentos de avaliação, no entanto trata-se de instrumentos mais sensíveis uma vez que tem em conta a idade da criança, a patologia associada e o tipo de dor que sente<sup>77</sup>.

Desta forma, a Orientação nº 014/2010 da DGS recomenda a utilização dos seguintes instrumentos de avaliação apresentados no Quadro 4.1.

**Quadro 4.1 – Instrumentos de Avaliação indicados para utilização em idade pediátrica. Adaptado de (77).**

| Idade                         | Instrumentos de Avaliação  |
|-------------------------------|--|
| Recém-Nascidos                | <i>Échelle de Douleur et d’Inconfort du Nouveau-Né</i> (EDIN)<br><i>Neonatal Infant Pain Scale</i> (NIPS)<br><i>Premature Infant Pain Profile</i> (PIPP) |
| Crianças com menos de 4 anos  | <i>Face, Legs, Activity, Cry, Consolability</i> (FLACC)  |
| Entre 4 – 6 anos              | Escala de Faces Revista<br>Escala de faces de <i>Wong-Baker</i> .  |
| A partir dos 6 anos           | EVA<br>EN<br>FPS-R ( <i>Faces Pain Scale – Revised</i> );<br>Escala de faces de <i>Wong-Baker</i> .  |
| Crianças com multideficiência | <i>Face, Legs, Activity, Cry, Consolability – Revised</i> (FLACC-R)  |

- **EDIN (*Échelle de Douleur et d’Inconfort du Nouveau-Né*)**

Esta escala é usada para avaliar a dor de recém-nascidos (prematuros e de termo) ventilados e não ventilados em Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais. É uma escala unidimensional comportamental que inclui 5 indicadores: expressão facial, movimentos corporais, qualidade de sono, qualidade de interação e reconforto (Tabela 4.1). Cada indicador é classificado de 0 a 3 pontos e no final são somados os pontos de todos os indicadores sendo que o máximo de pontos que é possível obter é de 15. Se obtivermos o valor de 0 significa que o recém-nascido não tem dor, 1-4 dor ligeira, 5-8 dor moderada, 9-12 dor intensa e 13-15 dor muito intensa. Se o valor for superior a 5 deve ocorrer uma intervenção terapêutica<sup>78</sup>.

**Tabela 4.1 – Versão Portuguesa da Escala EDIN. Avaliação de 5 indicadores classificados de 0 a 3. No final a soma de todos os indicadores avalia a intensidade da dor sendo que 0 corresponde a sem dor e 15 a dor máxima. Adaptado de (61)**

| Indicador        | Descrição   |
|------------------|---|
| Expressão Facial | 0 – Face calma<br>1 – Caretas passageiras; sobrancelhas franzidas, lábios contraídos, queixo franzido/ trémulo<br>2- Caretas frequentes, marcadas e prolongadas<br>3- Face prostrada ou acinzentada |
| Corpo            | 0 - calmo<br>1 – Geralmente calmo com alguma agitação<br>2 – Agitação frequente mas com facilidade de ser acalmada<br>3 – Agitação permanente, com rigidez de membros e/ou corpo imóvel             |
| Sono             | 0 - Fácil de adormecer, sono calmo<br>1 – Díficil de adormecer;<br>2 – Sono agitado, acorda frequentemente e de forma espontânea<br>3 – Não adormece  |
| Interações       | 0 - Atento<br>1 - Apreensão no momento do contacto<br>2 - Contacto difícil, grito à mínima estimulação<br>3 - Recusa contacto, sendo impossível criar relação, grito ao mínimo contacto             |
| Reconforto       | 0 - Não necessita de reconforto<br>1 - Acalma com a ajuda de carinho, voz ou chupa.<br>2 - Díficil de acalmar<br>3 - Inconsolável   |

- **NIPS (*Neonatal Infant Pain Scale*)**

Esta escala é constituída por seis indicadores de dor, cinco comportamentais e um fisiológico. Avalia a expressão facial, choro, movimentos respiratórios, movimentos de pernas e braços e estado de vigília (Tabela 4.2). Cada indicador é medido com 0 ou 1 ponto à exceção do choro que vai de 0 a 2 pontos. A pontuação varia de 0 a 7 pontos sendo que se recomenda uma intervenção farmacêutica entre 2 e 4 pontos<sup>79</sup>.

**Tabela 4.2– Versão Portuguesa da Escala NIPS. Avaliação de 5 indicadores medidos de 0 a 1 ou 0 a 2 no caso do choro. Após a soma de todos, 0 corresponde a sem dor e 7 a dor máxima Adaptado de (61)**

|   |
|---|
| <b>Expressão Facial</b><br>0 - Relaxada ( rosto sereno com expressão neutra)<br>1 - Caretas ( músculos faciais tensos; queixo, sobrancelhas e maxilares enrugados); expressão facial negativa.  |
| <b>Choro</b><br>0 - Ausente (calmo, sem choro)<br>1 - Choramigo ( choro calmo e intermitente)<br>2 - Choro forte ( gritos altos, agudos e contínuos, que aumentam de intensidade; se o recém nascido estiver entubado é possível observar o choro silencioso através de movimentos faciais) |
| <b>Respiração</b><br>0 - Calma ( dentro dos padrões normais de um recém-nascido)<br>1 - Alterações na respiração ( Inspiração irregular, mais rápida que o normal, que impede a respiração)   |
| <b>Braços</b><br>0 - Relaxados ( ausência de rigidez muscular, com movimentos ocasionais dos braços)<br>1 – Flexão/ Extensão ( braços tensos, esticados e/ou flexão ou extensão rápida e rígida)  |
| <b>Pernas</b><br>0 - Relaxadas ( ausência de rigidez muscular, com movimentos ocasionais das pernas)<br>1 – Flexão/ Extensão ( pernas tensas, esticadas e/ou flexão ou extensão rápida e rígida)  |
| <b>Sono</b><br>0 - Dorme ( calmo e tranquilo a dormir ou acordado)<br>1- Agitado ( alerta e inquieto)   |

- **PIPP (*Premature Infant Pain Profile*)**

Escala multidimensional com o objetivo de avaliar a dor aguda em recém-nascidos. É constituída por indicadores fisiológicos, comportamentais e contextuais: frequência cardíaca, saturação de oxigénio, tempo de permanência com a testa franzida, olhos fechados com suco nasolabial, estado de alerta e idade gestacional (Tabela 4.3). Cada indicador é medido de 0 a 3 sendo que o total depende da idade gestacional, mas no máximo serão 21 pontos. Uma pontuação menor ou igual a seis indica ausência ou dor mínima e uma pontuação superior a doze, uma dor moderada a intensa. Apesar de ser uma escala multidimensional apresenta algumas dificuldades devido a incluir demasiados indicadores, tornando a avaliação morosa e pouco prática para o uso rotineiro<sup>79</sup>.

**Tabela 4.3 – Versão Portuguesa da Escala PIPP. Avaliação de indicadores classificados de 0 a 3. Após a soma de todos, entre 0 e 6 é classificado sem dor e a partir de 12 é considerado dor intensa. Adaptado de (61)**

| Indicador   | 0   | 1   | 2   | 3   |
|---|---|---|---|---|
| Idade gestacional (semanas)                                     | ≥ 36  | 32-35 e 6 dias  | 28-31 e 6 dias                                      | <28   |
| Estado de Alerta (observar o recém-nascido durante 15 segundos) | Ativo/acordado<br>Olhos abertos<br>Movimentos faciais | Quieto/acordado<br>Olhos abertos<br>Sem mimica facial | Ativo/dorme<br>Olhos fechados<br>Movimentos faciais | Quieto/dorme<br>Olhos fechados<br>Sem mimica facial |
| FC máxima   | ↑ 0 – 4 bpm   | ↑ 5 – 14 bpm  | ↑ 15 – 24 bpm                                       | ↑ ≥25 bpm   |
| SO <sub>2</sub> mínimo  | ↓ 0 – 2,4 %   | ↓ 2,5 -4,9 %  | ↓ 5 – 7,4 %   | ↓ ≥ 7,5 %   |
| Testa franzida  | Ausente (0 a 9% do tempo)                             | Mínimo (10 a 39% do tempo)                            | Moderado (40 a 69% do tempo)                        | Máximo (≥ 70% do tempo)                             |
| Olhos espremidos  | Ausente (0 a 9% do tempo)                             | Mínimo (10 a 39% do tempo)                            | Moderado (40 a 69% do tempo)                        | Máximo (≥ 70% do tempo)                             |
| Sulco nasolabial  | Ausente (0 a 9% do tempo)                             | Mínimo (10 a 39% do tempo)                            | Moderado (40 a 69% do tempo)                        | Máximo (≥ 70% do tempo)                             |

- **FLACC (*Face, Legs, Activity, Cry, Consolability*)**

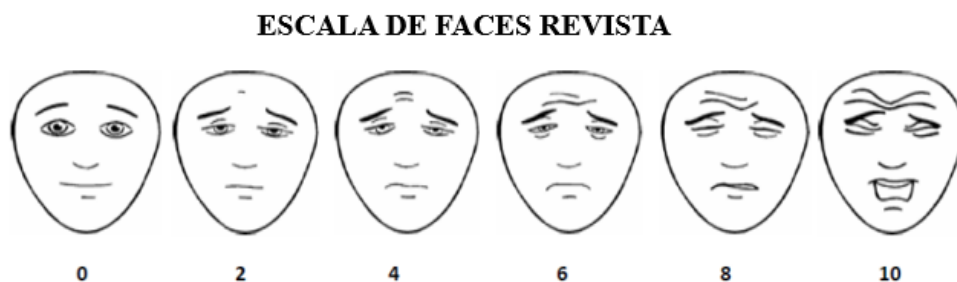
A escala *Face, Legs, Activity, Cry and Consolability* (FLACC) foi concebida de modo a reduzir o tempo despendido para a realização de outras escalas e também para diminuir a complexidade dos indicadores. Nesta escala, os indicadores presentes são então a expressão facial, movimento das pernas, atividade, o choro e a consolabilidade em que cada um é medido de zero a dois pontos, fazendo com que a pontuação final varie de 0 a 10 (Tabela 4.4). Esta escala apresenta várias vantagens devido a facto de se tratar de uma escala de avaliação comportamental. Torna-a mais prática e o facto de medir a dor de 0 a 10, facilita a comparação com escalas de autoavaliação<sup>80</sup>.

**Tabela 4.4 – Versão Portuguesa da Escala FLACC. Escala que avalia 5 indicadores de 0 a 2. Após a soma de todos os indicadores 0 corresponde a sem dor e 10 a uma dor máxima. Adaptado de (61).**

| Indicador        | Descrição   |
|------------------|---|
| Expressão Facial | 0 - Nenhuma expressão diferente ou sorriso<br>1 - Careta ocasional, sobrancelhas franzidas, desinteressado<br>2 - Sobrancelhas frequentemente franzidas, maxilares cerrados, queixo trémulo |
| Pernas           | 0 - Posição normal e relaxadas<br>1 - Inquietas, agitadas e tensas<br>2 - Pontapés ou com as pernas encolhidas  |
| Atividade        | 0 - Posição normal, calmo, mexe-se facilmente<br>1 - Tenso, virando-se para a frente e para trás<br>2 - Curvado, rígido e com movimentos bruscos  |
| Choro            | 0 - Calmo com ausência de choro acordado ou a dormir<br>1 - Queixas ocasionais, com presença de gemidos e choramingo<br>2 - Queixas frequentes, com choro persistente, gritos e suspiros    |
| Consolabilidade  | 0 - Não necessita de reconforto, contente e relaxado<br>1 - Acalma com a ajuda do toque ocasional, abraços e voz, distrai-se<br>2 - Difícil de acalmar e confortar                          |

- **Escala de Faces Revista**

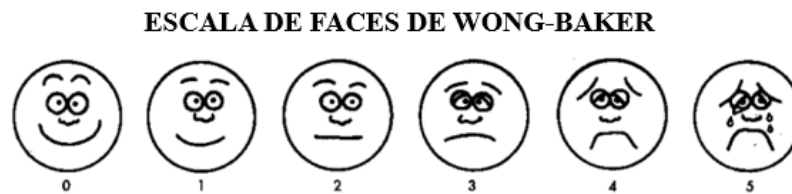
Esta escala consiste na representação de 6 faces que traduzem o quanto algo pode magoar. A face que se encontra na extremidade esquerda não apresenta qualquer dor. À medida que avançamos pelas faces a intensidade da dor vai sendo cada vez maior até chegarmos à extremidade direita que representa uma face com muita dor (Figura 4.5). É pedido à criança que escolha a face que melhor representa a dor que sente. Cada face está associada a um número sendo que 0 é sem dor e 10 é dor máxima<sup>77</sup>.



**Figura 4.5 – Escala das Faces Revista. Representação de 6 faces que traduzem o quanto algo pode magoar, sendo 0 correspondente a “sem dor” e 10 “a dor máxima”. Adaptado de (77).**

- **Escala de faces de Wong-Baker**

A escala de faces *Wong-Baker* (Figura 4.6) é muito semelhante à anterior, pois é também constituída por 6 faces onde na extremidade esquerda temos a face sem dor e esta vai intensificando-se até chegar à extremidade oposta onde a face representa muita dor. Quando aplicada esta escala, deve ser explicado à criança que a face da esquerda está muito feliz, porque não tem dor enquanto a face da direita tem uma dor máxima que nem sempre provoca choro. A criança deve escolher a face que descreve da melhor maneira possível a forma com se sente<sup>77</sup>.



**Figura 4.6 – Escala das Faces de *Wong- Baker*. Representação de 6 faces em que numa extremidade encontramos uma face feliz que representa sem dor e ao longo da escala as faces traduzem uma diminuição da felicidade e aumento do sofrimento e conseqüentemente aumento da dor. Adaptado de (77).**

- **FLACC-R (*Face, Legs, Activity, Cry and Consolability – Revised*)**

A escala *Face, Legs, Activity, Cry and Consolability – Revised* (FLACC-R) é uma adaptação da escala FLACC, que tem uma descrição mais pormenorizada dos indicadores e integra comportamentos específicos de dor em crianças com multideficiência e défice cognitivo. Nesta versão, em cada indicador foi adicionado um espaço em aberto, onde o profissional de saúde pode incluir comportamentos de dor específicos de cada criança que são indicados pelos pais. É uma escala especificamente desenvolvida para crianças com multideficiência. O resultado resulta da soma da pontuação que caracteriza cada um dos indicadores avaliados, e pode variar entre 0 e 10 pontos. Uma pontuação entre 1 e 3 pontos é indicativa de dor ligeira, uma pontuação entre 4 e 6 é consistente com dor moderada e entre 7 e 10 revela uma dor grave<sup>81</sup>.

#### **4.2.2.2. Avaliação da dor em idosos**

Com o envelhecimento da população e a presença de todas as comorbilidades a que a ele estão associadas, a dor é um sintoma muito comum nesta faixa etária. À medida que envelhecem, muitos idosos acabam por desenvolver demência e o défice cognitivo e as

alterações comportamentais associados a esta patologia vão dificultar o autorrelato da experiência da dor tornando mais difícil e complexa a sua avaliação. Por isso, muitos idosos que sofrem de demência acabam por ter uma dor subavaliada e consequentemente maltratada. Assim, tornou-se necessário a utilização de instrumentos de avaliação específicos para esta população que possibilitem uma melhor avaliação e controlo da dor e consequentemente uma melhoria da qualidade de vida<sup>82</sup>.

Para a avaliação da dor de idosos com demência existem várias escalas comportamentais abaixo referidas:

- ***Abbey Pain Scale***

Escala de avaliação da intensidade da dor aguda e crónica foi desenvolvida na Austrália, mas atualmente encontra-se traduzida e adaptada em Portugal. Inclui 6 indicadores: vocalizações, expressões faciais, alteração da linguagem corporal, alteração comportamental, alterações fisiológicas e alterações físicas. Em cada um destes indicadores é atribuída uma pontuação que varia de 0 a 3, sendo que 0 significa ausente; 1 ligeiro, 2 moderado e 3 severo, sendo a pontuação máxima de 18. Quanto maior for a pontuação final maior a intensidade da dor. Assim, de 0 a 2 teremos um doente sem dor, de 3 a 7 um doente com dor ligeira, de 8 a 13 dor moderada e de 14 a 18 uma dor severa<sup>83,84</sup>.

- ***Doloplus 2***

A *doloplus 2* é uma escala multidimensional que avalia a dor crónica em idosos não comunicantes. A escala original é francesa, mas já se encontra adaptada em português. É constituída por 10 indicadores e 3 classes: Repercussão somática (queixas somáticas, posições antiálgicas em repouso, proteção de zonas dolorosas, expressão facial e sono), Repercussão psicomotora (higiene e/ou vestir e movimento) e Repercussão psicossocial (comunicação, vida social e alterações do comportamento)<sup>85</sup>.

Em cada indicador deverá ser selecionada a opção que melhor se adequa ao doente, sendo-lhe atribuída uma cotação que varia entre 0 e 3. Embora todos os indicadores devam ser avaliados, não é necessária uma resposta para todos eles, em especial perante um doente desconhecido, para o qual não é possível obter, inicialmente, informação acerca da componente psicossocial. Assim, a pontuação será, em grande parte, baseada na avaliação da repercussão somática, que é a que nos fornece mais informação acerca da dor. De

acordo com esta escala, considera-se que uma pontuação igual ou superior a 5/30 corresponde à existência de dor<sup>85</sup>.

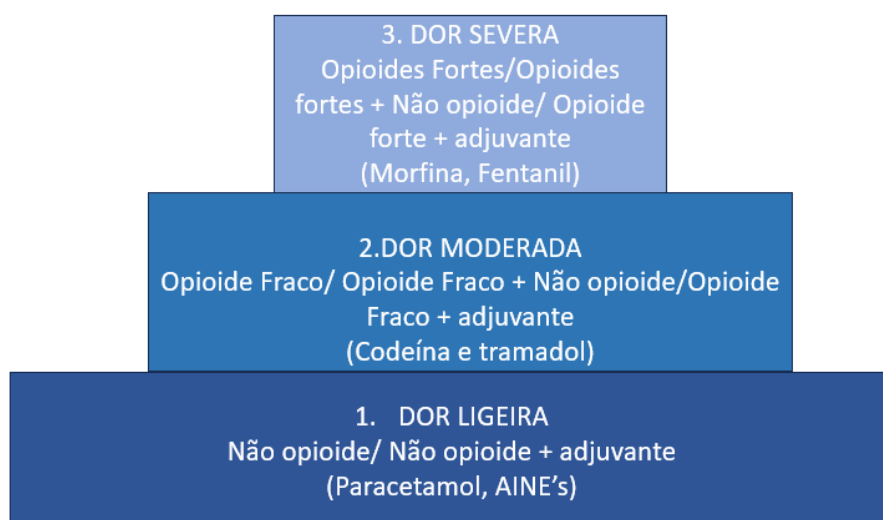
A Escala de *Doloplus 2* avalia apenas a dor crónica, e o valor da sua cotação pode ser apenas indicativo de que a pessoa tem dor sem, no entanto, quantificá-la, pelo que perante um idoso comunicante e cooperante é mais apropriado aplicar um instrumento de autoavaliação<sup>85</sup>.

## 5. Tratamento da Dor Oncológica

### 5.1. Escada Analgésica da OMS

Em 1986, a OMS propôs a Escada Analgésica que visava promover um alívio adequado da dor em pacientes oncológicos<sup>86</sup>. Este método, desenvolvido por especialistas da área, acabou por sofrer várias alterações ao longo dos anos e atualmente é utilizada no tratamento da dor oncológica. Mas também em síndromes dolorosas agudas e crônicas não oncológicas. Trata-se de um método simples, bem validado e que é amplamente utilizado na orientação do tratamento da dor oncológica<sup>86</sup>.

A Escada Analgésica que se encontra representada na Figura 5.1, é constituída por uma sequência de 3 degraus. Cada degrau corresponde a um grau de intensidade diferente da dor (ligeira, moderada e severa)<sup>87</sup>.



**Figura 5.1 – Escada Analgésica da OMS. Cada degrau fornece informação acerca do tratamento instituído para cada grau de intensidade da dor. AINEs- anti-inflamatórios não esteroides. Adaptado de (87).**

O primeiro degrau corresponde à dor ligeira, devendo ser tratada com analgésicos não opioides que podem ser AINEs ou paracetamol. O segundo degrau corresponde à dor moderada, estando indicados os opioides fracos que podem ou não ser tomados em combinação com analgésicos não opioides que pertencem ao primeiro degrau e no terceiro degrau, relativo à dor severa, estão indicados os opioides fortes<sup>87,88</sup>.

Dependendo da intensidade da dor, a terapêutica deve ser iniciada no patamar correspondente, em doses adequadas. A intensidade da dor, como anteriormente referido, pode ser medida através de diferentes escalas. Na utilização da escada analgésica, a escala numérica é uma das escalas mais utilizadas. Tendo em consideração a escala numérica, os opioides fracos são introduzidos quando a intensidade da dor se localiza entre 4 e 6, e sempre que a intensidade for superior, são instituídos os opioides fortes (Tabela 5.1)<sup>89</sup>.

**Tabela 5.1 – Classificação da dor e respetivo tratamento. A cada degrau da Escada Analgésica corresponde uma intensidade e o tipo de fármacos a instituir. AINEs- anti-inflamatórios não esteroides. Adaptado de (90).**

| Degrau da Escada Analgésica da OMS | Intensidade medida pela Escala Numérica | Fármacos a instituir                   |
|------------------------------------|---|--|
| 1                                  | 1-3                                     | Paracetamol ou AINEs                   |
| 2                                  | 4-6                                     | Opioides fracos ± Paracetamol ou AINEs |
| 3                                  | 7-10                                    | Opioides fortes ± Paracetamol ou AINEs |

Se a dor persistir ou se agravar, deve-se otimizar as doses do fármaco utilizado. Se mesmo assim não se obtiver controlo adequado da dor, deve-se subir um degrau e não prescrever outro fármaco do mesmo patamar. Na dor severa, pode haver necessidade de iniciar o tratamento com opioides fortes. Em qualquer degrau podem ser associados fármacos adjuvantes ou analgésicos não opioides<sup>17</sup>.

De acordo com OMS, o tratamento farmacológico da dor deve respeitar os seguintes critérios<sup>87,91</sup>:

- **Pela Boca** – Sempre que possível, a administração do fármaco deve ser feita por via oral, de modo a proporcionar ao doente um maior grau de independência e conforto. Os fármacos transdérmicos são uma boa alternativa em certas situações. Sempre que a via oral ou transdérmica não seja possível a via subcutânea é a mais utilizada.
- **Pelo Relógio** – As doses de analgésico devem ser administradas em intervalos de tempo fixos apropriados. A dose deve ser titulada, ou seja, ajustada de acordo com a intensidade da dor do doente e se for necessário, aumentada gradualmente até

que o paciente esteja confortável. A próxima dose deve ser administrada antes que o efeito da dose anterior tenha cessado, de modo a ser possível atingir um alívio contínuo. Podem ser administradas doses extras em casa de episódios de exacerbação da dor.

- **Pela Escada** – Os degraus da Escada Analgésica devem ser utilizados de acordo com a intensidade da dor do doente. Se um doente apresentar uma dor ligeira deve-lhe ser administrado um analgésico não opioide e se a dor não for controlada, deve-se juntar um opioide para a dor ligeira a moderada. Se a combinação de um analgésico não opioide e um opioide do 2º degrau não for suficiente, deve ser administrado um opioide para a dor moderada a severa. Em cada degrau podem ser administrados coadjuvantes.
- **Pelo indivíduo** – O tratamento de um paciente individual requer uma avaliação cuidadosa conforme descrito anteriormente, além do tipo de dor, a intensidade, o local de origem da dor e o tratamento adequado. Cada doente responde de forma diferente e variável aos analgésicos. A dose correta é aquela que proporciona um alívio da dor a um nível aceitável sem que haja presença de efeitos adversos.
- **Pela atenção aos detalhes** – Este tópico enfatiza a importância de adaptar o tratamento farmacológico aos hábitos e rotinas do doente. Deste modo, por exemplo, a primeira e a última toma devem estar associadas à hora de despertar e à hora de dormir. Apela ainda à passagem de informação ao doente e à família. Assim, o regime terapêutico do doente deve ser entregue aos pacientes e à sua família e deve conter informações como nomes dos medicamentos, indicação terapêutica, dose e intervalos de dose, modo de administração e efeitos adversos.

Estudos clínicos demonstraram que, quando a Escada Analgésica da OMS é corretamente utilizada, as suas orientações são efetivas em 70% a 100% dos doentes com cancro<sup>92</sup>.

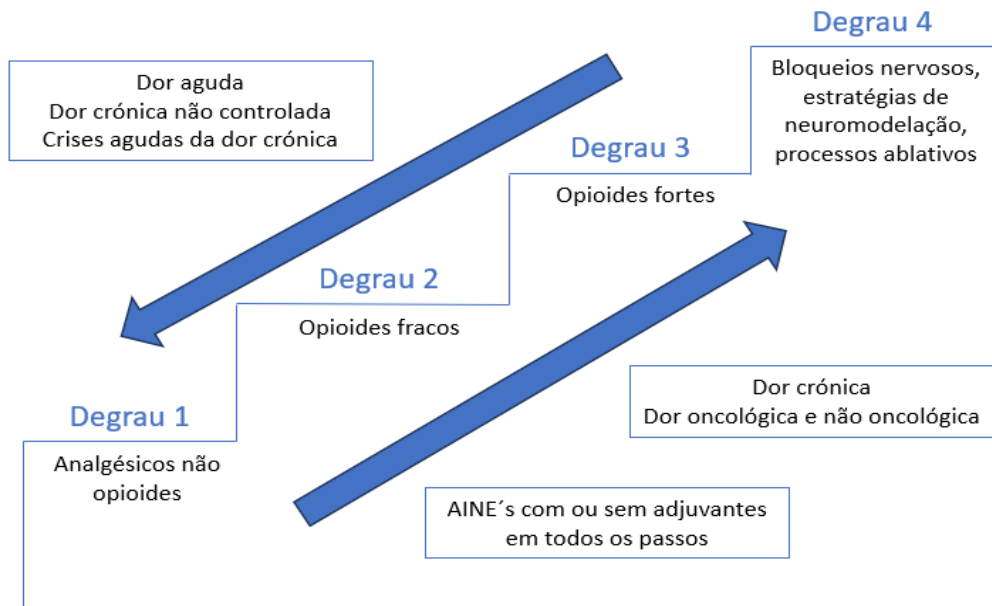
Deste modo, o conceito da escada analgésica é fundamental porque é necessário conhecer a dor oncológica no que toca a sua intensidade, avaliar o paciente por meio de técnicas de avaliação adequadas e válidas de modo a serem prescritos os medicamentos apropriados. Vários doentes acabarão por receber opioides, sendo necessário equilibrar a dose ideal

com os respetivos efeitos adversos. Pode ainda ocorrer a rotação de opioides de modo a melhorar a analgesia e reduzir os mesmos. Os pacientes e os seus familiares/cuidadores devem ainda receber informação sobre os usos e efeitos adversos dos medicamentos para evitar o uso indevido ou abuso, sem comprometer os seus benefícios<sup>88</sup>.

A escada da OMS proposta em 1986 era unidirecional, iniciando o tratamento pelo degrau mais baixo que corresponde aos AINEs ou paracetamol e progredindo até aos opioides fortes à medida que aumenta a intensidade da dor. Com o passar dos anos, várias modificações foram propostas, nomeadamente, a eliminação do segundo degrau, uma vez que, segundo os investigadores, os opioides fracos contribuem de forma pouco significativa para o controlo da dor<sup>93,94</sup>.

Porém, a verdadeira limitação da escada original da OMS foi a impossibilidade de integrar tratamentos não farmacológicos em combinação com tratamentos farmacológicos. Deste modo, foi adicionado um quarto degrau à escada (Figura 5.2) que inclui diversos procedimentos não farmacológicos como bloqueios nervosos, estratégias de neuromodulação, processos ablativos, entre outros. Estes tipos de procedimentos são fortemente recomendados para o tratamento da dor persistente, mesmo em combinação com opioides fortes ou outros medicamentos<sup>95</sup>.

Esta versão da escada analgésica atualizada da OMS com uma abordagem bidirecional, tem como objetivo a qualidade de vida do doente, melhorando a estratégia para o tratamento da dor aguda. Para a dor aguda, o profissional pode iniciar o tratamento no nível mais acima com analgésicos mais fortes e continuar o tratamento descendo pela escada à medida que o paciente melhora. Para a dor crónica e oncológica, pode ser realizado um caminho ascendente de um modo mais lento, iniciando o tratamento por um analgésico não opioide<sup>95</sup>.



**Figura 5.2 – Escada Analgésica da OMS adaptada. Foi realizada a adaptação da escada para a dor aguda e dor crónica não oncológica. O tratamento não tem de ser sequencial, podendo começar em qualquer degrau desde que traga alívio para o doente. AINEs- anti-inflamatórios não esteroides. Adaptado de (96).**

### 5.1.1. Efeito dos AINEs e opioides na modulação da dor

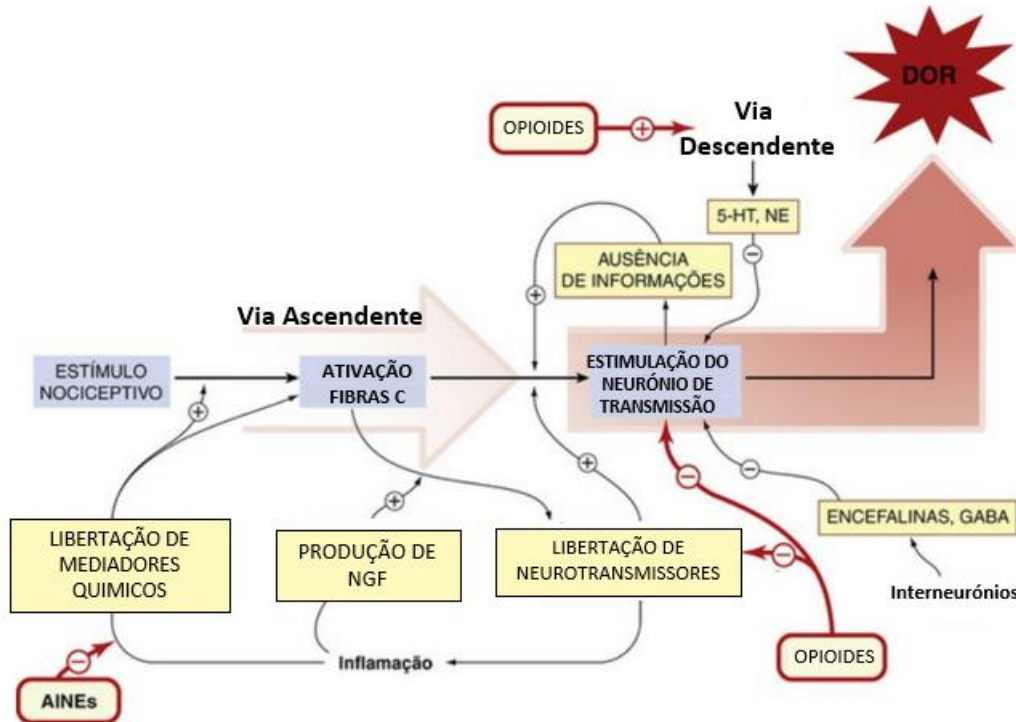
Os AINEs atuam através da inibição das ciclooxigenases (COX), que são responsáveis pela produção de prostaglandinas através do metabolismo do ácido araquidónico<sup>97,98,99</sup>.

As prostaglandinas são um importante mediador químico que estimulam a ativação das fibras C e consequentemente, a transmissão do estímulo nervoso. Quando é administrado um AINE, ocorre uma diminuição das prostaglandinas deixando, assim, de ocorrer a sensibilização dos nociceptores (Figura 5.3)<sup>28,100</sup>.

Quando é administrado um analgésico opioide, este liga-se aos recetores opioides presentes no organismo, resultando numa diminuição de Adenosina Monofosfato cíclico (AMPC) e alterações a nível pré e pós-sináptico<sup>101,102</sup>.

A nível pré-sináptico, este tipo de analgésicos inibe os canais de cálcio que são importantes na libertação de neurotransmissores e consequentemente na estimulação da transmissão do estímulo doloroso. Por outro lado, a nível pós-sináptico, ocorre a ativação dos canais de potássio, promovendo a hiperpolarização da membrana. O efeito final

traduz-se pela redução da excitabilidade neuronal e, por sua vez, na redução da transmissão nociceptiva<sup>101,102</sup>.



**Figura 5.3 - Efeito dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e dos opioides nas vias de modulação da dor. Os AINEs vão inibir a liberação de mediadores químicos, impedindo a ativação das fibras C, enquanto os opioides inibem a liberação de neurotransmissores responsáveis pela transmissão de estímulos nervosos. Adaptado de (100).**

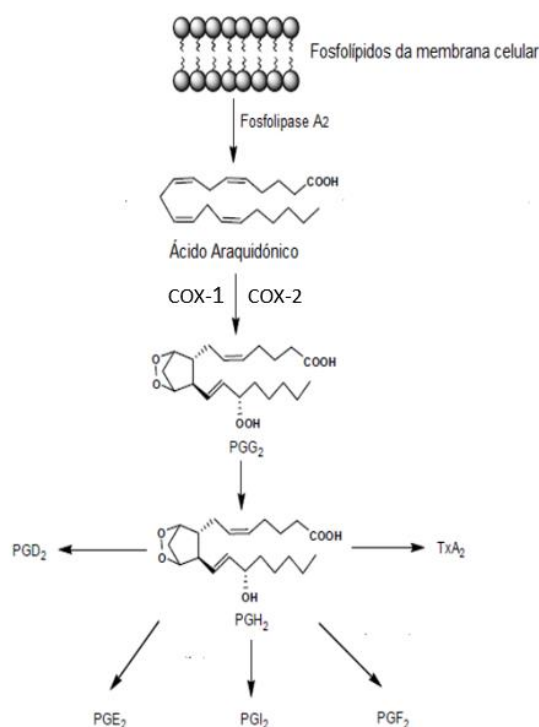
### 5.1.2. Tratamento da dor ligeira

No tratamento da dor ligeira, correspondente ao degrau 1 da Escada Analgésica da OMS, estão indicados os AINEs e o paracetamol. Ambos podem ser usados em associação no tratamento da dor oncológica, em qualquer uma das suas intensidades<sup>87,88</sup>.

Os AINEs são uma classe farmacológica bastante utilizada em todo o mundo. De um modo geral, eles estão indicados no alívio sintomático da febre, dor e inflamação e ainda em várias situações clínicas que envolvem condições inflamatórias crônicas (artrite reumatoide) ou agudas (gota)<sup>97</sup>.

Os AINEs atuam por inibição competitiva e reversiva das COX, enzimas responsáveis pelo metabolismo do ácido araquidônico na produção das prostaglandinas (Figura 5.4).

Uma exceção deste mecanismo de ação, é o ácido acetilsalicílico que acetila irreversivelmente as isoenzimas<sup>97,98,99</sup>. O seu mecanismo consiste na inibição irreversível das cicloxigenases, bloqueando a transformação do ácido araquidônico e impedindo, conseqüentemente a produção de prostaglandinas, nomeadamente a prostaglandina E<sub>2</sub>, interveniente nos processos febris, dolorosos e inflamatórios e a prostaciclina que, para intervém nos processos inflamatórios<sup>103</sup>.



**Figura 5.4 – Mecanismo de ação das COX (COX-1 e COX-2). O ácido araquidônico é libertado da bicamada lipídica pela ação da fosfolipase A<sub>2</sub> e pela ação das COX vai formar a prostaglandina G<sub>2</sub> que vai ser reduzida a prostaglandina H<sub>2</sub> que é o precursor para a produção das 5 prostaglandinas bioativas. Adaptado de (104).**

As prostaglandinas estão envolvidas no processo inflamatório, na sensibilização de nociceptores e no processamento da informação dolorosa, pelo que os AINEs são utilizados maioritariamente em situações de dor nociceptiva<sup>97,98,99</sup>.

Atualmente, conhecem-se três isoformas das enzimas COX. A COX-1 é expressa em várias células, apresentando elevada atividade ao nível da mucosa gástrica, das plaquetas, dos rins e do endotélio vascular. Está, assim, relacionada com os processos de homeostase, manutenção da integridade da mucosa gástrica e do fluxo renal<sup>97,98,99</sup>.

A COX-2, embora seja parte integrante de diversos tecidos (cérebro, rim, ossos, cartilagem), apresenta-se como uma isoenzima que necessita de ser induzida, essencialmente por citocinas, stress e promotores tumorais, sendo a fonte mais importante de prostanoídes nos processos inflamatórios e, possivelmente, nos processos tumorais. A COX-3 está envolvida na regulação central, a nível hipotalâmico, e na temperatura corporal, fazendo com que o seu bloqueio promova efeito antipirético<sup>97,98,99</sup>.

No que diz respeito ao tratamento da dor oncológica, os AINEs são essencialmente benéficos no tratamento da dor ligeira que resulta de um processo inflamatório. Ao diminuírem a produção de prostaglandinas através da inibição das COX, estes fármacos vão reduzir o número de impulsos nervosos que chega ao SNC<sup>105</sup>. Os AINEs, incluindo o ácido acetilsalicílico, são ainda importantes no controlo da dor provocada pela metastização óssea. Normalmente o osso afetado apresenta uma elevada quantidade de prostaglandinas, produzidas pela célula tumoral. Podem também ser utilizados quando ocorre dor devido a infiltração muscular<sup>17</sup>.

Os AINEs mais utilizados são o ibuprofeno, diclofenac e o naproxeno. O naproxeno tem sido descrito em diversos estudos como o AINE mais seguro em doentes com risco cardiovascular, uma vez que não aumenta significativamente o risco de eventos vasculares major<sup>106,107</sup>.

O paracetamol apresenta propriedades farmacológicas como analgésico e antipirético, mas apresenta fraca capacidade anti-inflamatória. O seu mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado. No entanto, sabe-se que inibe a produção de prostaglandinas, a nível cerebral, embora iniba fracamente a síntese de prostaglandinas periféricas. Em doses terapêuticas, o paracetamol não apresenta toxicidade, mas, quando ultrapassada a dose diária recomendada de 4g por dia, pode apresentar hepatotoxicidade<sup>108</sup>.

Tanto os AINEs como o paracetamol são fármacos que apresentam uma dose máxima diária recomendada (Tabela 5.2). Sempre que se atinge essa dose máxima, deixa de ser obtido efeito analgésico, podendo ocorrer efeitos adversos. Este fenómeno designa-se por “efeito de teto”. No entanto, estes fármacos devem ser sempre que possível, preferidos aos analgésicos opioides, para evitar a presença de efeitos adversos provocados pelos opioides<sup>17,109</sup>.

A utilização prolongada de AINEs deve ser monitorizada, uma vez que estes fármacos apresentam diversos efeitos adversos, sendo um dos mais frequentes, os efeitos

gastrointestinais como dor abdominal, náuseas e perda de proteção gastroduodenal que resulta muitas vezes no aparecimento de úlceras gástricas ou duodenais, ou hemorragias gastrointestinais<sup>110,111</sup>.

**Tabela 5.2 – Posologia diária dos principais analgésicos não opioides utilizados no controlo da dor oncológica leve. (103, 109)**

| Fármaco                | Dose recomendada                   |
|------------------------|------------------------------------|
| Ácido acetilsalicílico | 500-1000 mg de 4/4h ou 6/6h        |
| Paracetamol            | 1000 mg de 8/8h ou 6/6h            |
| Ibuprofeno             | 1200-2400mg/dia em doses divididas |
| Diclofenac             | 50-75 mg de 8/8h ou 12/12h         |
| Naproxeno              | 250-500 mg de 8/8h ou 12/12h       |

Por norma, os efeitos gastrointestinais são menos acentuados em doentes que fazem terapêutica com inibidores seletivos da COX-2, o etericoxib e o celecoxib, visto que esta isoenzima não apresenta atividade a nível da mucosa gástrica. Pelo contrário, esses efeitos são mais acentuados em fármacos que inibem a COX-1, devido à sua elevada atividade na mucosa gástrica. Deste modo, é necessário que sejam tomadas algumas medidas adequadas em doentes com elevado risco de hemorragia, nomeadamente, a utilização de inibidores da bomba de protões<sup>110</sup>.

Os AINEs promovem a inibição da ativação das plaquetas, pelo que aumentam a probabilidade da ocorrência de contusões e hemorragias. Os doentes que façam concomitantemente antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes, devem ser monitorizados regularmente, de modo a evitar a ocorrência de hemorragias<sup>99,106,112</sup>.

Para além dos efeitos adversos acima descritos, podem ainda ocorrer disfunção renal, hipertensão e edema. Os inibidores seletivos da COX-2 apresentam como efeito adverso principal, o aumento do risco cardiovascular<sup>109</sup>.

### **5.1.3. Tratamento da dor moderada**

Como referido anteriormente, no degrau 2 da Escada Analgésica da OMS, são indicados os opioides fracos. Tal como na dor ligeira, os fármacos adjuvantes devem ser

administrados em combinação com opioides fracos sempre que se justifique. De acordo com a OMS, os analgésicos opioides fracos que devem ser administrados são a codeína, que, muitas vezes, é utilizada em combinação com o paracetamol e o tramadol<sup>89,90</sup>.

A codeína é um opioide de origem natural, agonista dos recetores  $\mu$ . É caracterizada pelo seu poder antitússico e por ser útil no tratamento da dor oncológica leve a moderada. É habitualmente utilizada em associação com o paracetamol, no alívio da dor oncológica<sup>113</sup>.

É um pró-fármaco metabolizado via CYP2D6 em morfina, em que apenas 10% da dose inicial administrada é transformada. Sabendo que a atividade do sistema CYP2D6 varia entre pacientes devido à presença de polimorfismos genéticos, existem metabolizadores ultrarrápidos que permitem gerar elevados níveis de morfina, e, podem, conseqüentemente, causar toxicidade. Interações com fármacos relacionados com o CYP2D6, podem alterar a eficácia ou provocar toxicidade<sup>113,114</sup>.

Sendo um agonista do recetor  $\mu$ , os efeitos adversos da codeína são maioritariamente comuns a todos os opioides: náuseas, vômitos, obstipação, dependência e depressão respiratória<sup>113,114</sup>.

Atualmente, de acordo com o Prontuário Terapêutico, a codeína está comercializada sob a forma de solução oral e, a sua associação com paracetamol está comercializada sob a forma de cápsula, comprimido e supositório<sup>114,115</sup>.

O tramadol é outro fármaco utilizado na dor oncológica moderada. É um analgésico opioide de ação central, com mecanismo misto. É agonista do recetor  $\mu$  biotransformado via CYP2D6, originando um metabolito ativo com maior afinidade pelo recetor  $\mu$ . Ao ligar-se a este recetor, vai inibir as vias ascendentes da dor, levando a uma perceção e resposta alterada da dor<sup>113,116,117</sup>.

Para além deste mecanismo, inibe a recaptção da noradrenalina e serotonina, ambas componentes das vias descendentes da dor, que atuam no seu controlo<sup>116,117</sup>.

Este fármaco é utilizado para o tratamento da dor aguda como a dor pós-operatória, dor neuropática e dor oncológica crónica, uma vez que é menos obstipante que a morfina e a codeína. Pode ser usado em monoterapia ou em associação com o paracetamol<sup>113,118</sup>.

A terapêutica com tramadol pode provocar náuseas, vômitos, cefaleias e sonolência. Quando comparado com outros opioides, estes efeitos têm menor probabilidade de ocorrer. Em virtude de inibir o mecanismo de recaptção da noradrenalina e da serotonina,

o tramadol provoca o aumento destas monoaminas livres que causam efeitos adversos como o síndrome serotoninérgico e convulsões<sup>118,119</sup>.

Pacientes que estejam a fazer terapêutica com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), antidepressivos tricíclicos (ADT) ou inibidores da monoamina oxidase, deve ser evitada a terapêutica com tramadol<sup>113</sup>.

De acordo com o Prontuário Terapêutico Português, o tramadol está comercializado sob a forma de comprimido, comprimido de libertação prolongada, cápsula, cápsula de libertação prolongada, solução injetável e solução oral. A associação de tramadol e paracetamol está disponível sob a forma de comprimidos, comprimidos revestidos, comprimidos de libertação prolongada e comprimidos efervescentes. A associação de tramadol e dexcetoprofeno está disponível sob a forma de comprimido revestido por película e por granulado<sup>115</sup>.

#### **5.1.4. Tratamento da dor severa**

No terceiro degrau da Escada Analgésica da OMS, encontram-se os fármacos analgésicos opioides fortes. São instituídos quando o paciente apresente uma dor severa, sendo frequente a sua administração com analgésicos não opioides. Os analgésicos adjuvantes estão indicados sempre que houver dor neuropática<sup>89,90</sup>.

Atualmente, na Europa os analgésicos opioides mais utilizados são a morfina, fentanilo, oxicodona, hidromorfona e buprenorfina<sup>45</sup>.

A morfina é considerada o fármaco opioide protótipo para o tratamento da dor oncológica severa, sendo a formulação oral deste fármaco a primeira escolha do tratamento para a dor moderada a severa<sup>45</sup>.

Para além de interagir com os recetores  $\mu$  em células do SNC, trato gastrointestinal e bexiga interage também com os recetores  $\kappa$  na lâmina I e II do corno dorsal da medula espinal. Quando se liga a estes recetores vai diminuir a libertação de substância P que modula a perceção da dor e inibe a libertação de transmissores excitatórios nos terminais nervosos que transmitem estímulos dolorosos<sup>113</sup>.

Em Portugal, a morfina está disponível sob a forma de solução injetável, solução oral, comprimido revestido e comprimido de libertação prolongada<sup>120</sup>.

A morfina é absorvida ao nível do trato gastrointestinal quando administrada oralmente, sofrendo um efeito de 1º passagem significativo resultando numa biodisponibilidade de cerca de 25% (entre 15 e 49%). É metabolizada através de um processo de conjugação, resultando dois metabolitos, a morfina-6-glucorínídeo (M6G) e a morfina-3-glucorínídeo (M3G). O M6G liga-se ao recetor  $\mu$  e contribui para o efeito analgésico terapêutico, enquanto o M3G, um composto sem propriedades analgésicas, é responsável por causar efeitos adversos, como a agitação e a mioclonia. Estes dois metabolitos são hidrossolúveis, sendo excretados na urina<sup>113,120</sup>.

Dada a elevada biotransformação da morfina, quando administrada oralmente, é preferencial a sua administração via intramuscular (IM), IV e SC, quando se pretendem respostas mais eficazes e rápidas<sup>113</sup>. Sempre que se pretende converter a morfina oral em parenteral, a dose deve ser dividida por 2 ou por 3 de modo que se obtenha um efeito equianalgésico, ou seja é necessário recorrer a tabelas de equianalgesia, de modo a estabelecer a dose de fármaco que vai ser administrado por via parenteral que vai produzir analgesia equivalente à morfina, por via oral<sup>45</sup>.

O fentanilo é um analgésico opioide, agonista puro do recetor  $\mu$ , com pouca interação com os recetores  $\kappa$  e  $\delta$ . É caracterizado pela sua elevada lipossolubilidade e potência, sendo cerca de 100 vezes superior à morfina. É metabolizado via CYP3A4, em metabolitos inativos que são excretados na urina<sup>113</sup>.

Em Portugal, o fentanilo está disponível sob a forma de solução injetável, comprimido sublingual, película bucal, comprimido para chupar, sistema transdérmico e solução para pulverização<sup>121</sup>.

A forma farmacêutica do fentanilo mais utilizada é o sistema transdérmico, devido à sua utilidade em diferentes situações: doentes que têm dificuldade em deglutir ou absorver opioides por via oral, doentes que não aderem ao tratamento, doentes que se encontram com a função renal comprometida e ainda doentes que sofrem de obstipação induzida pelo tratamento de opioides, uma vez que o fentanilo transdérmico apresenta menor capacidade para provocar obstipação. Contudo, esta formulação não é recomendada para doentes que nunca tenham feito terapêutica com opioides<sup>113,122</sup>.

Os comprimidos para chupar e a película bucal estão indicados no tratamento da dor disruptiva para doentes que já se encontrem a fazer terapêutica com opioides<sup>123</sup>. A dor disruptiva consiste numa exacerbação da dor que surge no decorrer do tratamento da dor

crónica. Em doentes que sofram de xerostomia, aconselha-se a ingestão de água antes da administração do fármaco de modo a humedecer a cavidade bucal. Se este método não resultar, deve ser considerado a alteração do tratamento<sup>121</sup>.

A oxycodona é um derivado semissintético da morfina que possui afinidade para os recetores  $\mu$ ,  $\kappa$  e  $\delta$  localizados no cérebro, na medula espinal e em órgãos periféricos. A oxycodona, para além de ser um agonista dos recetores opioides, vai ligar-se também a recetores endógenos no SNC. O seu efeito analgésico oral é o dobro do efeito da morfina, sendo uma boa alternativa para doentes que não toleram este fármaco<sup>113,124</sup>.

É biotransformada via CYP 2D6 e CYP3A4 e apresenta uma biodisponibilidade absoluta de 87%, após a sua absorção. Os seus metabolitos são excretados na urina, sendo, por isso, necessária precaução em doentes com comprometimento renal, sendo recomendando uma redução de dose para estes casos<sup>113,124</sup>.

Em Portugal, a oxycodona só se encontra comercializada em associação com a naloxona sob a forma de comprimidos de libertação prolongada<sup>124</sup>. A naloxona é um antagonista dos opioides e atua através do bloqueio do efeito da oxycodona a nível do intestino, diminuindo assim a probabilidade de o doente desenvolver obstipação, e, por isso, apresentando-se como alternativa a outros opioides que induzem este efeito adverso<sup>124</sup>.

A hidromorfona é um análogo semissintético da morfina que é ativo por via oral. A sua atividade analgésica ocorre devido à sua afinidade para os recetores  $\mu$ , demonstrando fraca afinidade para os recetores  $\kappa$  e  $\delta$ <sup>125</sup>. A hidromorfona oral é cerca de 10 vezes mais potente que a morfina. Para doentes com comprometimento renal, a hidromorfona é uma alternativa, uma vez que é metabolizada, a nível hepático, mas apenas uma pequena percentagem da dose de hidromorfona é excretada de forma inalterada na urina, levando a uma menor acumulação de metabolitos ativos nos rins<sup>113,125</sup>.

A buprenorfina é um opioide agonista dos recetores  $\mu$  e antagonista dos recetores  $\kappa$ . A sua biodisponibilidade oral é baixa, uma vez que sofre efeito de 1ª passagem quando metabolizada pelo fígado<sup>126</sup>.

Em Portugal, este fármaco é comercializado sob a forma de comprimido sublingual, adesivo e sistema transdérmico. É comercializado ainda em associação com a naloxona sob a forma de comprimido sublingual<sup>126</sup>.

A buprenorfina pode ser utilizada no tratamento de substituição de dependência de opiáceos devido à reversão lenta face aos recetores  $\mu$ , de modo que, durante um período prolongado, haja uma minimização da necessidade de recorrência a determinadas substâncias pelos toxicodependentes. Os adesivos transdérmicos são os mais usados para o tratamento da dor oncológica severa<sup>114,126</sup>.

## 6. Tratamento com opioides

Na abordagem do tratamento com opioides, é fundamental estabelecer a diferença entre opiáceos e opioides. Opiáceos são substâncias naturais, derivadas da papoila do ópio como a morfina e a codeína enquanto opioides são todas as substâncias que atuam nos receptores opioides que, para além de derivarem da papoila do ópio, podem ser sintéticas ou semissintéticas, como por exemplo a morfina, hidromorfona, fentanilo e oxicodona. Pode-se assim dizer, que o termo opioide é um termo mais abrangente e geral<sup>127</sup>.

A principal indicação terapêutica dos opioides é a analgesia, sendo normalmente utilizados no tratamento da dor intensa, situações de traumatismo, cancro, dor crónica severa, entre outras<sup>97</sup>. Para além de efeito analgésico, os opioides apresentam um elevado número de outros efeitos. Apesar de muitos desses efeitos serem considerados como prejudiciais, alguns podem trazer benefícios clínicos. Exemplos disso, incluem a sua utilização na:

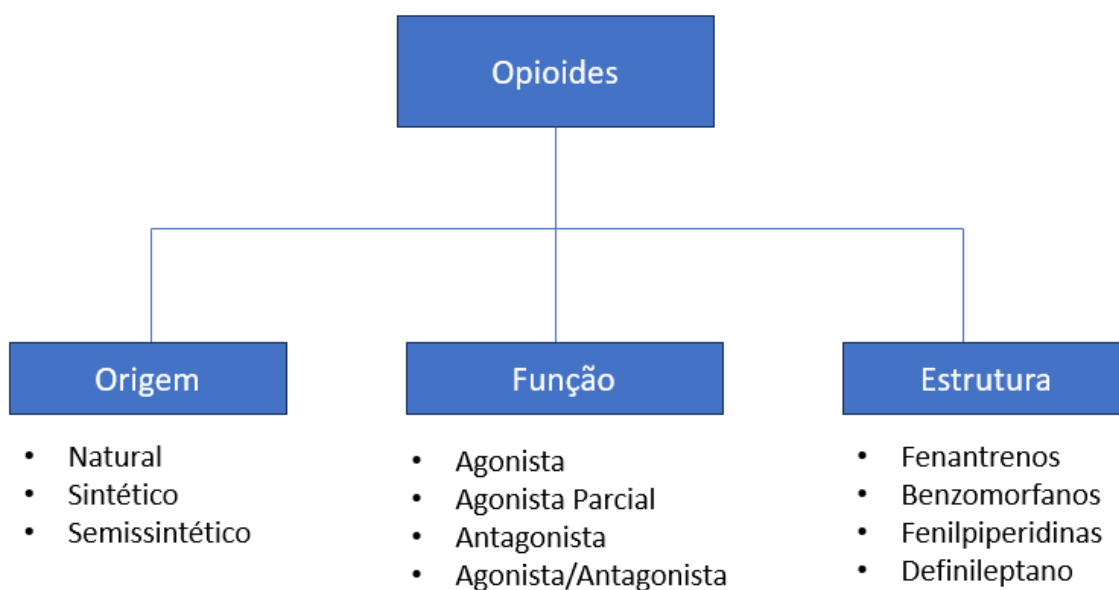
- Supressão da tosse, uma vez que os agonistas opioides suprimem o reflexo da tosse. A codeína é o fármaco opioide de escolha para o tratamento da tosse, devido ao seu perfil favorável relativamente aos efeitos adversos<sup>128</sup>.
- Tratamento da diarreia, porque, geralmente, os agonistas opioides são eficazes no tratamento da diarreia que não esteja associada a uma infeção. A loperamida é o opioide mais utilizado para este efeito por apresentar um efeito reduzido a nível do SNC<sup>113,128</sup>.
- Tratamento do edema pulmonar, em virtude da morfina, quando administrada por via IV, alivia a dispneia provocada pelo edema pulmonar associado à insuficiência ventricular esquerda, diminuindo a pré e a pós-carga cardíaca<sup>113</sup>.

Posto isto, o conhecimento acerca dos opioides é necessário e essencial para o alívio adequado da dor, de modo que seja possível proporcionar ao doente um uso seguro e eficaz destes fármacos. Uma boa compreensão do mecanismo de ação, em combinação com a farmacocinética e farmacodinâmica dos opioides, permitirá uma seleção e titulação adequada de modo a atingir o efeito analgésico pretendido sem o surgimento de efeitos adversos<sup>129</sup>.

## 6.1. Classificação de opioides

Os opioides podem ser classificados de acordo com a sua origem, estrutura e funções (Figura 6.1)<sup>101,113</sup>.

Relativamente à origem dos opioides, estes podem ser classificados como naturais, como a morfina e a codeína, ou sintéticos que são produzidos laboratorialmente, como o fentanilo e a metadona e ainda os semissintéticos, como a hidromorfona e oxicodona que resultam da alteração das substâncias naturais em laboratório<sup>113</sup>.



**Figura 6.1 – Classificação dos opioides de acordo com a sua origem, função e estrutura química. Adaptado de (130)**

Quanto à classificação de acordo com a sua ação, deve ser tido em consideração a afinidade e a eficácia dos fármacos, representando a potência da ligação ao recetor e a potência do efeito, respetivamente<sup>131</sup>.

Assim, com base nestes 2 parâmetros, os opioides agrupam-se em<sup>113,131</sup>:

- Agonista, quando o opioide apresenta afinidade para o recetor e o seu efeito é eficaz, sendo exemplo a morfina e a codeína;
- Agonista parcial, se o opioide apresenta afinidade para o recetor, mas o seu efeito é parcial. Sofrem de efeito “teto”, sendo a buprenorfina o exemplo.
- Antagonista, se opioide apresenta afinidade para o recetor, embora não tenha efeito. São exemplo a naltrexona e a naloxona

- Agonista/Antagonista, quando o opioide pode atuar como agonista de um recetor e como antagonista de outro. Os efeitos deste tipo de fármaco dependem da exposição prévia a opioides. Em doentes virgens (que nunca forma submetidos a este tipo de terapêutica), os opioides apresentam atividade agonista e aliviam a dor enquanto em doentes dependentes de opioides vão causar efeitos bloqueadores, provocando síndrome de abstinência. No caso da pentazocina, esta liga-se aos recetores  $\mu$  e  $\kappa$ , atuando como agonista do recetor  $\kappa$  e antagonista do recetor  $\mu$ .

Relativamente à classificação, quanto à sua estrutura química, podem ser classificados como fenantrenos, benzomorfanos, fenilpiperidinas e difenileptanos (Quadro 6.1).

**Quadro 6.1 – Classificação de opioides de acordo com a sua estrutura química. Adaptado de (113, 131)**

| Estrutura Química | Exemplos  |
|-------------------|---|
| Fenantrenos       | Morfina; Codeína; Oxiconona;<br>Oximorfona; Hidrocodona;<br>Hidromorfona e Buprenorfina |
| Benzomorfanos     | Pentazocina   |
| Fenilpiperidinas  | Fentanilo; Alfentanilo; Sufentanilo e<br>Meperidina                                     |
| Difenilheptano    | Metadona  |

Para além destas três classificações, os opioides podem ainda ser classificados de acordo com a potência do efeito analgésico. Deste ponto de vista, existem opioides de elevada eficácia como a morfina, fentanilo, alfentanilo e metadona, de eficácia moderada como a buprenorfina e pentazocina e de baixa eficácia como a codeína e o tramadol<sup>113,131</sup>.

## 6.2. Mecanismo de Ação

Atualmente são conhecidos 4 tipos de recetores dos opioides: MOP ( $\mu$ ), KOP ( $\kappa$ ), DOP ( $\delta$ ) e NOP. Integram-se nos recetores acoplados à proteína G e estão distribuídos tanto no SNC como noutros tecidos nomeadamente, o trato gastrointestinal e o sistema imunitário, entre outros<sup>132,133</sup>.

Existe um elevado número de polimorfismos nos genes dos recetores opioides, sendo que nos genes do recetor  $\mu$  foram identificados mais de 100 polimorfismos que vão

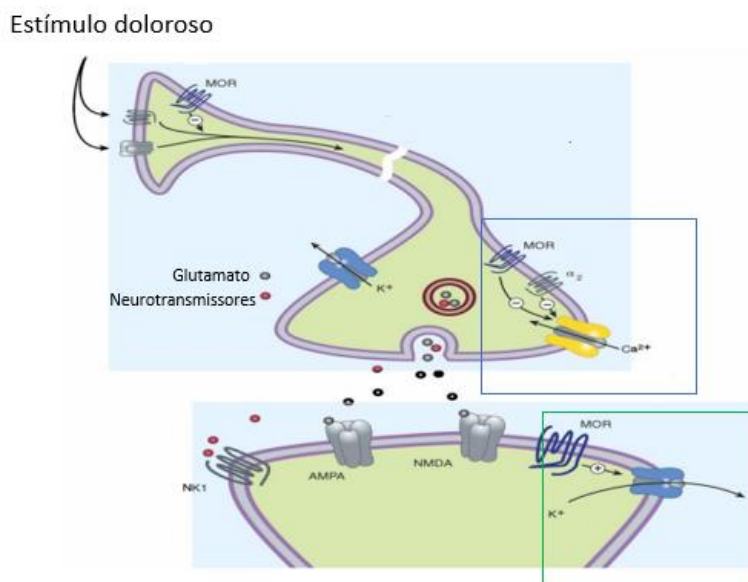
condicionar a resposta analgésica, os efeitos adversos bem como os riscos de dependência<sup>129</sup>.

A estimulação dos diferentes receptores opioides conduz ao aparecimento de um conjunto de diversos efeitos<sup>127</sup>:

- **Receptores  $\mu$**  - analgesia supraespinhal, depressão respiratória, euforia, sedação, diminuição da motilidade intestinal e dependência.
- **Receptores  $\kappa$**  - analgesia espinal, sedação, dispneia, disforia, depressão respiratória e dependência.
- **Receptores  $\delta$**  – analgesia, depressão respiratória e diminuição da motilidade intestinal.
- **Receptores NOP** – interferência nos comportamentos motores, nocicepção e na resposta ao stress.

Os opioides mimetizam o efeito analgésico dos péptidos endógenos, as encefalinas que são agonistas do recetor  $\delta$ , e as endorfinas e dinorfinas que são agonistas do recetor  $\mu$ <sup>113</sup>.

Quanto ao mecanismo de ação dos opioides (Figura 6.2), eles atuam tanto a nível pré-sináptico como pós-sináptico. Inicialmente, a interação do fármaco com o recetor inibe a adenilciclase, provocando a diminuição de AMPc<sup>101,102,134</sup>.



**Figura 6.2 – Mecanismo de Ação dos Opioides.** A nível pré-sináptico (representado a azul) os opioides vão inibir a abertura os canais de  $Ca^{2+}$ , diminuindo a libertação de neurotransmissores. A nível pós-sináptico (representado a verde), ocorre hiperpolarização da membrana através da abertura dos canais de  $K^+$ , inibindo a transmissão do impulso nervoso. Adaptado

A nível pré-sináptico, o AMPc inibe a abertura dos canais de cálcio, diminuindo a libertação de neurotransmissores, como o glutamato e a substância P, enquanto a nível pós-sináptico, promove a abertura dos canais de potássio que provocam hiperpolarização das membranas dos neurónios, inibindo a transmissão do impulso nervoso<sup>101,102</sup>.

### **6.3. Seleção do tipo de opioide**

Sempre que há a decisão de iniciar uma terapia para o alívio da dor com opioides, é feita uma avaliação prévia do doente, sendo considerados vários aspetos, como a natureza da dor assim como a respetiva resposta a terapêuticas anteriores, a intensidade da dor, a sensibilidade a opioides, o impacto na qualidade de vida, a avaliação psicossocial e por fim, as comorbilidades como IH ou IR, ou problemas gastrointestinais<sup>135</sup>.

Antes de iniciar o tratamento com opioides, o doente tem de ser devidamente informado sobre a estratégia terapêutica, os benefícios e ainda os potenciais riscos da toma deste tipo de medicação<sup>135</sup>. A seleção do opioide deve ser realizada de forma individualizada para cada doente, uma vez que estes fármacos apresentam bastante variabilidade interindividual, de maneira que um opioide ideal para um doente pode não o ser para o outro<sup>135</sup>.

Assim sendo, não há evidências de que um fármaco opioide seja superior, relativamente à sua eficiência, a outro opioide e que seja necessariamente instituído como 1ª linha do tratamento. Por este motivo, a seleção de opioides é baseada na tentativa erro até ser atingido um equilíbrio entre a analgesia pretendida e os efeitos adversos que possam vir a manifestar-se<sup>135</sup>.

De acordo com a OMS, a seleção do analgésico opioide e da sua dose deve ser orientada pelas características farmacocinéticas de cada medicamento opioide, das suas contraindicações, dos seus efeitos adversos e dos efeitos terapêuticos em diferentes doentes, uma vez que um opioide que alivie com sucesso a dor de um doente pode não aliviar a dor de outro. O opioide escolhido, na respetiva dose, deve ser capaz de aliviar a dor do doente sem lhe provocar o surgimento de efeitos adversos<sup>135,67</sup>.

Por norma, é preferível a utilização de opioides de libertação prolongada e de libertação modificada, visto aumentarem a adesão do doente à terapêutica, pelo facto de reduzirem o número de tomas diárias e de diminuírem também o potencial de abuso<sup>135,136</sup>.

Aquando da instituição do opioide selecionado, é inerente a avaliação contínua do doente e da eficácia do tratamento, bem como do surgimento de efeitos adversos. Sempre que necessário, deve ser feita uma titulação da dose ou até mesmo a rotação de opioides de modo a atingir o equilíbrio entre a eficácia analgésica e os efeitos adversos<sup>67,137</sup>.

#### **6.4. Titulação**

A titulação é um processo para a qual a dose do opioide é alterada rapidamente de modo a obter uma dose individualizada que proporciona alívio adequado da dor com um grau aceitável de efeitos colaterais<sup>138</sup>.

Para um doente que nunca tenha feito terapêutica com opioides, a titulação é bastante simples. A dose inicial para os principais analgésicos opioides corresponde a 30 mg de morfina por via oral<sup>129</sup>.

Quando o doente já se encontra a fazer terapêutica com opioides, o aumento ou a redução da dose é 30% da soma do total de fármaco que foi administrado ao doente nas últimas 24 horas, tendo em consideração a dose administrada de acordo com o esquema terapêutico mais as doses de resgate usadas para tratar a dor irruptiva<sup>129</sup>. Este tipo de dor corresponde a uma exacerbação transitória da dor que surge de modo espontâneo ou que pode ser provocada por um fator específico, podendo ocorrer mesmo que a dor se encontre adequadamente controlada. Deste modo, se a um doente tiver sido administrado 100 mg de morfina nas últimas 24 horas e apresentar um mau controlo da dor, será necessário aumentar 30 mg da sua dose<sup>139</sup>.

Os opioides mais indicados para a titulação são os que possuem um início de ação mais rápido. A morfina de libertação imediata (LI) é o fármaco mais utilizado no tratamento da dor irruptiva, uma vez que tem um efeito de ação rápido e duração de ação curta<sup>139</sup>.

A ocorrência de episódios de dor irruptiva em pacientes oncológicos com dor crónica é muito comum e apesar das suas características variarem de doente para doente, normalmente trata-se de uma dor de início rápido e agudo, de curta duração e com uma intensidade moderada a severa<sup>140,141</sup>.

Esta dor pode ter uma causa espontânea, onde os fatores que a provocam não são identificáveis sendo por isso impossível prever a sua ocorrência<sup>139</sup>.

Pode ainda ser incidental quando é possível identificar o fator desencadeante, sendo classificada como incidental volativa, quando se trata de um ato voluntário como caminhar ou incidental não volativa, quando é um ato involuntário como tossir<sup>139,140,141</sup>.

O tratamento da dor irruptiva, sempre que a ocorrência seja superior a 4 episódios por dia, deve ser reavaliado o tratamento para a dor a que o doente já esteja submetido<sup>142</sup>.

Quando se regista entre 1 e 4 episódios por dia, caso seja necessário um efeito rápido, é usado o fentanilo em solução para pulverização nasal ou em comprimido sublingual. Se não for necessário um efeito rápido é administrado um opioide oral de LI, correspondendo a sua dose entre 10 e 15% da dose do opioide já instituído na sua terapêutica<sup>142,143</sup>.

Após a titulação, quando a analgesia já se encontra estabilizada, são instituídos opioides de libertação prolongada. No entanto, os opioides de LI devem continuar a ser prescritos como medicação de resgate para a dor irruptiva<sup>144</sup>.

## **6.5. Rotação de opioides**

A rotação de opioides consiste na “*mudança de fármaco ou de via de administração com o objetivo de melhorar os resultados*”, ou seja, consiste na troca de um analgésico opioide por outro, quando deixa de existir um controlo eficaz da dor e ocorrem efeitos adversos permanentemente<sup>145</sup>.

Cerca de 80% dos doentes medicados com opioides recorrem, pelo menos uma vez, à rotação de opioides. As principais razões para a mudança de fármaco devem-se à redução da analgesia (em resultado do agravamento da doença, tolerância ao fármaco ou interações farmacológicas), aos efeitos adversos incontroláveis (gastrointestinais e neurológicos), ou ao custo do fármaco ou perda de vias de administração<sup>129,145</sup>.

A dose equianalgésica (dose que produz analgesia em relação a um composto de referência) dos dois opioides é estabelecida, recorrendo às tabelas de equianalgesia. Quando a dose equivalente é estabelecida, procede-se à redução da mesma em 25% a 50%. Esta redução é necessária para poder ocorrer fenómenos de tolerância cruzada ou variabilidade individual<sup>134,146</sup>.

## 6.6. Administração de opioides em doentes com comorbilidades associadas

Os opioides são o tratamento padrão da dor oncológica, sendo a morfina por via oral a primeira linha do tratamento. No entanto, na prática clínica, deve ser tido em conta que existem vários doentes que para além de cancro tem outras comorbilidades associadas<sup>67,147</sup>.

No momento da escolha do opioide, da sua dose e respetiva frequência de administração deve ser considerado o impacto que o opioide pode ter na outra patologia ou a patologia na eficácia ou toxicidade do opioide<sup>147</sup>.

- **Perda de via oral**

De acordo com os princípios do controlo da dor, a via oral deve ser, sempre que possível, utilizada como via preferencial<sup>113</sup>.

Em doentes oncológicos, a perda da via oral pode resultar de obstrução mecânica presente nos cancros de cabeça e pescoço ou devido a efeitos adversos dos tratamentos como mucosites e náuseas e vômitos. Para além disso, alguns opioides, podem agravar os problemas de administração por via oral, na medida em que podem induzir xerostomia, ou diminuir o peristaltismo digestivo<sup>147</sup>.

Uma grande parte dos doentes que sofrem de perda da via oral podem ter de recorrer à colocação de uma sonda nasogástrica digestiva (SNG) de modo a manter o estado nutricional do doente ou até melhorar a tolerância ao fármaco, podendo ser utilizadas algumas das formulações para a via oral<sup>148,149</sup>.

Nos doentes com SNG, é possível administrar comprimidos efervescentes como paracetamol em associação com tramadol ou soluções orais, como a de morfina, codeína ou tramadol. Os comprimidos de LI podem ser triturados, mantendo o perfil de LI. Os comprimidos de libertação prolongada não devem ser triturados, uma vez que altera a farmacocinética do opioide (passam a ser absorvidos como opioides de LI)<sup>150</sup>.

Os sistemas de aplicação transdérmica são uma boa solução para os doentes que não conseguem deglutir ou que têm uma alteração da biodisponibilidade do fármaco via oral, nas situações de má adesão terapêutica ou polimedicação e na rotação de opioides para controlo de efeitos adversos<sup>150,151</sup>.

- **Insuficiência Hepática**

A IH é caracterizada pela deterioração da função hepática causada por uma doença aguda ou crônica<sup>152,153</sup>. A IH tem bastante impacto num doente que sofra de dor oncológica, visto que o fígado é um órgão de extrema importância na metabolização de fármacos e pró-fármacos<sup>154</sup>.

A morfina oral sofre efeito de 1ª passagem, sendo que 90% da concentração de fármaco que entra em circulação é inativada a nível hepático. Em doentes com IH grave, os efeitos da morfina podem ser potenciados devido à diminuição da biotransformação<sup>135</sup>.

Tanto a morfina, como a oxicodona e a hidromorfona são opioides hidrofílicos pelo que devem ser iniciados em menor dose e titulados de forma progressiva e lenta na presença de ascite (doença hepática caracterizada pela acumulação de líquido constituído por proteínas na cavidade abdominal)<sup>147</sup>.

Nos casos de IH, a morfina, oxicodona, tramadol, buprenorfina e a hidromorfona podem ser utilizadas com precaução, sendo que deve ser feita uma redução da sua dose e da frequência com que é tomada<sup>151,155</sup>.

A codeína é absorvida por via oral e a sua eliminação ocorre maioritariamente por biodegradação hepática em metabolitos inativos excretados na urina, embora apenas 10% da dose administrada seja biotransformada em morfina. Posto isto, o seu uso na IH é contraindicado<sup>151</sup>.

- **Insuficiência Renal**

A insuficiência renal crónica define-se como a alteração da função ou estrutura renal com mais de três meses de evolução. A gravidade da IR é classificada de acordo com a *clearance* da creatinina. Considera-se que uma *clearance* abaixo de 30 mL/min traduz IR e abaixo de 15 mL/min traduz falência renal terminal com necessidade de diálise<sup>156</sup>.

O efeito dos opioides em doentes com IR ainda está pouco estudado e conhecido. Contudo, a presença de IR não deve ser uma limitação, quando é necessário instituir uma terapêutica com opioides para o alívio da dor oncológica. No entanto, o doente deve ser sujeito a vigilância frequente e adequada<sup>22</sup>.

Para uma IR leve a moderada que corresponde a uma taxa de filtração glomerular estimada (TFG) entre 30 e 89 mL / min, pode ser considerado o tratamento com quase todos os opioides com eventual ajuste de dose e frequência de administração. A função renal deverá ser monitorizada e o tratamento alterado se houver registo de um agravamento do problema renal<sup>22</sup>.

De acordo com a *European Federation of IASP Chapters* (EFIC), com base nos dados farmacocinéticos disponíveis, os opioides com um potencial de dano reduzido nos pacientes com IR são o fentanilo e a buprenorfina. A hidromorfona e a oxicodeona poderão ser utilizadas com vigilância mais apertada enquanto a codeína, a morfina e o tramadol deverão ser evitados<sup>135</sup>.

## **6.7. Efeitos Adversos dos Opioides**

Apesar de demonstrarem eficácia no tratamento da dor oncológica, os opioides estão associados ao surgimento de diversos efeitos adversos<sup>23,153</sup>.

A intensidade dos efeitos adversos depende da dose do indivíduo. De forma semelhante ao efeito analgésico, ele pode ser de elevada eficácia em certos doentes e noutros esse efeito representa um alívio reduzido da dor, também nos efeitos adversos há doentes que demonstram uma maior sensibilidade ao seu aparecimento comparativamente com outros<sup>157</sup>.

O tratamento dos efeitos adversos induzidos por opioides é um aspeto importante do tratamento da dor e consiste em reduções de dose, alteração do opioide ou da sua via de administração, tratamento sintomático ou ainda prescrição de um analgésico adjuvante permitindo assim a redução da dose do opioide<sup>23,158</sup>.

### **6.7.1. Obstipação**

A obstipação induzida por opioides é o efeito adverso mais frequente que afeta cerca de 60 a 90% dos doentes com dor oncológica que são medicados com estes analgésicos<sup>159</sup>.

Este efeito adverso resulta da ação dos fármacos nos recetores opioides localizados no trato gastrointestinal, que ao serem ativados, vão inibir o esvaziamento gástrico e o peristaltismo gastrointestinal o que provoca um atraso na absorção de medicamentos e aumento da absorção e diminuição de secreção de fluidos levando a fezes mais secas e

duras. A toma de opioides provoca também o aumento do tónus do esfíncter anal, acabando por prejudicar o reflexo da defecação<sup>160</sup>.

Como a obstipação é um efeito adverso frequente na toma deste tipo de terapêutica, quando esta é prescrita, deve ser considerada a prescrição de um tratamento profilático para a obstipação concomitantemente com o opioide selecionado, que consiste na indicação de medidas não farmacológicas como o aumento da ingestão de fibras e líquidos em conjunto com exercício físico adequado às condições do doente<sup>161,162</sup>.

O tratamento farmacológico de 1ª linha para a obstipação induzida por opioides são os laxantes que atuam quer na profilaxia quer no tratamento. Todos os laxantes podem ser usados como terapêutica inicial, excluindo os laxantes expansores de volume (ex: metilcelulose)<sup>161,162</sup>. O tratamento mais comum consiste na toma de um laxante estimulante como o sene ou o bisacodilo que podem ser administrados por via oral e aumentam o movimento peristáltico ao nível do colón e a acumulação de água e eletrólitos no lúmen, levando a um amolecimento das fezes e conseqüentemente ao aumento da defecação. Estes laxantes podem ser tomados em monoterapia ou em associação com laxantes amolecedores de fezes como o docusato de sódio ou docusato de cálcio. Podem ser também utilizados os laxantes osmóticos de modo a aumentar a retenção de água no intestino<sup>113,163</sup>.

Foi aprovada pela União Europeia (UE), uma nova classe de fármacos utilizados para o tratamento da obstipação induzida por opioides, os antagonistas dos recetores opioides periféricos. Estes fármacos ao ligarem-se aos recetores opioides  $\mu$  periféricos, no trato gastrointestinal, vão diminuir os efeitos da obstipação sem interferirem nos efeitos analgésicos dos opioides ao nível do SNC<sup>164,165</sup>.

A metilnaltrexona é utilizada para o tratamento da obstipação induzida por opioides, quando a terapia com laxantes não é suficiente. Para além da metilnaltrexona, o naloxegol que integra também esta classe de fármacos, foi aprovado pela UE para o tratamento da obstipação, em doentes oncológicos ou não oncológicos<sup>164</sup>.

Apesar de existirem tratamentos que ajudam no tratamento da obstipação, o médico pode alterar o fármaco utilizado e a respetiva via de administração e dose ou, sugerir outras opções de fármacos analgésicos. Se os opioides não puderem ser evitados, o fentanilo transdérmico é uma boa opção, uma vez que o seu potencial para induzir obstipação é menor que o de outros opioides<sup>166</sup>.

### 6.7.2. Náuseas e Vômitos

As náuseas e vômitos provocados pela toma de opioides ocorre em cerca de um terço dos doentes que são tratados com estes fármacos. Normalmente, estes efeitos surgem mais no início da terapêutica e o desenvolvimento de tolerância ocorre em apenas dias ou poucas semanas. Os mecanismos adjacentes às náuseas e vômitos não são ainda bem conhecidos, embora possam estar relacionados com alguns efeitos destes analgésicos, o aumento da estimulação vestibular, a estimulação da zona de gatilho quimiorrecetora e a diminuição do esvaziamento gástrico<sup>167,168,169</sup>.

A profilaxia farmacológica para as náuseas e vômitos geralmente não é necessária no início da terapêutica, mas caso persistam, deve ser iniciado o tratamento antiemético. Antes de o iniciar, a escolha do antiemético deve ter em conta a etiologia das náuseas e dos vômitos<sup>169,170</sup>.

Se estas manifestações surgirem quando o doente se movimenta, podem estar relacionados com o aumento da sensibilidade vestibular e por isso, devem ser administrados medicamentos anti vertiginosos como a escopolamina e a meclizina. Se o doente desenvolver náuseas e vômitos devido à diminuição do esvaziamento gástrico, o tratamento deve ser realizado com metoclopramida<sup>171</sup>.

Se estes fármacos mesmo em doses elevadas não funcionarem, existem outras opções que incluem antipsicóticos como o haloperidol que tem efeito antiemético devido ao bloqueio dos recetores  $D_2$  ou o ondansetrom que é um antagonista dos recetores 5-HT<sup>172</sup>.

As recomendações mais significativas incluem mudanças no regime de opioides, como a rotação do opioide, o ajuste da dose e a alteração da via de administração (normalmente da via oral para via subcutânea ou intravenosa)<sup>23,158</sup>.

### 6.7.3. Depressão Respiratória

A depressão respiratória induzida pela toma de opioides ocorre devido à ativação dos recetores  $\mu$ , que estão presentes no centro respiratório do tronco cerebral e vão provocar um efeito depressor que impede uma resposta ventilatória por hipóxia. Deste modo, quando são administrados opioides exógenos, a ativação dos recetores opioides pode comprometer o sistema respiratório<sup>173</sup>.

Na maioria dos doentes, a duração é curta e a atividade respiratória acaba por regressar ao normal. No entanto, sempre que é administrada uma dose muito elevada de opioides ou uma associação de medicação para dormir ou álcool, que são depressores do SNC, a depressão respiratória torna-se mais acentuada, levando a um quadro de apneia<sup>173,174</sup>.

A ocorrência e a intensidade da depressão respiratória dependem da dose de opioide que é administrada. Um doente que apresente uma dose de opioide muito elevada, vai ter um aumento da depressão respiratória que nem a hipóxia grave ou a estimulação física são suficientes para estimular a respiração<sup>175</sup>.

Sempre que a estimulação física não surte efeito no doente, deve ser feita a administração de naloxona, um antagonista dos recetores opioides. A naloxona vai reverter a depressão respiratória induzida pelos opioides, embora iniba também os efeitos analgésicos do fármaco, diminuindo assim o alívio da dor<sup>23,173</sup>.

#### **6.7.4. Sedação e alterações cognitivas**

Quando se inicia um tratamento com opioides, quando se aumenta a sua dose ou quando há um tratamento concomitante com fármacos depressores do SNC (hipnóticos), é frequente a ocorrência de sonolência e alterações cognitivas (confusão mental, cansaço euforia, disforia, ansiedade e alucinações). No entanto, a tolerância a estas manifestações clínicas é desenvolvida rapidamente<sup>176,177</sup>.

Se, no entanto, estes efeitos permanecerem, deve-se parar com a medicação que não é essencial e que possa provocar um efeito depressor do SNC, como os sedativos, hipnóticos e benzodiazepinas. Se os sintomas persistirem, deve ser considerada uma redução de dose do opioide, tendo em atenção que não haja diminuição do efeito analgésico, ou considerar a rotação do opioide. Por último, deve ser administrado um fármaco direcionado para o problema. De acordo com as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), deve ser administrado um estimulante do SNC como por exemplo, o metilfenidato<sup>45,172</sup>.

### **6.7.5. Tolerância e Dependência**

Sempre que há um uso prolongado de opioides, ocorre tolerância a estes analgésicos. A tolerância define-se como a diminuição de suscetibilidade ao fármaco, sendo necessário um aumento da dose de modo a obter-se o mesmo nível de analgesia. Manifesta-se através da redução progressiva do tempo de analgesia para uma determinada dose. Com o aumento da dose pode ocorrer hiperalgesia induzida por opioides, levando ao aumento da sensibilidade à dor, ocorrendo o inverso do pretendido<sup>178,179</sup>.

A dependência física resulta da estimulação dos recetores opioides e ocorre quando a administração destes fármacos é suspensa abruptamente ou quando é administrado um antagonista dos opioides (exemplo: naloxona). Caracteriza-se pelo aparecimento do síndrome de abstinência que se manifesta por ansiedade, irritabilidade, tremores, insónia, etc. As manifestações são tanto mais intensas quanto menor for a semi-vida do opioide e quanto maior for a dose administrada<sup>172,180</sup>.

A dependência psíquica caracteriza-se pelo uso compulsivo e contínuo do fármaco e preocupação em obtê-lo de modo que o doente adota comportamentos inadequados para a obtenção do mesmo. O receio da dependência psíquica pode ser responsável em parte pela prescrição de doses insuficientes e pela má adesão ao tratamento por parte dos doentes<sup>172</sup>.

### **6.7.6. Outros efeitos adversos**

Os efeitos adversos anteriormente descritos, são por norma, os efeitos adversos mais frequentes e graves que se encontram relacionados com a toma de opioides<sup>158</sup>.

No entanto, para além destes existem outros efeitos adversos que serão seguidamente descritos:

- **Retenção urinária**

A retenção urinária ocorre devido a um aumento do tónus do músculo liso que condiciona o espasmo da bexiga e, um aumento do tónus do esfíncter que conduz à retenção urinária<sup>158</sup>.

Este efeito adverso é mais comum nos doentes idosos. O tratamento destas situações consiste na interrupção de fármacos que potenciem este efeito como os ADT's e a mudança do opioide em uso<sup>158,172</sup>.

- **Miose**

A pupila puntiforme é bastante característica do uso de opioides e resulta da estimulação dos recetores  $\mu$  e  $\kappa$ . A tolerância a este efeito é reduzida e a maioria dos adictos à morfina apresenta miose<sup>113</sup>.

- **Mioclonia**

A mioclonia, caracterizada por espasmos musculares involuntários, surge devido à administração de doses elevadas de opioides. Os fármacos utilizados para o seu tratamento são as benzodiazepinas, nomeadamente o clonazepam<sup>139,179</sup>.

Estes fármacos só devem ser instituídos em último caso, uma vez que apresentam diversos efeitos adversos, sobretudo sedação. A rotação de opioide é a opção mais segura.

- **Prurido**

Os opioides provocam libertação de histamina que contribui para o aparecimento de urticária e pode causar vasodilatação, devendo ser usada com cautela em doentes com asma<sup>113</sup>.

O tratamento consiste na administração de um anti-histamínico ou doses reduzidas de naloxona<sup>176</sup>.

## **6.8. Analgésicos Adjuvantes**

O tratamento da dor oncológica nem sempre consegue ser controlado com recurso aos analgésicos opioides referidos anteriormente<sup>38</sup>. Quando um doente apresenta uma dor do tipo neuropática, caracterizada por uma lesão ou disfunção do sistema somatossensorial, as diretrizes da OMS e da NCCN sugerem que os analgésicos adjuvantes devem ser combinados com opioides para aliviar a dor oncológica<sup>181</sup>.

Este tipo de dor manifesta-se sempre que há uma invasão do nervo pelo tumor e pelas suas metástases ou quando ocorre neuropatia periférica provocada pelos tratamentos de quimioterapia<sup>43,50,51</sup>.

A terapêutica para este tipo de dor integra fármacos analgésicos adjuvantes, ou seja, fármacos cuja principal indicação terapêutica não é o tratamento da dor, embora apresentem resultados significativos no seu alívio quando usados em monoterapia ou em associação com analgésicos não opioides e opioides (Quadro 6.2) <sup>45</sup>.

**Quadro 6.2 – Classe farmacológica e exemplos de fármacos analgésicos adjuvantes. (45)**

| Classe Farmacológica | Fármacos   |
|----------------------|--|
| Antidepressivos      | ADT's: Amitriptilina e Desipramina<br>IRSN: Venlafaxina e Duloxetina |
| Anticonvulsivantes   | Pregabalina e Gabapentina  |
| Anestésicos Locais   | Lidocaína  |
| Corticosteroides     | Dexametasona   |
| Bifosfonatos         | Pamidronato e Ácido Zolendrónico                                     |

Os fármacos adjuvantes de primeira linha para o tratamento da dor neuropática oncológica, são os ADT'S, os anticonvulsivantes e os inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina (IRSN) <sup>182</sup>.

Os ADT's proporcionam analgesia ao inibirem a recaptção da serotonina e da noradrenalina e ao bloquearem os canais do sódio, potássio e NMDA, tanto ao nível central como da medula espinhal<sup>183</sup>. Vários estudos demonstraram a sua eficácia no tratamento da dor neuropática não oncológica, enquanto em estudos em doentes com dor neuropática associada ao cancro, essa eficácia é mínima. Têm como efeitos adversos o prolongamento do intervalo QT, hipotensão ortostática, sedação, xerostomia e sonolência que limitam o uso destes fármacos<sup>184</sup>.

As *guidelines da NCCN* recomendam a venlafaxina e a duloxetina como a primeira linha para o tratamento da dor oncológica neuropática. Os IRSN são eficazes na analgesia da dor neuropática ao inibirem a serotonina e noradrenalina. Tanto os IRSN como os ADT's proporcionam alívio na ansiedade e depressão, associadas à dor oncológica e ao cancro em si, embora os IRSN apresentem menos efeitos adversos que os ADT's<sup>185</sup>.

As *guidelines da NCCN* recomendam o uso de anticonvulsivantes, pregabalina e gabapentina, para o tratamento da dor neuropática oncológica, em associação com analgésicos opioides ou não opioides<sup>186</sup>.

Os corticosteroides são recomendados para o tratamento da dor oncológica, devido ao seu mecanismo anti-inflamatório. São utilizados quando a dor oncológica está associada a uma inflamação, edema, ou quando a dor é provocada pela invasão do tumor e das suas metástases no cérebro e também quando a dor é provocada pela compressão da medula espinal<sup>187</sup>. Foram realizados vários estudos com a dexametasona *versus* terapia padrão que demonstraram uma redução da intensidade da dor em doentes que foram tratados com a dexametasona. No entanto, a eficácia do uso de corticosteroides para o tratamento da dor oncológica ainda não está bem esclarecida<sup>188</sup>.

A lidocaína, um anestésico local, é utilizado como um analgésico adjuvante no que diz respeito à dor relacionada com procedimentos de diagnóstico ou de tratamentos mais invasivos<sup>189</sup>.

Os bifosfonatos diminuem a reabsorção óssea, por inibirem os osteoclastos, proporcionando, assim, alívio da dor relacionado com as metástases ósseas. O bifosfonato mais utilizado é o ácido zolendrónico, considerado o mais potente relativamente à eficácia na redução do risco de fraturas patológicas, da compressão medular ou da radioterapia, diminuindo conseqüentemente a intensidade da dor. O pamidronato pode também ser utilizado<sup>45,190</sup>.

## **7. Medidas não farmacológicas**

Como descrito anteriormente, o tratamento convencional para o alívio da dor oncológica é efetuado através da utilização de analgésicos opioides e não opioides. Apesar de terem efeito na analgesia da dor oncológica, a maioria destes fármacos está associada a uma vasta gama de efeitos adversos que acabam por prejudicar o doente e a sua qualidade de vida<sup>23,158</sup>.

Por isso, há muitos doentes que decidem interromper a terapia farmacológica ou associá-la a outras terapias não farmacológicas, de modo a reduzir as doses administradas ou a frequência de administração, diminuindo, conseqüentemente, os efeitos adversos associados à terapia com analgésicos<sup>191</sup>.

As intervenções não farmacológicas da dor, que podem também ser designadas por medicina complementar ou alternativa, consistem em terapias e dispositivos médicos que têm como objetivo ajudar a melhorar a qualidade de vida do doente que sofre de dor oncológica não controlada ou que esteja sujeito a tratamento com opioides, contribuindo para o alívio da mesma<sup>192,193</sup>.

Atualmente, são conhecidos diversos tipos de medidas não farmacológicas a que os doentes e os profissionais de saúde recorrem para o tratamento da dor. As mais comuns consistem em terapias psicológicas, terapias físicas, terapias psicofísicas/psicomotoras e terapia à base de produtos naturais<sup>194</sup>.

### **7.1. Terapias Psicológicas**

Uma grande parte dos doentes oncológicos quando sentem dor, sentem medo da possibilidade de agravamento da patologia o que acaba por provocar ansiedade, tristeza, alterações do sono e, conseqüentemente, aumentar o sofrimento do doente<sup>43</sup>.

Deste modo, a avaliação e a intervenção a nível psicológico é importante, na medida que permite ao doente encontrar estratégias para conseguir gerir a dor que sente e as emoções a ela associadas<sup>43</sup>.

As intervenções psicológicas devem ser utilizadas em combinação com o tratamento farmacológico prescrito pelo médico<sup>43</sup>.

As Terapias Cognitivas Comportamentais (TCC) são intervenções psicológicas, cuja eficácia tem sido demonstrada, a partir de estudos efetuados, tanto em problemas psicológicos como físicos, podendo ser utilizadas em crianças, adultos e idosos<sup>194</sup>.

O objetivo destas terapias é ensinar um conjunto de técnicas cognitivas, distrações e técnicas comportamentais, como a prática de atividades agradáveis para o doente, promovendo a sua cooperação com o terapeuta de modo a identificar e a compreender os problemas que o afetam e a estruturar um plano terapêutico que proporcione ao doente um aumento da funcionalidade física, reduzindo, assim, a dor<sup>195</sup>.

A dificuldade em lidar com a dor acaba por provocar problemas de humor e de ansiedade, o que faz com que os doentes que sofrem de dor oncológica, tenham benefícios com a utilização das TCC, uma vez que este tipo de terapias tem como abordagens principais a resolução de problemas, a gestão de stress e o autocontrolo<sup>195,196</sup>.

De acordo com um estudo da *Cochrane*, as TCC apresentam um ligeiro efeito positivo na dor, na incapacidade funcional e no humor de doentes que sofram de dor crónica. Existe também alguma evidência de que o impacto a nível do humor pode manter-se seis meses, após a respetiva implementação<sup>195</sup>.

Para além das TCC, existe a Técnica de Imaginação Guiada que consiste numa intervenção, cujo objetivo é eliminar pensamentos negativos e substituí-los por pensamentos positivos, relacionados com a diminuição da dor<sup>197</sup>.

O tratamento da dor oncológica pode também ser realizado através da terapia de aceitação e compromisso, que reside na aceitação ativa da presença da dor sem que haja tentativas de controlo da mesma. Tem como objetivo a redução da ansiedade causada pela dor através da participação em atividades que sejam apreciadas pelo doente. Existem melhorias a nível emocional, social e físico com continuação dos resultados positivos até 3 meses após o tratamento<sup>195</sup>.

Pode também ser abordada a psicoterapia de grupo, porque, segundo alguns investigadores, ao partilhar e ouvir outras experiências de dor, o doente consegue desenvolver mais facilmente estratégias de controlo<sup>43</sup>.

## 7.2. Terapias Físicas

Uma das primeiras linhas, indicadas para a gestão da dor, é a manutenção da parte física<sup>195</sup>.

Uma terapia física muito utilizada é a Fisioterapia que ajuda no restabelecimento da mobilidade, da flexibilidade e da coordenação muscular, por promover o aumento da força muscular e ajudar no controlo e na prevenção da dor e prevenir também alterações na funcionalidade<sup>43</sup>.

Nos doentes oncológicos, a Fisioterapia deve ser realizada de acordo com a possibilidade e condições patológicas do doente<sup>43,195</sup>.

A Crioterapia é outro tipo de terapia física que consiste “*na aplicação do frio com objetivos terapêuticos, produzindo efeitos locais e à distância, resultando na remoção do calor corporal e na diminuição da temperatura dos tecidos*”<sup>198</sup>.

A aplicação do frio vai provocar diferentes efeitos terapêuticos no organismo, como vasoconstricção que provoca a redução do fluxo sanguíneo facilitando a hemóstase, limitação do processo inflamatório, prevenindo o edema e o aumento da pressão contribuindo para a analgesia; redução do metabolismo celular em zonas inflamadas, aumento do limiar da estimulação dos nociceptores, reduzindo a mensagem aferente e contribuindo assim para a analgesia e libertação de endorfinas que provocam efeito analgésico<sup>43,198</sup>.

A Termoterapia consiste “*na aplicação de calor com objetivos terapêuticos.*” O aumento de temperatura do organismo deve ocorrer entre os 40 e os 45.5°C, porque acima destes valores, podem registar-se lesões ou potenciar o processo inflamatório<sup>198</sup>.

Os efeitos terapêuticos, desencadeados no organismo em resultado da aplicação de calor, são o aumento do limiar de perceção e de modulação no nervo periférico, levando à analgesia e ao relaxamento muscular e, o bloqueio medular com libertação de endorfinas, por ativação do sistema de modulação descendente, proporcionando analgesia<sup>43,198</sup>.

Esta terapia física pode ser classificada de acordo com a profundidade que atinge as camadas da pele (superficial ou profunda) ou de acordo com o processo de transmissão. O calor pode ser transmitido por condução através do contacto direto, por convecção, em que o contacto é feito através de um intermediário como a água ou, por conversão, em que há a transformação de um tipo de energia em outro<sup>198</sup>.

A aplicação de calor a nível profundo designa-se por Diatermia. As correntes eletromagnéticas de alta frequência, utilizadas para a aplicação de calor profundo, incluem as micro-ondas e as ondas curtas, embora as ondas curtas sejam mais utilizadas em reabilitação e alívio de dor<sup>198</sup>.

O calor é produzido por conversão térmica da energia elétrica quando esta encontra resistência dos tecidos, ocorrendo alterações físico-químicas que proporcionam o efeito terapêutico<sup>198</sup>.

A Estimulação Nervosa Elétrica Transcutânea (TENS) é uma terapia física baseada na electroestimulação sensitiva difundida que utiliza dispositivos portáteis que vão transmitir a corrente elétrica através de eléctrodos colocados no local onde o doente apresenta dor<sup>198,199,200</sup>.

Esta técnica alivia a dor, porque promove a libertação de endorfinas no organismo que contribuem para a analgesia fisiológica<sup>43</sup>.

As indicações terapêuticas da TENS incluem neuropatias periféricas, nevralgias pós-herpéticas, dores agudas e dores crónicas (reumáticas, pós-operatórias, pós-traumáticas e oncológicas)<sup>198</sup>.

### **7.3. Terapias Psicofísicas/Psicomotoras**

As terapias psicofísicas consistem em interações entre o cérebro, mente, corpo e o comportamento do doente<sup>199</sup>.

Têm como objetivo reduzir o impacto de vários problemas que estão associados à dor oncológica, como a ansiedade, a depressão, o medo e a angústia ao mesmo tempo que proporcionam ao doente uma sensação de bem-estar tanto emocional como físico. Diversos estudos demonstraram a eficácia deste tipo de terapias no que diz respeito à ansiedade e à depressão, embora se verifique uma eficácia reduzida no alívio da dor<sup>192</sup>.

A Massagem Terapêutica consiste na aplicação de força física nos músculos, tendões e tecidos conjuntivos que tem como propósito ajudar o doente a superar tanto problemas físicos como problemas psicológicos e emocionais<sup>192,201</sup>.

A aplicação da Massagem Terapêutica tem vários benefícios tais como a eliminação de toxinas, o aumento da flexibilidade e a redução da tensão, promovendo o relaxamento muscular, o alívio de stress e o alívio da dor oncológica<sup>43,201</sup>.

A Hipnose caracteriza-se por *“um estado de consciência que envolve atenção focada e consciência periférica reduzida, caracterizado por uma maior capacidade de resposta à sugestão”*<sup>202</sup>.

O terapeuta especializado induz ou ensina o doente a autoinduzir um estado mental que se encontra entre o sono e a vigília. Quando se encontram no estado de Hipnose, os doentes conseguem bloquear distrações e focar-se de um modo intenso num determinado assunto, sensação, memória ou emoção<sup>43,201</sup>.

Uma meta-análise de 37 estudos sobre intervenções psicossociais revelou que a Hipnose possui um efeito benéfico tanto a nível da intensidade da dor, reduzindo-a, como na interferência da dor a nível psicológico e emocional. Este estudo concluiu ainda que as terapias psicomotoras devem ser instituídas no tratamento de doentes oncológicos que sofram de dor<sup>203</sup>.

Acupuntura consiste na aplicação de agulhas superficiais no corpo que são manipuladas através de movimentos manuais do terapeuta, estimulando e promovendo o restabelecimento da fisiologia através de efeitos locais, segmentares e supra-segmentares<sup>43,192,204</sup>.

Cientificamente, os efeitos benéficos desta terapia são explicados pela estimulação e libertação de substâncias endógenas, como as endorfinas, neurotransmissores e hormonas que modelam o SNC promovendo, assim, o alívio da dor<sup>204</sup>.

#### **7.4. Terapia à base de Produtos Naturais**

Atualmente, existem muitos doentes que, devido a todos os efeitos adversos associados à terapêutica farmacológica da dor, usam a fitoterapia como alternativa. Esta demonstra ser farmacologicamente ativa e a sua utilização permite reduzir os efeitos adversos associados a analgésicos de síntese química<sup>205</sup>.

São exemplos de plantas usadas no tratamento da dor:

- *Arnica Montana* – esta planta pertence à família Asteraceae e tem sido usada na medicina tradicional e homeopática há vários séculos. Muitas espécies de Arnica são utilizadas para tratamento, no entanto, a *Arnica Montana* é a mais utilizada em produtos produzidos para venda ao público. Tem atividade anti-inflamatória, analgésica e antineoplásica e é usada no tratamento de dores articulares e musculares, inflamações e artrites<sup>206-208</sup>.

O tratamento está disponível em diversas formas farmacêuticas, porém, devido às suas propriedades toxicológicas, a sua aplicação é majoritariamente tópica sob a forma de creme, pomada e gel<sup>209</sup>.

- *Cannabis sativa* L. - pertence à família Cannabaceae e tem sido amplamente usada tanto para fins medicinais como droga de abuso<sup>210</sup>.

Os seus componentes são  $\delta$ -9-tetrahydrocannabinol (THC), um componente psicoativo que apresenta efeito anti-inflamatório, estimulante e antiemético e o canabidiol (CBD), um componente não psicoativo que é anti-inflamatório, anticonvulsivante, antipsicótico, antioxidante, neuroprotetor e imunomodulador<sup>211</sup>.

Os canabinoides atenuam e inibem a percepção da dor ao ligar-se aos recetores canabinoides CB1 e CB2 que se encontram distribuídos por várias células do organismo (Quadro 7.1)<sup>212,213</sup>.

**Quadro 7.1- Recetores Canabinoides e respetiva localização no corpo humano. (212) (213)**

| Recetores Canabinoides | Localização no organismo   |
|------------------------|--|
| CB1                    | Cerebelo, Hipocampo, Terminações nervosas cutâneas, Glândulas Endócrinas, Leucócitos, Baço, Aparelho Reprodutor, Urinário e Gastrointestinal |
| CB2                    | A nível periférico dos linfócitos B, monócitos, neutrófilos e linfócitos T   |

Os canabinoides, localizados no SNC, atuam como agonistas parciais dos recetores CB1 e CB2, simulando os efeitos dos endocanabinoides que consistem

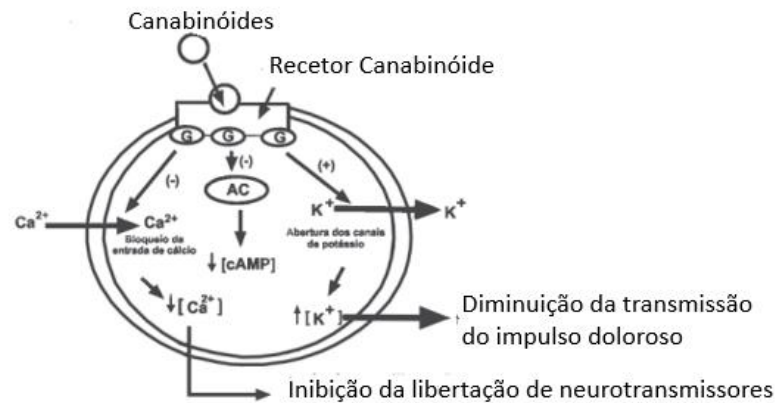
na estimulação dos recetores canabinoides acoplados à proteína G que inibem, por sua vez, as vias de transmissão nociceptiva (Figura 7.1) <sup>212,214,215</sup>.

- **Capsicum L.**- a Capsaicina (8-metil-N-vanilil-6-nonenamida) é uma substância natural derivada da planta *capsicum* da família Solanaceae<sup>216</sup>.

A capsaicina é um agonista seletivo do recetor TRPV1. Está envolvido na transmissão da dor sendo parte integrante das fibras A $\delta$  e C<sup>216</sup>.

Quando a capsaicina entra em contacto com este recetor, há abertura dos canais de cálcio e sódio, e o aumento destes iões origina um potencial de ação, causando hiperalgesia, alodínia e sensação de queimadura<sup>217</sup>.

A exposição contínua ou o uso de doses elevadas de capsaicina podem provocar a dessensibilização dos nociceptores e estes deixam de responder aos estímulos<sup>218</sup>.



**Figura 7.1 – Mecanismo de Ação dos Canabinoides.** Os canabinoides ao ligarem-se ao recetor canabinoide, vão inibir a Adenilciclase(AC) promovendo a abertura dos canais de  $K^+$  e a inibição dos canais de  $Ca^{2+}$ . Adaptado de 215.

## 8. Perspetivas Futuras

A terapêutica farmacológica convencional consiste na administração de analgésicos opioides e não opioides em associação com analgésicos adjuvantes. A dor considerada moderada a severa, por norma, exige a utilização de opioides. Apesar de promoverem alívio da dor no doente, estes analgésicos estão associados a diferentes efeitos adversos que podem tornar-se potencialmente graves em casos de uso inadequado<sup>87,88</sup>.

A Farmacogenómica tem como objetivo a identificação de variantes genéticas, associadas a um gene, que influenciam a farmacocinética e a farmacodinâmica de um fármaco e consequentemente a eficácia da terapêutica assim como o surgimento de efeitos adversos<sup>218</sup>.

Posto isto, considerando a variabilidade existente na resposta à terapêutica com opioides, a utilização da Farmacogenómica torna-se vantajosa. A possibilidade da identificação de variantes genéticas que possam influenciar a resposta a um fármaco torna possível realizar um tratamento personalizado, centrado no doente e consequentemente com maior benefício clínico e menor risco de efeitos adversos<sup>220,221</sup>.

A terapêutica farmacológica convencional baseia-se na prescrição de medicamentos, tendo em conta as características do fármaco (farmacocinética, farmacodinâmica e evidência clínica) e as características do doente (sexo, idade, peso e diagnóstico). Relativamente à Farmacogenómica, é uma abordagem mais recente que tem em consideração fatores genéticos, tornando-se assim mais personalizada. Através do estudo de variabilidade genética individual, é possível identificar o efeito dessa variabilidade no efeito do fármaco<sup>220,222</sup>.

Apesar da prescrição de opioides ser orientada pela resposta clínica e por outros fatores como a localização da dor, o relato do doente e a sua história clínica, se forem considerados os fatores farmacogenómicos (genótipo do doente e fenótipo associado), é possível fazer uma “previsão” da resposta do doente ao opioide, proporcionando uma analgesia ideal e uma diminuição da presença de potenciais efeitos adversos<sup>223,224,225</sup>.

Os genes que mais demonstraram influência na terapêutica com opioides, são o CYP2D6, COMT e OPRM1<sup>219</sup>.

O CYP2D6 é um gene polimórfico que codifica a enzima CYP2D6 que está relacionada com a metabolização de cerca de 25% de fármacos, onde os opioides estão incluídos. As

variantes genéticas deste gene podem originar metabolizadores ultrarrápidos, rápidos, normais, intermédios e lentos<sup>226,227</sup>.

Substâncias ativas como, por exemplo, a codeína é um pró-fármaco que necessita de metabolização hepática, via CYP2D6, para causar efeito analgésico<sup>228</sup>.

Deste modo, um doente com um fenótipo metabolizador lento, provavelmente não sentirá alívio, porque irá ocorrer a formação de metabolito ativo deficiente, não provocando, por isso, a analgesia desejada. Pelo contrário, se o doente for um metabolizador ultrarrápido, há um aumento da ocorrência de efeitos adversos, uma vez que existe uma concentração de metabolitos ativos superior à desejada<sup>226,228</sup>.

Este gene tem sido largamente estudado e segundo as recomendações da *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*, devem existir adaptações às doses terapêuticas administradas a doentes que sejam portadores do fenótipo de metabolizador ultrarrápido, rápido ou lento<sup>229</sup>.

O gene COMT codifica a enzima catecol-O-metiltransferase, responsável pela metabolização de neurotransmissores, regulando a sua concentração nas vias de perceção da dor<sup>230</sup>.

Existem vários polimorfismos no gene que codifica esta enzima. A variante alvo de estudo tem sido a rs4680 (Val158Met), em que o aminoácido valina (Val) é substituído pelo aminoácido metionina (Met) na posição 15824. Este polimorfismo vai originar uma COMT com atividade inferior à normal, fazendo com que exista uma maior sensibilidade à dor e uma resposta analgésica mais eficaz aos opioides, o que implica que os doentes portadores desta variante, não necessitem de doses tão elevadas de opioides<sup>223,229</sup>.

Pelo contrário, doentes que não apresentem este polimorfismo, vão necessitar de uma dose mais elevada do opioide para obter efeito analgésico<sup>230</sup>.

O gene OPRM1 codifica o recetor  $\mu$  que é o alvo terapêutico dos opioides. O polimorfismo mais estudado deste gene é o 118 A>G (rs1799971)<sup>23</sup>, resultante da transição de um nucleótido adenina (A) para um nucleótido guanina (G), na posição 118 do gene<sup>228,229,231</sup>.

Estudos referem que a presença de, pelo menos, uma cópia do alelo G está relacionada com uma resposta diminuída aos opioides e uma maior probabilidade de desenvolver dependência, comparativamente com os indivíduos portadores do alelo A no

polimorfismo<sup>228,232</sup>. Foi possível observar através de outro estudo, que doentes portadores do polimorfismo tiveram maior risco de obstipação no primeiro mês de tratamento com tramadol do que doentes que não eram portadores<sup>233</sup>.

Posto isto, a Farmacogenómica pretende ser uma abordagem promissora, cuja finalidade é tornar-se um auxiliar clínico na terapêutica com opioides, de modo a maximizar o efeito analgésico através da personalização do tratamento, considerando as características genéticas do doente, e a prevenir o surgimento de efeitos adversos<sup>234</sup>.

No entanto, existem vários fatores que tornam difícil a implementação da Farmacogenómica como estratégia auxiliar da prescrição de opioides. A complexidade e a relação custo-benefício da genotipagem do CYP2D6, a falta de ensaios clínicos demonstrativos do benefício da prescrição através da Farmacogenómica, a não existência de uma terapia analgésica alternativa eficaz para indivíduos com genótipos de risco e a existência reduzida de estudos para além da codeína e tramadol, são exemplo disso<sup>223,234</sup>.

No futuro, de modo a ser possível implementar a Farmacogenómica, torna-se imperativo a criação de equipas multidisciplinares constituídas por médicos, enfermeiros, farmacêuticos e geneticistas, de modo a possibilitar a integração dos resultados dos testes farmacogenómicos na história clínica do doente<sup>224</sup>.

A elaboração de estudos de genes com variabilidade genética e por conseguinte a pesquisa e identificação de terapias alternativas para doentes portadores de polimorfismos constituem perspetivas futuras que visam melhorar a terapêutica com opioides através da Farmacogenómica<sup>223</sup>.

Posto isto, a Farmacogenómica torna-se uma área promissora na prática clínica, que futuramente poderá mitigar as limitações da terapêutica de opioides<sup>219</sup>.

## **9. Conclusão**

Apesar de, atualmente, já existirem diversas terapêuticas, a dor oncológica continua a ser uma das consequências mais temíveis do cancro. Para além do sofrimento físico associado à dor, muitos doentes acabam por relacionar o não controlo ou agravamento da sua dor com a progressão da doença e a proximidade do fim de vida, o que acaba por contribuir para o sofrimento psicológico e conseqüente interferência na qualidade de vida do doente.

O controlo da dor está dependente de vários fatores, desde a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que estão na sua origem, a avaliação da sua intensidade através de instrumentos de avaliação e conseqüentemente a escolha da estratégia terapêutica.

Ainda que a abordagem do doente e a respetiva terapêutica estejam mais desenvolvidas, há ainda um longo caminho a percorrer no tratamento da dor oncológica, uma vez que continuam a existir inúmeras barreiras para o seu tratamento. A complexidade e a subjetividade da dor dificultam a sua avaliação assim como a não adesão dos doentes à terapêutica, devido ao receio dos efeitos adversos que lhe estão associados.

Por conseguinte, é necessário que haja um aumento da educação ao doente, à família e aos cuidadores para que compreendam e conheçam as possíveis falhas do tratamento e do provável surgimento de efeitos adversos, de modo a alertarem o profissional de saúde, quando existe agravamento ou o não controlo da dor.

Nos últimos anos, observou-se um aumento do combate à subjetividade da dor através da utilização de instrumentos de avaliação da respetiva intensidade. Atualmente, existem instrumentos de avaliação para crianças, adultos e idosos possibilitando, assim, a escolha correta que mais se adequa a cada doente e às suas características, constituindo esta decisão o maior desafio da sua utilização.

Posto isto, um melhor conhecimento da fisiopatologia associada à dor e uma correta aplicação das escalas de avaliação torna possível que a escolha da terapêutica seja a mais eficaz tendo sempre em conta a relação benefício-risco do analgésico.

No que diz respeito ao tratamento da dor oncológica, este tem por base a Escada Analgésica da OMS, que surgiu em 1986, e que tem sofrido alterações com o objetivo de

melhorar a sua eficácia. Esta escada baseia-se na toma de analgésicos opioides e não opioides, em associação com analgésicos adjuvantes.

Apesar de causar alívio em uma grande parte dos doentes, estes analgésicos, mais especificamente os opioides, estão associados a uma vasta gama de efeitos adversos. Depressão respiratória, sedação e dependência são uns dos efeitos adversos mais temidos e que constituem uma das maiores barreiras para o controlo da dor tanto a nível do doente como a nível da equipa médica.

Por este motivo, existem muitos doentes que recorrem a terapêuticas não farmacológicas de modo a conseguirem obter algum alívio sem a presença de tantos efeitos adversos. Muitos doentes acabam por utilizar estas terapêuticas em associação com as farmacológicas para tentarem reduzir as doses e a frequência de administração e, conseqüentemente, a ocorrência de efeitos adversos.

Atualmente, existem estudos na área da Farmacogenómica que possibilitam a identificação de variantes genéticas que condicionam a resposta aos fármacos e a sua eficácia. Existem vários genes que estão envolvidos na farmacodinâmica e na farmacocinética dos opioides e, conseqüentemente, no seu efeito analgésico e efeitos adversos, porém, ainda são pouco estudados. Deste modo, a genotipagem destes genes em doentes com dor oncológica, possibilitaria a identificação de variabilidades genéticas que condicionam a resposta a opioides.

No futuro, a possibilidade do aumento de estudos na área da Farmacogenómica torna-se promissor no sentido de reduzir as limitações associadas ao tratamento com opioides e de proporcionar um alívio e controlo adequado da dor, sendo, no entanto, necessário ultrapassar algumas barreiras para a sua implementação.

## 10. Referências:

1. H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray, global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA Cancer J. Clin.* 71 [Internet]. 2021. 209–249. [acedido a 6 jun 2023] Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>
2. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer.* [Internet]. 2021 Aug 15;127(16):3029-3030 [acedido a 6 jun 2023] Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.33587>
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0. IARC. World Health Organization. 2012 [acedido a 6 jun 2023] Disponível em: <https://gco.iarc.fr/en>
4. World Health Organization. Global Cancer Observatory. [Internet]. 2020.
5. ECD (2023), Perfil sobre cancro por país: Portugal 2023, OECD Publishing, Paris. [Internet]. [acedido a 6 jun 2023] Disponível em: <https://doi.org/10.1787/40186a6b-pt>
6. Lang-Rollin I, Berberich G. Psycho-oncology. *Dialogues Clin Neurosci.* [Internet]. 2018 Mar;20(1):13-22).
7. Porta-Sales J, Nabal-Vicuna M, Vallano A, Espinosa J, Planas Domingo J, Verger-Fransoy E. Have We Improved Pain Control in Cancer Patients? A Multicenter Study of Ambulatory and Hospitalized Cancer Patients. *Jornal of palliative medicine.* [Internet]. 2015;18 (11) 923–32.
8. Alcock MM. Defining pain: past, present, and future. *Pain.* [Internet]. 2017 Apr;158(4):761-762. [acedido a 8 jun 2023] Disponível em: [https://journals.lww.com/pain/citation/2017/04000/defining\\_pain\\_\\_past,\\_present,\\_and\\_future.24.aspx](https://journals.lww.com/pain/citation/2017/04000/defining_pain__past,_present,_and_future.24.aspx)
9. Marcus NJ. Pain in cancer patients unrelated to the cancer or treatment. *Cancer Invest.* [Internet] 2005;23(1):84-93. [acedido a 8 jun 2023] Disponível em: ResearchGate
10. Brescia FJ. Palliative care in pancreatic cancer. *Cancer Control.* [Internet] 2004 Jan-Feb;11(1):39-45. [acedido a 8 jun 2023] Disponível em: <https://journals.sagepub.com/>
11. Burton AW, Fanciullo GJ, Beasley RD, Fisch MJ. Chronic pain in the cancer survivor: a new frontier. *Pain Med.* [Internet] 2007; 8:189-198. [acedido a 8 jun 2023] Disponível em: <https://academic.oup.com/painmedicine/article/8/2/189/1848541?login=false>
12. Direção Geral da Saúde. Tratamento farmacológico da dor neuropática no adulto e idoso. [Internet]. 2017. [acedido a 8 jun 2023] Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/tratamento-farmacologico-da-dor-neuropatica-no-adulto-e-idoso.pdf>
13. Edwards HL, Mulvey MR, Bennett MI. Cancer-Related Neuropathic Pain. *Cancers (Basel).* [Internet] 2019 Mar 16;11(3):373. [acedido a 8 jun 2023] Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/3/373>

14. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. on behalf of the Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (mascc/isoo). mascc/isoo clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. [Internet] 2020 Oct 1;126(19):4423-4431. [acedido a 8 jun 2023] *Disponível em:* <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.33100>
15. Carr D, Goudas L, Lawrence D, et al. Management of Cancer Symptoms: Pain, Depression, and Fatigue [Internet] 2002 Jul. 2002. [acedido a 8 jun 2023] *Disponível em:* Management of Cancer Symptoms: Pain, Depression, and Fatigue: Summary - AHRQ Evidence Report Summaries - NCBI Bookshelf (nih.gov)
16. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol*. [Internet] 2007 Sep;18(9):1437-49 [acedido a 8 jun 2023]. *Disponível em:* [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923-7534\(19\)42174-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923-7534(19)42174-1)
17. World Health Organization. (1996). Cancer pain relief: with a guide to opioid availability, 2nd ed. World Health Organization. [Internet]. [acedido a 8 jun 2023]. *Disponível em:* Cancer pain relief : with a guide to opioid availability (who.int)
18. Twycross R. Cuidados Paliativos. Climepsi editores.2003
19. Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, et al. Management of chronic pain in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. [Internet] 2016; [acedido a 8 jun 2023]. *Disponível em:* 34:3325-3345. [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.68.5206?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.68.5206?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
20. Fernandes JP, Barradas A, Custódio MP, Gago T, Quintela A, Rodrigues R, et al. Manual de terapêutica médica - hematologia e oncologia. Lisboa: Lidel; 2009.
21. Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc*. [Internet] 2010 May;85(5):451-8.
22. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med*. [Internet] 2011 Jul;25(5):525-52. [acedido a 8 jun 2023]. *Disponível em:* [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269216311406313?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269216311406313?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
23. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, Glaser SE, Vallejo R. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. [Internet] 2008 Mar;11(2 Suppl): S105-20. [acedido a 8 jun 2023]. *Disponível em:* <https://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=1533-3159&vol=11&page=S105>
24. A New Proposed Definition of Pain [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). [Internet] 2019 [acedido a 8 jun 2023]. *Disponível em:* <https://www.iasp-pain.org/publications/pain-research-forum/prf-news/123782-new-proposed-definition-pain/>
25. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *PAIN*. [Internet].2020 Sep 1;161(9):1976-1982. [acedido a 8 jun 2023]

- Disponível em:* [https://journals.lww.com/pain/abstract/2020/09000/the\\_revised\\_international\\_association\\_for\\_the.6.aspx](https://journals.lww.com/pain/abstract/2020/09000/the_revised_international_association_for_the.6.aspx)
26. Golianu B, Krane EJ, Galloway KS, Yaster M. Pediatric acute pain management. *Pediatr Clin North Am.* [Internet]. 2000 Jun;47(3):559-87. [acedido a 8 jun 2023] *Disponível em:* <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031395505702261>
  27. Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *Am Fam Physician.* [Internet]. 2001 May 15;63(10):1979-84. [acedido a 9 jun 2023] *Disponível em:* <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2001/0515/p1979.html>
  28. Lopes, JM. Fisiopatologia da dor. Permyer Portugal. [Internet]. [acedido a 9 jun 2023] *Disponível em:* [https://aped-dor.org/images/biblioteca\\_dor/pdf/Fisiopatologia\\_da\\_Dor.pdf](https://aped-dor.org/images/biblioteca_dor/pdf/Fisiopatologia_da_Dor.pdf)
  29. Patel NB. Physiology of pain. Em *Guide to pain management in low-resource settings.* Kopf A, Patel NB eds. International Association for the Study of Pain. Seattle 2010:13-17.
  30. Alan Fein, Ph.D. Nociceptors and the Perception of Pain. [Internet].2014[acedido a 9 jun 2023] *Disponível em:* <https://health.uconn.edu/cell-biology/wp-content/uploads/sites/115/2023/05/Revised-Book-2014.pdf>
  31. Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth.* [Internet].2010 Dec;105 Suppl 1: i69-85. [acedido a 9 jun 2023] *Disponível em:* [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)33396-2/fulltext](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)33396-2/fulltext)
  32. Babos MB, Grady B, Wisnoff W, McGhee C. Pathophysiology of pain. *Dis Mon.* [Internet]. 2013 Oct;59(10):330-58. [acedido a 9 jun 2023] *Disponível em:* <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0011502913001004>
  33. Vale FM. Dor. Novos aspectos fisiopatológicos e consequentes estratégias farmacológicas. *RFML.* [Internet]. 2003;3(5):291-304.
  34. Inturrisi CE, Lipman AG. “Opioid Analgesics.” In *Bonica’s Management of Pain.* 4ª edição, de Ballantyne
  35. Traub RJ. Spinal modulation of the induction of central sensitization. *Brain Res.* [Internet].1997 Dec 5;778(1):34-42. [acedido a 9 jun 2023] *Disponível em:* <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006899397009463?via%3Dihub>
  36. Baranauskas G, Nistri A. Sensitization of pain pathways in the spinal cord: cellular mechanisms. *Prog Neurobiol.* [Internet]. 1998 feb;54(3):349-65.
  37. McMahon SB, Bevan S. Inflammatory mediators and modulators of pain. In McMahon S, Koltzenburg M, editors, *Wall and Melzack's Textbook of Pain* E-dition. Churchill Livingstone (Elsevier Health Sciences). [Internet]. 2005. p. 49 – 72 [acedido a 9 jun 2023]. *Disponível em:* <https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/publications/inflammatory-mediators-and-modulators-of-pain-2>
  38. Hudspith MJ. Anatomy, physiology and pharmacology of pain. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* [Internet]. 2016 Sep;17(9):425–30. [acedido a 9 jun 2023] *Disponível em:*

[https://anaesthetics.ukzn.ac.za/Libraries/Pain1\\_2016/00\\_Anatomy\\_Physiology\\_of\\_Pain\\_AICM\\_2013.pdf](https://anaesthetics.ukzn.ac.za/Libraries/Pain1_2016/00_Anatomy_Physiology_of_Pain_AICM_2013.pdf)

39. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. Nat Rev Dis Primers. [Internet]. 2017 Feb 16; 3:17002.

40. Matzner O, Devor M. Hyperexcitability at sites of nerve injury depends on voltage sensitive. Na<sup>+</sup> channels. J Neurophysiol. [Internet]. 1994 Jul;72(1):349-59. [acedido a 13 jun 2023] Disponível em: [https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/jn.1994.72.1.349?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org](https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/jn.1994.72.1.349?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org)

41. Amir R, Devor M. Axonal cross-excitation in nerve-end neuromas: comparison of A- and C-fibers. J Neurophysiol. [Internet]. 1992 Oct;68(4):1160-6. [acedido a 13 jun 2023] Disponível em: [https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/jn.1992.68.4.1160?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org](https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/jn.1992.68.4.1160?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org)

42. Ferraz Gonçalves. A fisiologia da dor. Medicina Paliativa[Internet].2021. [acedido a 14 jun 2023] Disponível em: <https://medicinapaliativa.pt/>

43. Raposo C., Santos J., Ribeiro A., Correia I., Freitas M., Santos C., et al. Entender a dor oncológica. Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa. 2015. [acedido a 15 jun 2023] Disponível em: <https://www.aeop.pt/>

44. Associação Portuguesa para o Estudo da Dor. Sobre a Dor. Definições. [Internet]. Porto. Associação portuguesa para o Estudo da Dor. [acedido a 15 jun 2023] Disponível em: <https://www.aped-dor.org/index.php/sobre-a-dor/definicoes>

45. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. [Internet] 2018 Oct 1;29(Suppl 4): iv166-iv191. [acedido a 15 jun 2023] Disponível em: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31698-9/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31698-9/fulltext)

46. Chiu HY, Hsieh YJ, Tsai PS. Systematic review and meta-analysis of acupuncture to reduce cancer-related pain. Eur J Cancer Care (Engl). [Internet] 2017 Mar;26(2). [acedido a 15 jun 2023] Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ecc.12457>

47. Barazzuol L, Coppes RP, van Luijk P. Prevention and treatment of radiotherapy-induced side effects. Mol Oncol. [Internet] 2020 Jul;14(7):1538-1554. [acedido a 15 jun 2023] Disponível em: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1878-0261.12750>

48. IPO-Porto. Quimioterapia. Guia de Orientação.Porto.IPO-Porto.[Internet] 2015. [acedido a 15 jun 2023] Disponível em: <DSN20150006-IPO-Guia-Quimioterapia-E.01.pdf> (ipoporto.pt)

49. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wordliczek J. Bone Pain in Cancer Patients: Mechanisms and Current Treatment. Int J Mol Sci. [Internet] 2019 Nov 30;20(23):6047. [acedido a 15 jun 2023] Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/23/6047>

50. Lema MJ, Foley KM, Hausheer FH. Types and epidemiology of cancer-related neuropathic pain: the intersection of cancer pain and neuropathic pain. Oncologist.

[Internet] 2010;15 Suppl 2:3-8. [acedido a 15 jun 2023] Disponível em: <https://academic.oup.com/oncolo/article/15/S2/3/6398929?login=false>

51. Gonçalves F. Síndromes de Dor Neoplásica. Medicina Paliativa. [Internet] 2021[acedido a 20 jun 2023]. Disponível em: <https://medicinapaliativa.pt/>

52. Kerckhove N, Collin A, Condé S, Chaletex C, Pezet D, Balayssac D. Long-Term Effects, Pathophysiological Mechanisms, and Risk Factors of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathies: A Comprehensive Literature Review. Front Pharmacol. [Internet] 2017 Feb 24; 8:86. [acedido a 20 jun 2023] Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2017.00086/full>

53. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Int J Mol Sci. [Internet] 2019 Mar 22;20(6):1451. [acedido a 20 jun 2023] Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/6/1451>

54. Moons P, Van Deyk K, Budts W, De Geest S. Caliber of quality-of-life assessments in congenital heart disease: a plea for more conceptual and methodological rigor. Arch Pediatr Adolesc Med. [Internet] 2004 Nov;158(11):1062-9[acedido a 20 jun 2023] Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/485858>

55. Ward SE, Goldberg N, Miller-McCauley V, Mueller C, Nolan A, Pawlik-Plank D, et al. Patient-related barriers to management of cancer pain. Pain. [Internet] 1993 Mar;52(3):319-324. [acedido a 20 jun 2023] Disponível em: [https://journals.lww.com/pain/abstract/1993/03000/patient\\_related\\_barriers\\_to\\_management\\_of\\_cancer.6.aspx](https://journals.lww.com/pain/abstract/1993/03000/patient_related_barriers_to_management_of_cancer.6.aspx)

56. Te Boveldt N, Vernooij-Dassen M, Burger N, Ijsseldijk M, Vissers K, Engels Y. Pain and its interference with daily activities in medical oncology outpatients. Pain Physician. [Internet] 2013 Jul-Aug;16(4):379-89. [acedido a 21 jun 2023] Disponível em: <https://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=&vol=16&page=379>

57. van den Beuken-van Everdingen M. Chronic pain in cancer survivors: a growing issue. J Pain Palliat Care Pharmacother. [Internet] 2012 Dec;26(4):385-7.

58. Bortolon C, Krikorian A, Carayol M, Brouillet D, Romieu G, Ninot G. Cancer-related fatigue in breast cancer patients after surgery: a multicomponent model using partial least squares-path modeling. Psychooncology. [Internet] 2014 Apr;23(4):444-51.

59. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. Lancet Oncol. [Internet] 2011 Feb;12(2):160-74. [acedido a 21 jun 2023] Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(11\)70002-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(11)70002-X/abstract)

60. Trancas B, Cardoso G, Luengo A, et al: Depressão em doentes oncológicas: Considerações Diagnósticas e Terapêuticas. Acta MedPort. [Internet] 2010 23:1101-1112. [acedido a 23 jun 2023] Disponível em: <https://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/383/1/Acta%20Med%20Port.%202010%20Nov-Dec23%286%29%201101-12.pdf>

61. Batalha LMC. Avaliação da dor. (Manual de estudo –versão 1) Coimbra: ESEnfC; 2016

62. Direção-Geral da Saúde. Circular Normativa nº 11/DSCS/DPCD de 18/06/2008. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; [Internet]. 2008. [acedido a 23 jun 2023] Disponível em: [https://www.aped-dor.org/images/documentos/controlo\\_da\\_dor/Programa\\_Controlo\\_da\\_Dor.pdf](https://www.aped-dor.org/images/documentos/controlo_da_dor/Programa_Controlo_da_Dor.pdf)
63. Direção-Geral da Saúde. Plano Estratégico Nacional de Prevenção e Controlo da Dor (PENPCDor) Lisboa: Direção-Geral da Saúde; [Internet]. 2013 [acedido a 23 jun 2023] Disponível em: [https://www.aped-dor.org/images/documentos/controlo\\_da\\_dor/PENPCDor.pdf](https://www.aped-dor.org/images/documentos/controlo_da_dor/PENPCDor.pdf)
64. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Dor. [Internet]. 2017. [acedido a 23 jun 2023] Disponível em: [DGS-Programa\\_Nacional\\_para\\_a\\_Prevencao\\_e\\_Controlo\\_da\\_Dor\\_-\\_2017.pdf](https://www.aped-dor.org/images/documentos/controlo_da_dor/Programa_Nacional_para_a_Prevencao_e_Controlo_da_Dor_-_2017.pdf) (aped-dor.org)
65. Martins MC. Dor e a sua Avaliação – Conhecimentos e práticas adotadas pelos alunos do 4º ano da Licenciatura em Enfermagem da UFP. [Dissertação]. Porto. Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa. 2010
66. Ordem dos Enfermeiros. Princípios da avaliação e controlo da Dor. In Ordem dos Enfermeiros: Guia Orientador de Boa Prática. Cadernos da Ordem dos Enfermeiros. I Série nº 1. Porto: Ordem dos Enfermeiros; [Internet]. 2008. p.13-21. [acedido a 23 jun 2023] Disponível em: <https://www.ordemenfermeiros.pt/arquivo/publicacoes/Documents/cadernosoe-dor.pdf>
67. Raimundo A. A dor no doente oncológico. [Dissertação]. Faro. Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade do Algarve. 2014
68. Direção-Geral da Saúde. Circular Normativa nº 09/DGCG de 14/06/2003. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; [Internet]. 2003. [acedido a 23 jun 2023] Disponível em: [https://www.aped-dor.org/documentos/DGS-dor\\_como\\_5\\_sinal\\_vital\\_-\\_2003.pdf](https://www.aped-dor.org/documentos/DGS-dor_como_5_sinal_vital_-_2003.pdf)
69. Melzack, R.; Katz, J. The McGill Pain Questionnaire: Appraisal and current status. In Handbook of Pain Assessment; Turk, D.C., Melzack, R., Eds.; Guilford Press: New York, NY, USA, 1990; pp. 152–168.
70. Main CJ. Pain assessment in context: a state of the science review of the McGill pain questionnaire 40 years on. Pain. [Internet]. 2016 Jul;157(7):1387-1399
71. Menezes Costa L da C, Maher CG, McAuley JH, Costa LOP. Systematic review of cross-cultural adaptations of McGill Pain Questionnaire reveals a paucity of clinimetric testing. J Clin Epidemiol [Internet]. 2009; 62:934–43. [acedido a 23 jun 2023] Disponível em: <https://www.jclinepi.com/>
72. Ngamkham S, Vincent C, Finnegan L, Holden JE, Wang ZJ, Wilkie DJ. The McGill Pain Questionnaire as a Multidimensional Measure in People with Cancer: An Integrative Review. Pain Manag Nurs [Internet]. 2012;13(1):27–51.
73. Kang Y, Demiris G. Self-report pain assessment tools for cognitively intact older adults: Integrative review. Int J Older People Nurs. [Internet]. 2018 Jun;13(2): e12170.
74. Atkinson TM, Mendoza TR, Sit L, Passik S, Scher HI, Cleeland C, Basch E. The Brief Pain Inventory and its "pain at its worst in the last 24 hours" item: clinical trial endpoint considerations. Pain Med. [Internet]. 2010 Mar;11(3):337-46. [acedido a 25 jun 2023] Disponível em: <https://academic.oup.com/painmedicine/article/11/3/337/1885491?login=false>

75. Poquet N, Lin C. The Brief Pain Inventory (BPI). J Physiother. [Internet].2016 Jan;62(1):52. [acedido a 25 jun 2023] Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1836955315000752?via%3Dihub>
76. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. Ann Acad Med Singapore. [Internet].1994;23(2):129-138
77. Direção-Geral de Saúde. Orientação no 014/2010 da DGS: Orientações técnicas sobre a avaliação da dor nas crianças. Lisboa: Direção-Geral de Saúde; [Internet]. 2010. [acedido a 25 jun 2023] Disponível em: [https://www.spp.pt/UserFiles/file/EVIDENCIAS%20EM%20PEDIATRIA/ORIENTACA O%20DGS\\_014.2010%20DE%20DEZ.2010.pdf](https://www.spp.pt/UserFiles/file/EVIDENCIAS%20EM%20PEDIATRIA/ORIENTACA O%20DGS_014.2010%20DE%20DEZ.2010.pdf)
78. McGrath PA. Pain in the pediatric patient: practical aspects of assessment. Pediatr Ann. [Internet].1995 Mar;24(3):126-33, 137-8.
79. Batalha L, Santos LA, Guimarães H. Avaliação da dor no período neonatal. Acta Pediatr Port. [Internet]. 2005; 36(4):201-7 [acedido a 27 jun 2023] Disponível em: [https://www.spp.pt/Userfiles/File/App/Artigos/42/20130124172423\\_temas\\_de\\_atualizacao\\_201.pdf](https://www.spp.pt/Userfiles/File/App/Artigos/42/20130124172423_temas_de_atualizacao_201.pdf)
80. Batalha L, Reis GMR, Costa LPS, Carvalho MDR, Miguens APM (2009). Adaptação cultural e validação da reprodutibilidade da versão portuguesa da escala de dor Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (FLACC) em crianças. Revista de Enfermagem Referência. [Internet]. 2009:10:7-14.
81. Batalha L, Mendes V. Adaptação cultural e validação da versão portuguesa da Escala Face, Legs, Activity, Cry, Consolability - Revised (FLACC-R). Revista de Enfermagem Referência. 2013 Dez; 3(11):7–17.
82. Filipa A, Pinto B. AVALIAÇÃO DA DOR NA PESSOA IDOSA COM DEMÊNCIA. Associação Científica dos Enfermeiros. [Internet]. [acedido a 27 jun 2023] Disponível em: <https://www.acenfermeiros.pt/articles/document/769448a247923b10b58aa01c810bc24.pdf>
83. Abbey, J; Bellis, A; Parker,D; Giles, L. The Abbey Pain Scale: A 1-minute Numerical Indicator for People with End-Stage. International Journal of Palliative Nursing. [Internet].2004 Feb, 10(1); 6-13. [acedido a 27 jun 2023] Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/8692210\\_The\\_Abbey\\_Pain\\_Scale\\_A\\_1-minute\\_Numerical\\_Indicator\\_for\\_People\\_with\\_End-Stage](https://www.researchgate.net/publication/8692210_The_Abbey_Pain_Scale_A_1-minute_Numerical_Indicator_for_People_with_End-Stage)
84. Rodrigues, A; Moreira, I. Avaliação da Dor ao Doente Oncológico em Cuidados Paliativos Incapaz de Comunicar- Validação Cultural da Abbey Pain Scale. [Dissertação]. Coimbra. Escola Superior de Enfermagem da Universidade de Coimbra.2013.
85. Guarda H. Avaliação da dor na pessoa idosa não-comunicante verbalmente: Escala Doloplus 2. Revista DOR. 2007; 1(15): 41–47.
86. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. JAMA. [Internet].1995 Dec 20;274(23):1870-3. [acedido a 27 jun 2023]
87. World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancerpain in adults and adolescents. Geneva: World

- Health Organization; [Internet]. 2018 [acedido a 27 jun 2023] Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390>
88. Araujo AM, Gómez M, Pascual J, Castañeda M, Pezonaga L, Borque JL. Tratamiento del dolor en el paciente oncológico [Treatment of pain in the oncology patient]. An Sist Sanit Navar. [Internet].2004;27 Suppl 3:63-75. Spanish. [acedido a 27 jun 2023]
89. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. Pain. [Internet].1995 May;61(2):277-284. [acedido a 27 jun 2023]
90. Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. [Internet].2011 Sep;22 Suppl 6:vi69-77. [acedido a 27 jun 2023] Disponível em: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)38804-0/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)38804-0/fulltext)
91. Gonçalves F. Princípios Gerais do Tratamento da Dor Medicina Paliativa. [Internet] 2021 [acedido a 27 jun 2023] Disponível em: <https://medicinapaliativa.pt/>
92. Orhan ME, Bilgin F, Ergin A, Dere K, Güzeldemir ME. Pain treatment practice according to the WHO analgesic ladder in cancer patients: eight years experience of a single center. Agri. [Internet].2008 Oct;20(4):37-43
93. Vadalouca A, Moka E, Argyra E, Sikioti P, Sifaka I. Opioid rotation in patients with cancer: a review of the current literature. J Opioid Manag. [Internet]. 2008 Jul-Aug;4(4):213-50.
94. Eisenberg E, Marinangeli F, Birkhahm J, Paladín A, Varrassi G. Time To Modify The WHO Analgesic Ladder? Pain Clin Update. [Internet]. 2005; 13(5):1-4.
95. Anekar AA, Hendrix JM, Cascella M. WHO Analgesic Ladder. [Updated 2023 Apr 23]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [Internet].2023 Jan [acedido a 28 jun 2023] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435>
96. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. Can Fam Physician.[Internet]. 2010 Jun;56(6):514-7, e202-5. [acedido a 28 jun 2023] Disponível em: <https://www.cfp.ca/content/56/6/514.long>
97. Administração Central do Sistema de Saúde IP. Modelo de Acompanhamento das Unidades de Hospitalização Domiciliária no SNS [Internet]. Lisboa; 2020. [acedido a 28 jun 2023] Disponível em: <https://www.acss.min-saude.pt/wpcontent/uploads/2020/07/Modelo-Acompanhamento-Hospitalizacao-Domiciliaria-SNS.pdf>
98. Cunha V, Escarigo MC, Correia J, Nortadas R, Correia Azevedo P, Beirão P, et al. Hospitalização Domiciliária: Balanço de um Ano da Primeira Unidade Portuguesa. RPMI. [Internet]. 2017; 24(4): 290-5. [acedido a 28 jun 2023] Disponível em: <https://revista.spmi.pt/index.php/rpmi/article/view/760/491>
99. Delerue F. Hospitalização domiciliária: uma realidade em Portugal. Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. [Internet]. 2019 [acedido a 30 jun 2023]. Disponível em: <https://www.spmi.pt/hospitalizacao-domiciliaria-uma-realidade-em-portugal/>
100. Rang, H. P. et al. (2007). Farmacologia. 6ª edição. Rio de Janeiro. [Internet]. 2007. pp. 215- 236.

101. New DC, Wong YH. The ORL1 receptor: molecular pharmacology and signalling mechanisms. *Neurosignals*. [Internet]. 2002 Jul-Aug;11(4):197-212. [acedido a 30 jun 2023]. Disponível em: <https://karger.com/nsg/article/11/4/197/378825/The-ORL1-Receptor-Molecular-Pharmacology-and>
102. Williams JT, Ingram SL, Henderson G, Chavkin C, von Zastrow M, Schulz S, et al. Regulation of  $\mu$ -opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance. *Pharmacol Rev*. [Internet]. 2013 Jan 15;65(1):223-54.
103. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. (RCM). Ácido Acetilsalicílico. [Internet]. 2020 [acedido a 30 jun 2023] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>.
104. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci*. [Internet]. 2008 Sep 20;11(2):81s-110s
105. Burke A, Smyth E, Garret A. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents; pharmacotherapy of gout. In Brunton, L; Parker, K.; Blumenthal, D.; Buxton, L. Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. Unites States of Amercina: McGraw-Hill Companies, 2008 p. 428-455.
106. Em 2022, quase 9000 doentes receberam cuidados hospitalares em casa [Internet]. Portugal.gov.pt. 2023 [acedido a 1 jul 2023]. Disponível em: <https://www.portugal.gov.pt/pt/gc23/comunicacao/noticia?i=em2022-quase-9000-doentes-receberam-cuidados-hospitalares-em-casa>
107. HFF e Fundação do Gil dão o primeiro passo para a implementação de projeto Hospitalização Domiciliária Pediátrica [Internet]. [acedido a 1 jul 2023]. Disponível em: <https://hff.min-saude.pt/hff-e-fundacao-do-gil-dao-o-primeiro-passo-para-a-implementacao-de-projeto-hospitalizacao-domiciliaria-pediatria/>
108. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. (RCM). Paracetamol [Internet]. 2022 [acedido a 1 jul 2023] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>.
109. Centro de Informação do Medicamento. Revisão sobre a utilização de Anti-inflamatórios Não Esteróides. Lisboa. Ordem dos Farmacêuticos. [Internet]. 2023. [acedido a 1 jul 2023]. Disponível em: [www.ordemfarmaceuticos.pt](http://www.ordemfarmaceuticos.pt)
110. Direção-Geral da Saúde. Hospitalização Domiciliária em Idade Adulta. Norma nº 020/2018 de 20/12/2018. [Internet]. 2018. [acedido a 1 jul 2023]. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2018/12/20/hospitalizacao-domiciliariaem-idade-adulta>
111. Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. Núcleo de Estudos de Hospitalização Domiciliária [Internet]. 2023 [acedido a 2 jul 2023]. Disponível em: <https://www.spmi.pt/nucleo-de-estudos-de-hospitalizacao>
112. Unidade Pediátrica de Assistência Domiciliária do CHMT celebra um ano de existência [Internet]. 2023 [acedido a 2 jul 2023]. Disponível em: <https://www.chmt.min-saude.pt/noticias/unidade-pediatria-de-assistencia-domiciliaria-do-chmt-celebra-um-ano-de-existencia/>
113. Whalen K., Finkel R., Panavelil T. A. Farmacologia Ilustrada. 6.<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artmed; 2016.

114. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. (RCM). Codeína [Internet]. 2017 [acedido a 2 jul 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>.
115. Infarmed. Prontuário Terapêutico. [Internet]. [acedido a 2 jul 2023]. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao\\_e\\_informacao/publicacoes/prontuario-terapeutico](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/publicacoes/prontuario-terapeutico)
116. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet. [Internet]. 2004;43(13):879-923.
117. Mani F, Entezary SR, Alebouyeh MR, Parhizgar S. The maternal and neonatal effects of adding tramadol to 2% lidocaine in epidural anesthesia for cesarean section. Anesth Pain Med. [Internet]. 2011 Jul;1(1):25-9.
118. Bravo L, Mico JA, Berrocoso E. Discovery and development of tramadol for the treatment of pain. Expert Opin Drug Discov. [Internet]. 2017 Dec;12(12):1281-1291.
119. Memarian A, Farhidnia N, Fallahi F. Generalized tonic colonic seizure followed by loss of consciousness early after using lowdose of tramadol: A case report. Anesth Pain Med. [Internet]. 2018;8(3). e64707. [acedido a 2 jul 2023]. Disponível em: <https://brieflands.com/articles/aapm-64707>
120. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. (RCM). MST. [Internet]. 2023. [acedido a 2 jul 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>.
121. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. (RCM). Abstral. [Internet]. 2022. [acedido a 2 jul 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>.
122. Cohen M. Institute for Safe Medication Practices. The danger with cutting medication patches. Pharmacy today [Internet]. 2013; 19:88
123. Schug SA, Ting S. Fentanyl Formulations in the Management of Pain: An Update. Drugs. [Internet]. 2017 May;77(7):747-763.
124. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. (RCM). Targin. [Internet]. 2021. [acedido a 5 jul 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>.
125. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. (RCM). Edunix. [Internet]. 2022. [acedido a 5 jul 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>.
126. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. (RCM). Edunix. [Internet]. 2022. [acedido a 5 jul 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>.
127. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. Pain Physician. [Internet]. 2008 Mar;11(2 Suppl): S133-53. [acedido a 5 jul 2023]. Disponível em: <https://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=1533-3159&vol=11&page=S133>
128. Schumacher MA, Basbaum AI, Naidu RK. Opioid agonists & antagonists. In: Katzung BG, Vanderah TW, editors. Basic & Clinical Pharmacology. 15th ed. New York, NY: McGraw-Hill; [Internet]. 2021.

129. Bruera E, Paice JA. Cancer pain management: safe and effective use of opioids. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. [Internet].2015: e593-9. [acedido a 5 jul 2023]. *Disponível em:* [https://ascopubs.org/doi/10.14694/EdBook\\_AM.2015.35.e593?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.14694/EdBook_AM.2015.35.e593?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
130. Razlansari M, Ulucan-Karnak F, Kahrizi M, Mirinejad S, Sargazi S, Mishra S, Rahdar A, Díez-Pascual AM. Nanobiosensors for detection of opioids: A review of latest advancements. *Eur J Pharm Biopharm*. [Internet]. 2022 Oct; 179:79-94.
131. Drewes AM, Jensen RD, Nielsen LM, Droney J, Christrup LL, Arendt-Nielsen L, et al. Differences between opioids: pharmacological, experimental, clinical, and economical perspectives. *Br J Clin Pharmacol*. [Internet]. 2013 Jan;75(1):60-78.
132. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain*. [Internet]. 2012 feb;6(1):11-6.
133. McDonald J and Lambert DG. Opioid receptors. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. [Internet]. 2005; 5: 22–25. [acedido a 11 jul 2023]. *Disponível* [https://www.e-safe-anaesthesia.org/e\\_library/03/Opioid\\_receptors\\_CEACCP\\_2005.pdf](https://www.e-safe-anaesthesia.org/e_library/03/Opioid_receptors_CEACCP_2005.pdf)
134. KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica e clínica*. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, [Internet]. 2014.[acedido a 11 jul 2023].*Disponível em:* <https://docero.tips/doc/farmacologia-basica-e-clinica-bertram-g-katzung-12-ediao-xn2zpy4w3x>
135. O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG, McQuay HJ, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain*. [Internet]. 2017 Jan;21(1):3-19. [acedido a 11 jul 2023]. *Disponível em:* <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejp.970>
136. Dalal S, Tanco KC, Bruera E. State of art of managing pain in patients with cancer. *Cancer J*. [Internet]. 2013 Sep-Oct;19(5):379-89.
137. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, et al. Expert Working Group of the European Association of Palliative Care Network. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2001 May 1;19(9):2542-54.
138. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. [Internet]. 2012 Feb;13(2): e58-68. [acedido a 12 jul 2023]. *Disponível em:* <https://dolor.org.co/>
139. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G; Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain*. [Internet]. 2009 Apr;13(4):331-8.
140. Williams NT. Medication administration through enteral feeding tubes. *Am J Health Syst Pharm*. [Internet]. 2008 Dec 15;65(24):2347-57. [acedido a 15 jul 2023]. *Disponível em:* [https://www.medscape.com/viewarticle/585397\\_2?form=fpf](https://www.medscape.com/viewarticle/585397_2?form=fpf)

141. Magnuson BL, Clifford TM, Hoskins LA, Bernard AC. Enteral nutrition and drug administration, interactions, and complications. *Nutr Clin Pract*. [Internet]. 2005 Dec;20(6):618-24.
142. Jost L, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. [Internet]. 2010 May;21 Suppl 5: v257-60. *[acedido a 15 jul 2023]*. *Disponível em:* [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)39659-0/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)39659-0/fulltext)
143. Bennett D, et al. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain. Part 2 Management. *Pharm Ther* 30, [Internet]. 2005 354-361 *[acedido a 15 jul 2023]*. *Disponível em:* [\(PDF\) Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain PART 2 MANAGEMENT \(researchgate.net\)](#)
144. Klepstad P, Kaasa S, Borchgrevink PC. Starting step III opioids for moderate to severe pain in cancer patients: dose titration: a systematic review. *Palliat Med*. [Internet]. 2011 Jul;25(5):424-30.
145. Fine PG, Portenoy RK; Ad Hoc Expert Panel on Evidence Review and Guidelines for Opioid Rotation. Establishing "best practices" for opioid rotation: conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manage*. [Internet]. 2011 Jul;25(5):424-30. 2009 Sep;38(3):418-25.
146. Shaheen P, Walsh D et al. "Opioid Equianalgesic Tables: ¿Are they all equally dangerous?" *J Pain Symptom Management* 38, n. ° 3 (2009): 409-417
147. Vieira C, et al. Opióides na dor oncológica, *Acta Med Port*. [Internet]. 2019 May;32(5):388-399. *[acedido a 17 jul 2023]*. *Disponível em:* <https://actamedicaportuguesa.com/>
148. Pentheroudakis G, Sessa C, Steering Committee Members. ESMO Pocket Guidelines - Supportive Care. *Viganello-Lugano: ESMO*; .[Internet]. 2016.
149. Pereira D, Vieira C, Ferreira M. Tratamento de suporte em oncologia. 1.<sup>a</sup> edição. Porto: MSD; 2015.
150. Ritto C, Naves F, Rocha FD, Costa I, Diniz L Raposo MB, et al. Manual de dor crónica. 2.<sup>a</sup> ed. Lisboa: Fundação Grünenthal; 2017. p.123-51, 155-98, 229-38 e 315
151. Gonçalves F. Controlo de sintomas no cancro avançado. Porto: Fundação Calouste Gulbenkian; 2002.
152. Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Braunwald E, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
153. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure [Internet]. 2011. *Hepatology*. 2012 Mar;55(3):965-7.
154. Hamilton JP. Management of pain in patients with advanced chronic liver disease or cirrhosis. [Internet].2016. *[acedido a 28 set 2023]*. *Disponível em:* [www.uptodate.com/contents/management-of-pain-in-patients-withadvanced-chronic-liver-disease-or-chirrhosis](http://www.uptodate.com/contents/management-of-pain-in-patients-withadvanced-chronic-liver-disease-or-chirrhosis).

155. Garrett J, Osswald W, Guimarães S, Moura D, Soares da Silva P, Castro Lopes J, et al. Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas. Vol I. Porto: Porto Editora; 1999.
156. Lamb EJ, Levey AS, Stevens PE. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guideline update for chronic kidney disease: evolution not revolution. Clin Chem. [Internet]. 2013 Mar;59(3):462-5 [acedido a 28 set 2023]. Disponível em: <https://academic.oup.com/clinchem/article/59/3/462/5621992?login=false>
157. Pedro A, Silva M. Manual de rotação de opióides. Associação portuguesa para o Estudo da Dor. [Internet]. 2017. [acedido a 1 out 2023]. Disponível em: [https://www.apeddor.org/images/diversos/documentos/manual\\_rotacao\\_opioides\\_3\\_edicao\\_mai2017.pdf](https://www.apeddor.org/images/diversos/documentos/manual_rotacao_opioides_3_edicao_mai2017.pdf)
158. Gonçalves F. Efeitos Indesejáveis dos Opióides. Medicina Paliativa. [Internet]. 2018 [acedido a 1 out 2023]. Disponível em: <https://medicinapaliativa.pt/>
159. Kumar L, Barker C, Emmanuel A. Opioid-induced constipation: pathophysiology, clinical consequences, and management. Gastroenterol Res Pract. [Internet]. 2014; 2014:141737 [acedido a 1 out 2023]. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/grp/2014/141737/>
160. Leppert W. The impact of opioid analgesics on the gastrointestinal tract function and the current management possibilities. Contemp Oncol (Pozn). [Internet]. 2012;16(2):125-31.
161. Candy B, Jones L, Goodman ML, Drake R, Tookman A. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. Cochrane Database Syst Rev. [Internet]. 2011 Jan 19;(1):CD003448.
162. Faigel DO. A clinical approach to constipation. Clin Cornerstone. [Internet]. 2002;4(4):11-21.
163. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR 3rd. American Gastroenterological Association technical review on constipation. Gastroenterology. [Internet]. 2013 Jan;144(1):218-38. [acedido a 1 out 2023]. Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(12\)01544-2/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(12)01544-2/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F)
164. Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, Barker PN, Tack J. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. N Engl J Med. [Internet]. 2014 Jun 19;370(25):2387-96. [acedido a 1 out 2023]. Disponível em: Naloxegol for Opioid-Induced Constipation in Patients with Noncancer Pain | NEJM
165. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. (RCM). Moveting. [Internet]. [acedido a 1 out 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>.
166. Morlion BJ, Mueller-Lissner SA, Vellucci R, Leppert W, Coffin BC, Dickerson SL, O'Brien T. Oral Prolonged-Release Oxycodone/Naloxone for Managing Pain and Opioid-Induced Constipation: A Review of the Evidence. Pain Pract. [Internet]. 2018 Jun;18(5):647-665. [acedido a 1 out 2023]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/papr.12646>

167. Gan TJ. Postoperative nausea and vomiting--can it be eliminated? JAMA. [Internet]. 2002 Mar 13;287(10):1233-6.
168. Coluzzi F, Pappagallo M; National Initiative on Pain Control. Opioid therapy for chronic noncancer pain: practice guidelines for initiation and maintenance of therapy. Minerva Anestesiol. [Internet]. 2005 Jul-Aug;71(7-8):425-33.
169. Glare P, Miller J, Nikolova T, Tickoo R. Treating nausea and vomiting in palliative care: a review. Clin Interv Aging. [Internet]. 2011; 6:243-59.
170. Herndon CM, Jackson KC 2nd, Hallin PA. Management of opioid-induced gastrointestinal effects in patients receiving palliative care. Pharmacotherapy. [Internet]. 2002 feb;22(2):240-50.
171. Ferris FD, Kerr IG, Sone M, Marcuzzi M. Transdermal scopolamine use in the control of narcotic-induced nausea. J Pain Symptom Manage. [Internet]. 1991 Aug;6(6):389-93. *[accedido a 5 out 2023]. Disponível em: [https://www.jpmsjournal.com/article/0885-3924\(91\)90031-X/pdf](https://www.jpmsjournal.com/article/0885-3924(91)90031-X/pdf)*
172. Medeiros L, Opióides. Biblioteca da Dor. APED. [Internet]. *[accedido a 5 out 2023] Disponível em: [https://www.aped-dor.org/images/biblioteca\\_dor/pdf/Opioides.pdf](https://www.aped-dor.org/images/biblioteca_dor/pdf/Opioides.pdf)*
173. Dahan A, Aarts L, Smith TW. Incidence, Reversal, and Prevention of Opioid-induced Respiratory Depression. Anesthesiology. [Internet]. 2010 Jan;112(1):226-38. *[accedido a 5 out 2023]. Disponível em: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/112/1/226/10219/Incidence-Reversal-and-Prevention-of-Opioid>*
174. Pattinson KT. Opioids and the control of respiration. Br J Anaesth. [Internet]. 2008 Jun;100(6):747-58. *[accedido a 5 out 2023]. Disponível em: [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)34291-5/fulltext](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)34291-5/fulltext)*
175. Lötsch J, Dudziak R, Freynhagen R, Marschner J, Geisslinger G. Fatal respiratory depression after multiple intravenous morphine injections. Clin Pharmacokinet. [Internet]. 2006;45(11):1051-60.
176. Bruera E, Macmillan K, Hanson J, MacDonald NR. The cognitive effects of the administration of narcotic analgesics in patients with cancer pain. Pain [Internet]. 1989 Oct;39(1):13-16.
177. Stone P, Minton O. European Palliative Care Research collaborative pain guidelines. Central side-effects management: ¿what is the evidence to support best practice in the management of sedation, cognitive impairment and myoclonus? Palliat Med. [Internet]. 2011 Jul;25(5):431-41.
178. Colvin LA, Bull F, Hales TG. Perioperative opioid analgesia-when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. Lancet. [Internet]. 2019 Apr 13;393(10180):1558-1568.
179. Hollmann MW, Rathmell JP, Lirk P. Optimal postoperative pain management: redefining the role for opioids. Lancet. [Internet]. 2019 Apr 13;393(10180):1483-1485.
180. Inturrisi CE. Management of cancer pain. Pharmacology and principles of management. Cancer. [Internet]. 1989 Jun 1;63(11 Suppl):2308-20.

181. Oldenmenger WH, Sillevs Smitt PA, van Dooren S, Stoter G, van der Rijt CC. A systematic review on barriers hindering adequate cancer pain management and interventions to reduce them: a critical appraisal. *Eur J Cancer*. [Internet]. 2009 May;45(8):1370-80.
182. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. [Internet]. 2015 Feb;14(2):162-73.
183. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. (RCM). Amitriptilina. [Internet]. 2022. *[acedido a 28 out 2023]*. *Disponível em:* <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>.
184. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet]. 2015 Jul 6;2015(7):CD008242. *[acedido a 28 out 2023]*. *Disponível em:* Amitriptyline for neuropathic pain in adults - Moore, RA - 2015 | Cochrane Library
185. Colevas AD, Yom SS, Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, et al. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. [Internet]. 2018 May;16(5):479-490. *[acedido a 28 out 2023]*. *Disponível em:* <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/16/5/article-p479.xml>
186. Yoon SY, Oh J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. *Korean J Intern Med*. [Internet]. 2018 Nov;33(6):1058-1069. *[acedido a 28 out 2023]*. *Disponível em:* <https://kjim.org/journal/view.php?doi=10.3904/kjim.2018.162>
187. Chapman EJ, Edwards Z, Boland JW, Maddocks M, Fettes L, Malia C, Mulvey MR, Bennett MI. Practice review: Evidence-based and effective management of pain in patients with advanced cancer. *Palliat Med*. [Internet]. 2020 Apr;34(4):444-453. *[acedido a 28 out 2023]*. *Disponível em:* [https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0269216319896955?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org](https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0269216319896955?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org)
188. Haywood A, Good P, Khan S, Leupp A, Jenkins-Marsh S, Rickett K, et al. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. *Cochrane Database Syst Ver*. [Internet]. 2015 Apr 24, (4):CD010756. *[acedido a 28 out 2023]*. *Disponível em:* <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010756.pub2/full>
189. Paice JA, Ferrell B. The management of cancer pain. *CA Cancer J Clin*. [Internet]. 2011 May-Jun;61(3):157-82. *[acedido a 29 out 2023]*. *Disponível em:* The management of cancer pain - Paice - 2011 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library
190. Patrick DL, Cleeland CS, von Moos R, Fallowfield L, Wei R, Öhrling K, Qian Y. Pain outcomes in patients with bone metastases from advanced cancer: assessment and management with bone-targeting agents. *Support Care Cancer*. [Internet]. 2015 Apr;23(4):1157-68. *[acedido a 29 out 2023]*. *Disponível em:* <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-014-2525-4>
191. Park J, Hirz CE, Manotas K, Hooyman N. Nonpharmacological pain management by ethnically diverse older adults with chronic pain: barriers and facilitators. *J Gerontol Soc Work*. [Internet]. 2013;56(6):487-508.

192. Deng G. Integrative Medicine Therapies for Pain Management in Cancer Patients. The Cancer Journal [Internet]. 2019;25(5):343–8. [acedido a 29 out 2023] Disponível em: [https://journals.lww.com/journalppo/Abstract/2019/09000/Integrative\\_Medicine\\_Therapies\\_for\\_Pain\\_Management.8.aspx](https://journals.lww.com/journalppo/Abstract/2019/09000/Integrative_Medicine_Therapies_for_Pain_Management.8.aspx)
193. Park J, Clement R, Hooyman N, Cavalie K, Ouslander J. Factor structure of the Arthritis-Related Health Belief instrument in ethnically diverse community-dwelling older adults with chronic pain. J Community Health. [Internet]. 2015 Feb;40(1):73-81.
194. European Association for Behavioural and Cognitive Therapies. What is CBT? [Internet]. Germany. European Association for Behavioural and Cognitive Therapies. [acedido a 3 nov 2023]. Disponível em: <https://eabct.eu/about-eabct/what-is-cbt/>
195. Cunningham NR, Kashikar-Zuck S. Nonpharmacological treatment of pain in rheumatic diseases and other musculoskeletal pain conditions. Curr Rheumatol Rep. [Internet]. 2013 Feb;15(2):306.
196. Mehta S, Orenczuk K, McIntyre A, Willems G, Wolfe DL, Hsieh JT, et al. SCIRE Research Team. Neuropathic pain post spinal cord injury part 1: systematic review of physical and behavioral treatment. Top Spinal Cord Inj Rehabil. [Internet]. 2013 Winter;19(1):61-77.
197. Park J, Hughes AK. Nonpharmacological approaches to the management of chronic pain in community-dwelling older adults: a review of empirical evidence. J Am Geriatr Soc. [Internet]. 2012 Mar;60(3):555-68.
198. Branco P. Temas de Reabilitação. Agentes Físicos. Crioterapia. Termoterapia. Diatermia. Electroterapia. Porto. Medesign. [Internet]. 2005 [acedido a 3 nov 2023]. Disponível em: [71736462.pdf](http://71736462.pdf) (core.ac.uk)
199. Oral A, Küçükdeveci AA, Varela E, Ilieva EM, Valero R, Berteanu M, et al. Osteoporosis. The role of physical and rehabilitation medicine physicians. The European perspective based on the best evidence. A paper by the UEMS-PRM Section Professional Practice Committee. Eur J Phys Rehabil Med. [Internet]. 2013 Aug;49(4):565-77 [acedido a 3 nov 2023]. Disponível em: <https://www.minervamedica.it/en/journals/europamedicophysica/article.php?cod=R33Y2013N04A0565>
200. Stemberger R, Kerschman-Schindl K. Osteoarthritis: physical medicine and rehabilitation--nonpharmacological management. Wien Med Wochenschr. [Internet]. 2013 May;163(9-10):228-35
201. Veiga, P. Os benefícios das massagens. Sintra: Editores Impala. [Internet]. 2007
202. American Psychological Association. (2010). Publication manual of the American Psychological Association (6th ed.)
203. Sheinfeld Gorin S, Krebs P, Badr H, Janke EA, Jim HS, Spring B, Mohr DC, Berendsen MA, Jacobsen PB. Meta-analysis of psychosocial interventions to reduce pain in patients with cancer. J Clin Oncol. [Internet]. 2012 Feb 10;30(5):539-47.
204. CUF. Acupuntura Médica. [Internet]. Porto. CUF. [acedido a 5 nov 2023]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/acupuntura-medica>

205. Khwairakpam AD, Damayenti YD, Deka A, Monisha J, Roy NK, Padmavathi G, et al. *Acorus calamus*: a bio-reserve of medicinal values. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. [Internet]. 2018 Mar 28;29(2):107-122.
206. Shahid, M.; Rao, N. First record of the two Asteraceae species from the United Arab Emirates. *J. New Biol. Rep.* [Internet]. 2015, 4, 215–218. [acedido a 5 nov 2023]. *Disponível em:* [https://www.researchgate.net/publication/284023537\\_First\\_record\\_of\\_the\\_two\\_Asteraceae\\_species\\_from\\_the\\_United\\_Arab\\_Emirates/link/564b046a08ae127ff987a274/download](https://www.researchgate.net/publication/284023537_First_record_of_the_two_Asteraceae_species_from_the_United_Arab_Emirates/link/564b046a08ae127ff987a274/download)
207. Simon, L.S. Relieving pain in America: A blueprint for transforming prevention, care, education, and research. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* [Internet]. 2012, 26, 197–198. [acedido a 5 nov 2023]. *Disponível em:* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK91497/>
208. Garcia-Oliveira, P.; Barral, M.; Carpena, M.; Gullón, P.; Fraga-Corral, M.; Otero, P. et al. Traditional plants from Asteraceae family as potential candidates for functional food industry. *Food Funct.* [Internet]. 2021, 12, 2850–2873. [acedido a 5 nov 2023]. *Disponível em:* <https://portalcientifico.uvigo.gal/documentos/609c20561aec1f036bb1b13c?lang=en>
209. Iannitti T, Morales-Medina JC, Bellavite P, Rottigni V, Palmieri B. Effectiveness and Safety of *Arnica montana* in Post-Surgical Setting, Pain and Inflammation. *Am J Ther.* [Internet]. 2016 Jan-Feb;23(1): e184-97. [acedido a 5 nov 2023]. *Disponível em:* [https://www.researchgate.net/publication/265177149\\_Effectiveness\\_and\\_Safety\\_of\\_Arnica\\_Montana\\_in\\_PostSurgical\\_Setting\\_Pain\\_and\\_Inflammation/link/5cefeab892851c4dd01ba987/download?tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIiwicGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIn19](https://www.researchgate.net/publication/265177149_Effectiveness_and_Safety_of_Arnica_Montana_in_PostSurgical_Setting_Pain_and_Inflammation/link/5cefeab892851c4dd01ba987/download?tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIiwicGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIn19)
210. Garg G, Adams JD. Treatment of neuropathic pain with plant medicines. *Chin J Integr Med.* [Internet]. 2012 Aug;18(8):565-70.
211. Avello L, Pastene N, Fernández R, Córdova M. Therapeutic potencial of *Cannabis sativa*. *Rev. Méd. Chile.* [Internet]. 2017. 145(3): 360-367.
212. Rodríguez de Fonseca F, Del Arco I, Bermudez-Silva FJ, Bilbao A, Cippitelli A, Navarro M. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol.* [Internet]. 2005 Jan-Feb;40(1):2-14 [acedido a 5 nov 2023]. *Disponível em:* <https://academic.oup.com/alcalc/article/40/1/2/282402?login=false>
213. Barrie N, Manolios N. The endocannabinoid system in pain and inflammation: Its relevance to rheumatic disease. *Eur J Rheumatol.* [Internet]. 2017 Sep;4(3):210-218
214. Duarte, C. O potencial analgésico dos canabinoides. *Revista Spa Brasil.* 2012; 21(3).
215. Joy, J. E. Watson, S. J. Benson, J. A.; *Marijuana and medicine: assessing the science base*, National Academy Press: New York, [Internet]. 1999. [acedido a 7 nov 2023]. *Disponível em:* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK230716/>
216. Frias B, Merighi A. Capsaicin, Nociception and Pain. *Molecules.* [Internet]. 2016 Jun 18;21(6):797. [acedido a 7 nov 2023]. *Disponível em:* <https://www.mdpi.com/1420-3049/21/6/797>

217. Laklouk M, Baranidharan G. Profile of the capsaicin 8% patch for the management of neuropathic pain associated with postherpetic neuralgia: safety, efficacy, and patient acceptability. Patient Prefer Adherence. [Internet]. 2016 Sep 22; 10:1913-1918. [acedido a 7 nov 2023]. Disponível em: Profile of the capsaicin 8% patch for the management of neuropathic pa | PPA (dovepress.com)
218. Burness, C. B. and MCCORMACK, P. L. - Capsaicin 8% Dermal Patch: A Review in Peripheral Neuropathic Pain. Drugs 78, (2015) 1489–1500
219. Santos D., Pereira M. J., Sequeira S.1, Santos M. O papel da farmacogenómica na terapia com opioides: otimização do controlo da dor e redução do risco de dependência e overdose. Acta Médica Portuguesa. [Internet]. 2023, vol. 12, n.1, pp.125-134. [acedido a 7 nov 2023]. Disponível em: <https://actafarmacaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/366/280>
220. Relling M V., Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. Nature. [Internet]. 2015; 526:343-350.
221. P AT, Ma SS, Josea A, Chandrana L, Zachariah SM. Pharmacogenomics: The right drug to the right person. J Clin Med Res. [Internet]. 2009;1(4):191-194.
222. Maxwell SRJ. Rational prescribing: The principles of drug selection. Clin Med (Northfield Il). [Internet]. 2016;16(5):459-464.
223. Wong AK, Somogyi AA, Rubio J, Philip J. The role of pharmacogenomics in opioid prescribing. Curr Treat Options Oncol. [Internet]. 2022; 23:1353-1369. [acedido a 7 nov 2023]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11864-022-01010-x>
224. Hockings JK, Pasternak AL, Erwin AL, Mason NT, Eng C, Hicks JK. Pharmacogenomics: An evolving clinical tool for precision medicine. Cleve Clin J Med. [Internet]. 2020;87(2):91-99. [acedido a 7 nov 2023]. Disponível em: <https://www.cejm.org/content/87/2/91.long>
225. Chadwick A, Frazier A, Khan TW, Young E. Understanding the psychological, physiological, and genetic factors affecting precision pain medicine: A narrative review. J Pain Res. [Internet]. 2021; 14:3145-3161. [acedido a 7 nov 2023]. Disponível em: <https://www.dovepress.com/understanding-the-psychological-physiological-and-genetic-factors-affe-peer-reviewed-fulltext-article-JPR>
226. PHARMGKB. Very Important Pharmacogene: CYP2D6. [Internet]. 2022 [acedido a 7 nov 2023]. Disponível em: <https://www.pharmgkb.org/vip/PA166170264>
227. Taylor C, Crosby I, Yip V, Maguire P, Pirmohamed M, Turner RM. A review of the important role of CYP2D6 in pharmacogenomics. Genes (Basel). [Internet]. 2020 Oct 30;11(11):1295. [acedido a 9 nov 2023]. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4425/11/11/1295>
228. Rúaño G, Kost JA. Fundamental considerations for genetically guided pain management with opioids based on CYP2D6 and OPRM1 polymorphisms. Pain Physician. [Internet]. 2018;21(6): E611-E621. [acedido a 9 nov 2023]. Disponível em: <https://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=&vol=21&page=E611>
229. Crews KR, Monte AA, Huddart R, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT genotypes and select opioid

- therapy. Clin Pharmacol Ther. [Internet]. 2020:888-896. [acedido a 9 nov 2023]. Disponível em: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.2149>
230. Sadhasivam S, Chidambaran V. Pharmacogenomics of opioids and perioperative pain management. Pharmacogenomics. [Internet]. 2012;13(15):1719-1740.
231. Snyder B. Revisiting old friends: Update on opioid pharmacology. Aust Prescr. [Internet]. 2014;37(2):56-60. [acedido a 9 nov 2023]. Disponível em: <https://australianprescriber.tg.org.au/articles/revisiting-old-friends-update-on-opioid-pharmacology.html>
232. Bauer IE, Soares JC, Nielsen DA. The role of opioidergic genes in the treatment outcome of drug addiction pharmacotherapy: A systematic review. Am J Addict. [Internet]. 2015:15-23.
233. Vidic Z, Goricar K, Strazisar B, Besic N, Dolzan V. Association of OPRM1, MIR23B, and MIR107 genetic variability with acute pain, chronic pain and adverse effects after postoperative tramadol and paracetamol treatment in breast cancer. Radiol Oncol. [Internet]. 2023;57(1):111-120
234. Owusu Obeng A, Hamadeh I, Smith M. Review of opioid pharmacogenetics and considerations for pain management. Pharmacotherapy. [Internet]. 2017;37(9):1105-1121.

## 11. Anexos

### Anexo I – Parâmetros de Avaliação da História da Dor. Adaptado de (68)

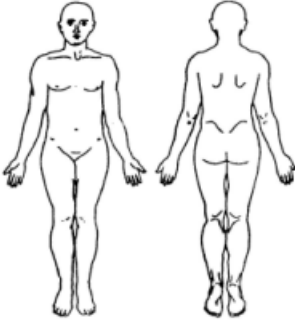
| <b>História da Dor</b>                      |   |
|---|---|
| <b>Caracterização da Dor</b>                | <b>Evolução/ Duração:</b> “ <i>Há quanto tempo tem dor? A dor é continua ou intermitente?</i> ”   |
|   | <b>Localização:</b> “ <i>Onde é que dói? Consegue descrever o local onde sente dor?</i> ”   |
|   | <b>Qualidade:</b> “ <i>Como descreve a sua dor?</i> ”<br>Permite identificar o tipo de dor (nociceptiva ou neuropática)   |
|   | <b>Intensidade:</b> “ <i>Qual é a intensidade da dor?</i> ” (Deve recorrer a instrumentos de avaliação)   |
|   | <b>Sintomas:</b> “ <i>Que outros sintomas acompanham a dor? Qual é a sua intensidade?</i> ”   |
| <b>Fatores Agravantes/de Alívio</b>         | <b>Agravantes:</b> “ <i>Quais os comportamentos que agravam a dor?</i> ”  |
|   | <b>Alívio:</b> “ <i>Quais os comportamentos que aliviam a dor?</i> ”  |
| <b>Perceção e Formas de Expressar a Dor</b> | “ <i>A que atribui a dor que sente?</i> ” (Serve para entender a perceção da dor de acordo com as suas crenças)   |
|   | “ <i>De que forma comunica a dor que sente?</i> ” (choro, gritos, gemidos, etc)   |
| <b>Estratégias de Coping</b>                | “ <i>O que faz quando sente dor?</i> ”  |
| <b>Avaliação do Impacto</b>                 | <b>Qualidade de Vida:</b> “ <i>De que forma a dor interfere no seu dia-a-dia?</i> ” (Perceber interferência a nível do sono, ansiedade, apetite)  |
|   | <b>Nível económico, psicológico e relações pessoais:</b> Perceber a que nível a dor interfere no emprego, atividades sociais, nas relações pessoais e a nível do psicológico do doente.                 |
| <b>Tratamento</b>                           | “ <i>Fez algum tratamento para a dor? Sentiu alívio?</i> ” <i>Teve algum efeito adverso?</i> (Registar detalhadamente a história da medicação, efeitos adversos que podem ter surgido e a sua eficácia) |

Anexo II – McGill Pain Questionnaire. (69)

**McGill Pain Questionnaire**

Patient's Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_ Time \_\_\_\_\_ am/pm

PRI: S \_\_\_\_\_ A \_\_\_\_\_ E \_\_\_\_\_ M \_\_\_\_\_ PRI(T) \_\_\_\_\_ PPI \_\_\_\_\_  
 (1-10) (11-15) (16) (17-20) (1-20)

|   |  |                         |                                   |                             |   |                                       |                                  |  |   |                         |                                   |  |   |  |   |   |  |                             |   |  |  |  |  |       |          |            |           |          |        |           |              |          |              |              |
|---|--|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|---|---------------------------------------|----------------------------------|--|---|-------------------------|-----------------------------------|--|---|--|---|---|--|-----------------------------|---|--|--|--|--|-------|----------|------------|-----------|----------|--------|-----------|--------------|----------|--------------|--------------|
| <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;">1 FLICKERING<br/>QUIVERING<br/>PULSING<br/>THROBBING<br/>BEATING<br/>POUNGING</td> <td style="width: 50%; padding: 2px;">11 TIRING<br/>EXHAUSTING</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">2 JUMPING<br/>FLASHING<br/>SHOOTING</td> <td style="padding: 2px;">12 SICKENING<br/>SUFFOCATING</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">3 PRICKING<br/>BORING<br/>DRILLING<br/>STABBING<br/>LANCINATING</td> <td style="padding: 2px;">13 FEARFUL<br/>FRIGHTFUL<br/>TERRIFYING</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">4 SHARP<br/>CUTTING<br/>LACERATING</td> <td style="padding: 2px;">14 PUNISHING<br/>GRUELLING<br/>CRUEL<br/>VICIOUS<br/>KILLING</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">5 PINCHING<br/>PRESSING<br/>GNAWING<br/>CRAMPING<br/>CRUSHING</td> <td style="padding: 2px;">15 WRETCHED<br/>BLINDING</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">6 TUGGING<br/>PULLING<br/>WRENCHING</td> <td style="padding: 2px;">16 ANNOYING<br/>TROUBLESOME<br/>MISERABLE<br/>INTENSE<br/>UNBEARABLE</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">7 HOT<br/>BURNING<br/>SCALDING<br/>SEARING</td> <td style="padding: 2px;">17 SPREADING<br/>RADIATING<br/>PENETRATING<br/>PIERCING</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">8 TINGLING<br/>ITCHY<br/>SMARTING<br/>STINGING</td> <td style="padding: 2px;">18 TIGHT<br/>NUMB<br/>DRAWING<br/>SQUEEZING<br/>TEARING</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">9 DULL<br/>SORE<br/>HURTING<br/>ACHING<br/>HEAVY</td> <td style="padding: 2px;">19 COOL<br/>COLD<br/>FREEZING</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">10 TENDER<br/>TAUT<br/>RASPING<br/>SPLITTING</td> <td style="padding: 2px;">20 NAGGING<br/>NAUSEATING<br/>AGONIZING<br/>DREADFUL<br/>TORTURING</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 2px;">PPI<br/>0 NO PAIN<br/>1 MILD<br/>2 DISCOMFORTING<br/>3 DISTRESSING<br/>4 HORRIBLE<br/>5 EXCRUCIATING</td> </tr> </table> | 1 FLICKERING<br>QUIVERING<br>PULSING<br>THROBBING<br>BEATING<br>POUNGING                       | 11 TIRING<br>EXHAUSTING | 2 JUMPING<br>FLASHING<br>SHOOTING | 12 SICKENING<br>SUFFOCATING | 3 PRICKING<br>BORING<br>DRILLING<br>STABBING<br>LANCINATING | 13 FEARFUL<br>FRIGHTFUL<br>TERRIFYING | 4 SHARP<br>CUTTING<br>LACERATING | 14 PUNISHING<br>GRUELLING<br>CRUEL<br>VICIOUS<br>KILLING | 5 PINCHING<br>PRESSING<br>GNAWING<br>CRAMPING<br>CRUSHING | 15 WRETCHED<br>BLINDING | 6 TUGGING<br>PULLING<br>WRENCHING | 16 ANNOYING<br>TROUBLESOME<br>MISERABLE<br>INTENSE<br>UNBEARABLE | 7 HOT<br>BURNING<br>SCALDING<br>SEARING | 17 SPREADING<br>RADIATING<br>PENETRATING<br>PIERCING | 8 TINGLING<br>ITCHY<br>SMARTING<br>STINGING | 18 TIGHT<br>NUMB<br>DRAWING<br>SQUEEZING<br>TEARING | 9 DULL<br>SORE<br>HURTING<br>ACHING<br>HEAVY | 19 COOL<br>COLD<br>FREEZING | 10 TENDER<br>TAUT<br>RASPING<br>SPLITTING | 20 NAGGING<br>NAUSEATING<br>AGONIZING<br>DREADFUL<br>TORTURING |  | PPI<br>0 NO PAIN<br>1 MILD<br>2 DISCOMFORTING<br>3 DISTRESSING<br>4 HORRIBLE<br>5 EXCRUCIATING | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <tr> <td style="padding: 2px;">BRIEF</td> <td style="padding: 2px;">RHYTHMIC</td> <td style="padding: 2px;">CONTINUOUS</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">MOMENTARY</td> <td style="padding: 2px;">PERIODIC</td> <td style="padding: 2px;">STEADY</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">TRANSIENT</td> <td style="padding: 2px;">INTERMITTENT</td> <td style="padding: 2px;">CONSTANT</td> </tr> </table> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;"> <table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td>E = EXTERNAL</td> </tr> <tr> <td>I = INTERNAL</td> </tr> </table> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; min-height: 100px;"> <p>COMMENTS:</p> </div> | BRIEF | RHYTHMIC | CONTINUOUS | MOMENTARY | PERIODIC | STEADY | TRANSIENT | INTERMITTENT | CONSTANT | E = EXTERNAL | I = INTERNAL |
| 1 FLICKERING<br>QUIVERING<br>PULSING<br>THROBBING<br>BEATING<br>POUNGING  | 11 TIRING<br>EXHAUSTING  |                         |                                   |                             |   |                                       |                                  |  |   |                         |                                   |  |   |  |   |   |  |                             |   |  |  |  |  |       |          |            |           |          |        |           |              |          |              |              |
| 2 JUMPING<br>FLASHING<br>SHOOTING   | 12 SICKENING<br>SUFFOCATING  |                         |                                   |                             |   |                                       |                                  |  |   |                         |                                   |  |   |  |   |   |  |                             |   |  |  |  |  |       |          |            |           |          |        |           |              |          |              |              |
| 3 PRICKING<br>BORING<br>DRILLING<br>STABBING<br>LANCINATING   | 13 FEARFUL<br>FRIGHTFUL<br>TERRIFYING  |                         |                                   |                             |   |                                       |                                  |  |   |                         |                                   |  |   |  |   |   |  |                             |   |  |  |  |  |       |          |            |           |          |        |           |              |          |              |              |
| 4 SHARP<br>CUTTING<br>LACERATING  | 14 PUNISHING<br>GRUELLING<br>CRUEL<br>VICIOUS<br>KILLING                                       |                         |                                   |                             |   |                                       |                                  |  |   |                         |                                   |  |   |  |   |   |  |                             |   |  |  |  |  |       |          |            |           |          |        |           |              |          |              |              |
| 5 PINCHING<br>PRESSING<br>GNAWING<br>CRAMPING<br>CRUSHING   | 15 WRETCHED<br>BLINDING  |                         |                                   |                             |   |                                       |                                  |  |   |                         |                                   |  |   |  |   |   |  |                             |   |  |  |  |  |       |          |            |           |          |        |           |              |          |              |              |
| 6 TUGGING<br>PULLING<br>WRENCHING   | 16 ANNOYING<br>TROUBLESOME<br>MISERABLE<br>INTENSE<br>UNBEARABLE                               |                         |                                   |                             |   |                                       |                                  |  |   |                         |                                   |  |   |  |   |   |  |                             |   |  |  |  |  |       |          |            |           |          |        |           |              |          |              |              |
| 7 HOT<br>BURNING<br>SCALDING<br>SEARING   | 17 SPREADING<br>RADIATING<br>PENETRATING<br>PIERCING   |                         |                                   |                             |   |                                       |                                  |  |   |                         |                                   |  |   |  |   |   |  |                             |   |  |  |  |  |       |          |            |           |          |        |           |              |          |              |              |
| 8 TINGLING<br>ITCHY<br>SMARTING<br>STINGING   | 18 TIGHT<br>NUMB<br>DRAWING<br>SQUEEZING<br>TEARING  |                         |                                   |                             |   |                                       |                                  |  |   |                         |                                   |  |   |  |   |   |  |                             |   |  |  |  |  |       |          |            |           |          |        |           |              |          |              |              |
| 9 DULL<br>SORE<br>HURTING<br>ACHING<br>HEAVY  | 19 COOL<br>COLD<br>FREEZING  |                         |                                   |                             |   |                                       |                                  |  |   |                         |                                   |  |   |  |   |   |  |                             |   |  |  |  |  |       |          |            |           |          |        |           |              |          |              |              |
| 10 TENDER<br>TAUT<br>RASPING<br>SPLITTING   | 20 NAGGING<br>NAUSEATING<br>AGONIZING<br>DREADFUL<br>TORTURING                                 |                         |                                   |                             |   |                                       |                                  |  |   |                         |                                   |  |   |  |   |   |  |                             |   |  |  |  |  |       |          |            |           |          |        |           |              |          |              |              |
|   | PPI<br>0 NO PAIN<br>1 MILD<br>2 DISCOMFORTING<br>3 DISTRESSING<br>4 HORRIBLE<br>5 EXCRUCIATING |                         |                                   |                             |   |                                       |                                  |  |   |                         |                                   |  |   |  |   |   |  |                             |   |  |  |  |  |       |          |            |           |          |        |           |              |          |              |              |
| BRIEF   | RHYTHMIC   | CONTINUOUS              |                                   |                             |   |                                       |                                  |  |   |                         |                                   |  |   |  |   |   |  |                             |   |  |  |  |  |       |          |            |           |          |        |           |              |          |              |              |
| MOMENTARY   | PERIODIC   | STEADY                  |                                   |                             |   |                                       |                                  |  |   |                         |                                   |  |   |  |   |   |  |                             |   |  |  |  |  |       |          |            |           |          |        |           |              |          |              |              |
| TRANSIENT   | INTERMITTENT   | CONSTANT                |                                   |                             |   |                                       |                                  |  |   |                         |                                   |  |   |  |   |   |  |                             |   |  |  |  |  |       |          |            |           |          |        |           |              |          |              |              |
| E = EXTERNAL  |  |                         |                                   |                             |   |                                       |                                  |  |   |                         |                                   |  |   |  |   |   |  |                             |   |  |  |  |  |       |          |            |           |          |        |           |              |          |              |              |
| I = INTERNAL  |  |                         |                                   |                             |   |                                       |                                  |  |   |                         |                                   |  |   |  |   |   |  |                             |   |  |  |  |  |       |          |            |           |          |        |           |              |          |              |              |

Anexo III – Short Form Brief Pain Inventory. (75)

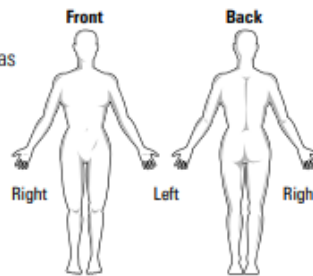
**Brief Pain Inventory—Short Form**

First Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Last Name \_\_\_\_\_ Time \_\_\_\_\_

1. Throughout our lives, most of us have had pain from time to time (such as minor headaches, sprains, and toothaches). Have you had pain other than these everyday kinds of pain today?  
 Yes  No

2. On the diagram, shade in the areas where you feel pain. Put an X on the area that hurts the most.



3. Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain at its **worst** in the last 24 hours.

No pain | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Worst pain imaginable

4. Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain at its **least** in the last 24 hours.

No pain | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Worst pain imaginable

5. Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain on the **average**.

No pain | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Worst pain imaginable

6. Please rate your pain by circling the one number that tells how much pain you have **right now**.

No pain | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Worst pain imaginable

Cont'd ▶

Anexo III – Short Form Brief Pain Inventory. (75) (cont.)

**Brief Pain Inventory—Short Form (cont'd)**

7. What treatments or medications are you receiving for your pain?

\_\_\_\_\_

8. In the last 24 hours, how much relief have pain treatments or medications provided? Please circle the one percentage that shows how much **relief** you have received.

|           |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |                 |
|-----------|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----------------|
| No relief | 0% | 10% | 20% | 30% | 40% | 50% | 60% | 70% | 80% | 90% | 100% | Complete relief |
|-----------|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----------------|

9. Circle the one number that describes how, during the past 24 hours, pain has interfered with your:

**A. General activity**

|                    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |                       |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|-----------------------|
| Does not interfere | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Completely interferes |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|-----------------------|

**B. Mood**

|                    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |                       |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|-----------------------|
| Does not interfere | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Completely interferes |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|-----------------------|

**C. Walking ability**

|                    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |                       |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|-----------------------|
| Does not interfere | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Completely interferes |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|-----------------------|

**D. Normal work** (includes both work outside the home and housework)

|                    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |                       |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|-----------------------|
| Does not interfere | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Completely interferes |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|-----------------------|

**E. Relations with other people**

|                    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |                       |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|-----------------------|
| Does not interfere | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Completely interferes |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|-----------------------|

**F. Sleep**

|                    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |                       |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|-----------------------|
| Does not interfere | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Completely interferes |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|-----------------------|

**G. Enjoyment of life**

|                    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |                       |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|-----------------------|
| Does not interfere | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Completely interferes |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|-----------------------|