



1 2 9 0

UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Carla de Fátima Carvalho Retroz Moreira Marques

TERAPÊUTICA DA DOR EM DOENTES PALIATIVOS
PROPOSTA DE PROTOCOLO CLÍNICO

VOLUME ÚNICO

Dissertação no âmbito do Mestrado de Cuidados Continuados e Paliativos da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra Orientada pela Professora Doutora Marília Assunção Rodrigues Ferreira Dourado e Professor Doutor Joaquim Manuel Vieira da Silva
Viana e apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Dezembro de 2021

TERAPÉUTICA DA DOR EM DOENTES PALIATIVOS
PROPOSTA DE PROTOCOLO CLÍNICO

Dissertação no âmbito do Mestrado de Cuidados Continuados e Paliativos da
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

*Conhecer o desconhecido, repensar o conhecimento e reinventar o estabelecido.
Este pensamento poderia expressar o desafio constante do Homem pelo anseio da descoberta.
Fruto do contexto da realidade atual, assim como ao longo dos tempos,
o desejo de aprender traduz-se através da investigação nas mais diversas áreas do saber como resultado da
inquietaude do ser humano em busca do conhecimento.
(a autora)*

Agradecimento a Deus pela alegria dos momentos felizes e pela força nos momentos revestidos de sentido sofrimento, permitindo que o foco se mantivesse na réstia de sol por entre os pingos grossos da chuva.

I. AGRADECIMENTOS

Gostaria a autora de expressar um reconhecido agradecimento a todos aqueles que a apoiaram nas múltiplas vertentes da sua carreira académica e profissional e, de um modo particular, a todos os que contribuíram para a execução deste projeto.

Às suas três filhas e ao seu esposo pelo inestimável constante suporte e pela compreensão de terem sido privados de muitos momentos em família durante o percurso académico e o conturbado período de execução desta dissertação.

Aos seus queridos Pai (memória póstuma recente) e Mãe, a quem dedica de um modo especial este trabalho, pelo apoio incondicional e incentivo constante em todo o percurso da sua existência e por todos os ensinamentos e princípios transmitidos que, desde sempre, pautaram os seus caminhos.

Ao Professor Doutor Joaquim Viana e à Professora Doutora Marília Dourado pela honra que lhe concederam em aceitar a orientação desta tese, sem deixar de mencionar a amizade e o apoio prestado ao longo de todo o seu percurso académico e profissional.

A todos os professores deste Mestrado que através da excelência da partilha dos seus ensinamentos nos deram a oportunidade de aprendizagem tanto no âmbito científico como no aspeto pessoal e humano.

E, por último, mas não menos importante, o agradecimento a todos os colegas pela motivação e entejada que demonstraram ao longo do curso, com especial louvor pelo empenho dos alunos profissionais de saúde que, como eu, com esforço redobrado ou triplicado, não deixaram de cumprir as suas várias missões neste tão conturbado contexto pandémico.

II. RESUMO

INTRODUÇÃO: A patologia oncológica representa uma das principais causas de morte a nível global e sua prevalência tem aumentado, acompanhando o progressivo envelhecimento populacional. É uma entidade frequentemente acompanhada por quadros algícos severos experienciados pela complexidade das condicionantes biopsicossociais inerentes. A maioria dos estudos revela que a terapêutica da dor oncológica, quando adequadamente estruturada, é eficaz em mais de 90% dos casos. No entanto, apesar de reconhecidamente essencial à dignidade humana dos doentes, o tratamento da dor total ainda permanece negligenciado por muitos profissionais de saúde devido a algum desconhecimento ou falta de meios que os ajudem a colmatar estas falhas. Torna-se assim necessário o desenvolvimento de ferramentas práticas para minimizar este sofrimento através de protocolos capazes de sistematizar o conhecimento e prover os melhores cuidados aos doentes oncológicos.

OBJETIVOS: Definir um protocolo clínico em terapêutica da dor e aplicá-lo a uma amostra populacional de doentes oncológicos. Em paralelo, construir uma plataforma digital contendo os protocolos terapêuticos como fonte de informação atualizável e acessível aos profissionais de saúde.

MATERIAL E MÉTODOS: Para a elaboração do protocolo de terapêutica da dor oncológica foi realizada uma pesquisa bibliográfica de tipo exploratório e descritivo através das bases de dados *Medline* com interface de pesquisa *PubMed Advanced Search Builder*, *Cochrane Library* e *Google Académico*, introduzindo os termos *MeSH* “*cancer pain*”, “*pain management*”, “*therapeutics*” e “*palliative care*”. A pesquisa foi então restringida para “estudos em humanos”, “textos completos”, “meta-análises” “revisões sistemáticas” e “ensaios clínicos”, datados entre 2011 e 2021 e complementada com os dados da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), *DrugBank online*, além dos artigos complementares no respeito das diretrizes da Direção Geral da Saúde (DGS). A catalogação da totalidade das publicações selecionadas, eliminação dos artigos em duplicado e construção da bibliografia final foi feita através da plataforma *Mendeley*. No estudo observacional o protocolo de terapêutica da dor foi aplicado a uma amostra significativa de doentes oncológicos. A eficácia do tratamento global da dor foi avaliada através da Escala Visual Analógica (EVA) convertida em Escala Numérica (EN) antes e um mês depois da administração do protocolo terapêutico,

de modo individualizado consoante as necessidades de cada doente. A relação entre os diferentes constructos dor, ansiedade e depressão foi avaliada através da aplicação dos questionários *Brief Pain Inventory (BPI)* e *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*.

RESULTADOS: O resultado da seleção dos artigos da pesquisa bibliográfica foram utilizados para a construção do protocolo terapêutico de dor oncológica e para a contextualização teórica. No estudo observacional, a análise demográfica foi feita na população constituída por 58 mulheres e 74 homens, com idades compreendidas entre 28 e 89 anos (média 68,4) que responderam aos questionários na primeira consulta. Foram excluídos 13 doentes sem queixas algicas na primeira consulta (EVA=0). O protocolo terapêutico foi então aplicado a 119 doentes, e o registo da avaliação da eficácia do protocolo no alívio da dor foi feito em 89 doentes, uma vez que 30 doentes faleceram antes da reavaliação clínica. A relação da EVA antes e depois da aplicação do protocolo obteve resultados significativamente favoráveis com uma redução média nos valores registados de EVA 7 para 2. A correlação canónica entre as dimensões dos questionários BPI e HAD foi estatisticamente significativa.

CONCLUSÕES: Este protocolo de terapêutica da dor aplicado à amostra de 89 doentes oncológicos demonstrou ser uma ferramenta útil para tratar a dor, com repercussões positivas na vida diária. Estas avaliações demonstraram que, uma vez traçado um plano terapêutico adequado e individualizado para cada doente, o alívio da dor pode promover uma diminuição do sofrimento através da estabilização dos quadros algicos mesmo que severos. A estruturação de um protocolo terapêutico alargado através do complemento de uma plataforma digital pretendeu criar uma ferramenta prática e acessível aos profissionais de saúde para o tratamento eficaz da dor nas diversas realidades institucionais. Os projetos futuros englobam estudos com um maior número de doentes e a criação de uma aplicação digital para *smartphones*.

Palavras-chave: Terapêutica da dor, dor oncológica, protocolo clínico, cuidados paliativos.

III. ABSTRACT

INTRODUCTION: Oncologic pathology represents one of the main causes of death globally and its prevalence has increased, reflecting the progressive aging of the population. It is an entity often accompanied by severe pain and by the complexity of the inherent biopsychosocial constraints. Most studies reveal that oncologic pain therapy, when properly structured, is effective in more than 90% of cases. However, although this is admittedly essential to the human dignity of patients, the treatment of total pain still remains neglected by many health professionals due to insufficient knowledge in this matter or lack of means to help address these failures. It is therefore necessary to develop practical tools to minimize this suffering through protocols capable of systematizing knowledge to provide the best care to cancer patients.

OBJECTIVES: Define a clinical protocol in pain therapy, practical and adaptable to the various medical institutions and apply it to a population sample of cancer patients in order to demonstrate the significant relief of pain and its positive repercussion on daily life. In parallel, build an upgradable digital platform containing pain therapy protocols to be an extensive and accessible source of information to healthcare professionals.

MATERIAL AND METHODS: The cancer pain therapy protocol was elaborated based in an exploratory and descriptive bibliographic research carried out through Medline databases with search interface PubMed Advanced Search Builder, Cochrane Library and Google Academic with the MeSH terms "cancer pain", "pain management", "therapeutics" and "palliative care" (616 articles). The research was then restricted to "human studies", "full texts", "meta-analyses" "systematic reviews" and "clinical trials", dated between 2011 and 2021 (85 articles) and complemented with data from the National Medicines and Health Products Authority (INFARMED), DrugBank online, in compliance with the guidelines of the Directorate General of Health (DGS). The cataloguing of the selected publications, elimination of duplicate articles and construction of the final bibliography was done through the Mendeley platform (118 publications). In the observational study, the pain therapy protocol was applied to a significant sample of cancer patients. The efficacy of the overall pain treatment was evaluated using the Visual Analog Scale (VAS) converted into numerical scale (EN) before and one month after the administration of the therapeutic protocol, individually according to the needs of each patient. The relationship between the different constructs of pain, anxiety and depression was evaluated

by applying the Questionnaires Brief Pain Inventory (BPI) and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

RESULTS: The articles selected through the bibliographic research were used for the construction of the therapeutic protocol of oncologic pain and for the theoretical contextualization of this dissertation. In the observational study, the demographic analysis was performed in the population of 58 women and 74 men, aged between 28 and 89 years (mean 68.4) who answered the questionnaires at the first medical appointment. Thirteen patients without pain complaints were excluded (EVA=0). The therapeutic protocol was then applied to 119 patients. The recording of the evaluation of the protocol efficacy in pain relief was made in 89 patients, since 30 patients died before clinical reassessment. The VAS ratio (before and after protocol application) obtained significantly favorable results with an average reduction in the recorded values of VAS from 7 to 2. The canonical correlation between the dimensions of the BPI and HAD questionnaires was statistically significant.

CONCLUSIONS: This pain therapy protocol applied to the cancer patients sample has been shown to be a useful tool for treating pain, with positive repercussions on daily life. These evaluations demonstrated that, once an adequate and individualized therapeutic plan for each patient is designed, pain relief can promote a decrease in suffering through the stabilization of pain conditions, even if in severe pain. The structuring of an extended therapeutic protocol through the complement of a digital platform aimed to create a practical and accessible tool for health professionals for the effective treatment of pain in the various institutional realities. Future projects include studies with a larger number of patients and the creation of a digital application for smartphones.

Keywords: Pain therapy, oncological pain, clinical protocol, palliative care.

IV. ÍNDICE

I.	AGRADECIMENTOS	III
II.	RESUMO	IV
III.	ABSTRACT.....	VI
IV.	ÍNDICE.....	VIII
V.	ÍNDICE DE QUADROS E GRÁFICOS.....	IX
VI.	ABREVIATURAS.....	X

PARTE I	1	
1.	INTRODUÇÃO	1
2.	ENQUADRAMENTO TEÓRICO	2
3.	OBJETIVOS	12
4.	MATERIAL E MÉTODOS.....	12
4.1.	Pesquisa da Literatura Científica.....	12
4.2.	Estudo Observacional	15
5.	RESULTADOS.....	16
5.1.	Pesquisa da Literatura Científica.....	16
5.2.	Estudo Observacional.....	16

PARTE II	22	
PROTÓCOLO CLÍNICO DE TERAPÊUTICA DA DOR ONCOLÓGICA	22	
A.	TERAPÊUTICA NÃO-FARMACOLÓGICA DA DOR ONCOLÓGICA	25
B.	TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA DOR ONCOLÓGICA	26
C.	TÉCNICAS ANALGÉSICAS INVASIVAS.....	40
DISCUSSÃO.....	43	
CONCLUSÃO	46	
BIBLIOGRAFIA.....	47	
ANEXOS.....	57	

V. ÍNDICE DE QUADROS E GRÁFICOS

Quadro 1: Classificação da Dor.....	7
Quadro 2: Estratégia de abordagem inicial no doente com dor oncológica.....	22
Quadro 3: Terapêutica Não-Farmacológica da Dor	25
Quadro 4: Terapêutica Farmacológica da Dor Aguda.....	28
Quadro 5: Fármacos Na Terapêutica da Dor Aguda ou Irruptiva	29
Quadro 6: Fármacos Coadjuvantes	39
Quadro 7: Técnica Invasiva Epidural	42
Quadro 8: Analgésicos não-opioides	63
Quadro 9: Analgésicos Opioides	65
Quadro 10: Fatores de conversão entre opioides e Rotação de opioides	71
Quadro 11: Terapêutica da Depressão	79
Fluxograma 1: Metodologia de pesquisa literatura científica	14
Fluxograma 2: Critérios de inclusão/exclusão dos doentes	18
Fluxograma 3: A correlação canónica entre as dimensões dos questionários <i>BPI</i> e <i>HAD</i>	21
Fluxograma 4: Recomendações para a Terapêutica da Dor Oncológica segundo a OMS	23
Fluxograma 5: Estratégia de abordagem no doente com dor.....	24
Fluxograma 6: Terapêutica da Dor Aguda ou Irruptiva	28
Fluxograma 7: Protocolo Terapêutica Dor Oncológica	34
Figura 1: Escata Analgésica da OMS adaptada e modificada.	31
Figura 2:Terapêutica Multimodal da Dor Neuropática.....	32
Gráfico 1: Sexo.....	17
Gráfico 2: Estado civil	17
Gráfico 3: Idades.....	18
Gráfico 4: Diagnósticos.....	19
Gráfico 5: Tipos de dor	20
Gráfico 6: Regressão linear dos valores de EVA antes e depois do protocolo	20

VI. ABREVIATURAS

AD – Antidepressivos	IM - Intramuscular
ADT – Antidepressivos Tricíclicos	INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, Instituto Público
AVC – Acidente Vascular Cerebral	IRC – Insuficiência Renal Crónica
AVDs- Atividades de Vida Diária	NDD – Neuropatia Diabética Dolorosa
<i>BPI – Brief Pain Inventory</i>	<i>NGF – Nerve Growth Factor</i>
CP – Cuidados Paliativos	NMDA – N-Metil-D-Aspartato
CRPS - Complex Regional Pain Syndrome	NT - Neurotransmissores
DA – Dor Aguda	OMS – Organização Mundial de Saúde
DC – Dor Crónica	ONU – Organização das Nações Unidas
DCO - Dor Crónica Oncológica	<i>PAINAD Pain Assessment in Advanced Dementia</i>
DGS – Direção Geral de Saúde	PO – - - per os
DMF – Dor do Membro Fantasma	<i>PPS - Palliative Performance Scale</i>
DN – Dor Neuropática	QV – Qualidade de Vida
DNS - Dor Nociceptiva Somática	RMN – Ressonância Magnética Nuclear
DNV - Dor Nociceptiva Visceral	SC – Subcutâneo
EN – Escala Numérica	SNAS - Sistema nervoso autónomo simpático
ESAS – <i>Edmonton Symptom Assessment System</i>	SNC – Sistema Nervoso Central
EV – Endovenosa	SNG – Sonda Nasogástrica
EVA – Escala Visual Analógica	SNP – Sistema Nervoso Periférico
<i>IASP – International Association for the Study of Pain</i>	SNS – Serviço Nacional de Saúde
ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva	TAC – Tomografia Axial Computadorizada
<i>ICD-11 – International Classification of Diseases 11th Revision</i>	TENS - Estimulação nervosa transcutânea eléctrica
<i>IGF – Insulin-like Growth Factor</i>	UCP – Unidade de Cuidados Paliativos
IL – Interleuquina	

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é atualmente um denominador comum a nível mundial¹ e encerra em si uma dualidade relevante. Por um lado, representa um aumento da esperança de vida devido ao desenvolvimento biotecnológico da Medicina² e, por outro, aumenta a probabilidade de diagnósticos de patologias crónicas, avançadas e incuráveis.³

A patologia oncológica constitui, assim, uma das principais causas de morte a nível global^{4,5} e a sua incidência foi estimada em 19.3 milhões de novos casos e responsável por quase 10 milhões de mortes em 2020.⁵ A *Global Cancer Burden* estima ainda que em 2040 haja um aumento de aproximadamente 50% dos novos casos.⁵

É relevante salientar que, apesar da complexidade biopsicossocial da patologia oncológica, a dor severa que frequentemente a acompanha é passível de ser aliviada em mais de 90% dos casos.⁶ A dor crónica, os distúrbios do sono e alterações das atividades de vida diária (AVDs) podem acarretar agravamento do estado basal de ansiedade e depressão que por sua vez alteram fisiologicamente o limiar de dor.^{7,8} Este descontrolo do sistema psicossomático pode influenciar a patologia e o sucesso da terapêutica.⁹

Neste contexto, o sofrimento é frequentemente simbolizado pela presença de um dos mais temidos sintomas, a dor. Ao longo dos tempos, apesar do controlo da dor ser um dever ético e um direito universal do ser humano este, nem sempre, foi reconhecido como uma prioridade na prestação de cuidados de saúde.^{10,11} A maioria dos estudos iniciam com a informação de que, apesar de haver meios disponíveis para o eficaz controlo da dor oncológica, ainda uma grande parte dos doentes são inadequadamente tratados.^{12,13,14} A Organização Mundial da Saúde (OMS) apresenta números na ordem dos seis milhões de doentes a nível mundial.^{8,15} Alguns estudos comprovam que quando o tratamento da dor crónica e os cuidados holísticos para evitar o sofrimento são iniciados após o diagnóstico de uma doença grave, além de eticamente imprescindíveis, podem alterar o curso da doença prolongando a sobrevivência do doente.¹⁶

Deste modo, constata-se a irrefutável necessidade em definir e divulgar protocolos que ajudem aos profissionais de saúde a aliviarem o sofrimento dos seus doentes, contribuindo para a humanização dos cuidados, fundamentados na busca de respostas em tempo útil, para uma população cuja fragilidade e finitude se assumem como uma realidade constante.¹⁰ Com base nos princípios éticos, é consensual a premissa Hipocrática de que as equipas médicas procurarem estabelecer um plano terapêutico adequado e individualizado para cada doente.^{17,18} Porém, devido às suas particulares características - grande instabilidade patente, estrato etário elevado, polifarmácia associada e uma multidisciplinariedade de cuidadores envolvidos¹⁷ - a concretização deste plano terapêutico global revela-se como um grande desafio.¹⁸

2. ENQUADRAMENTO TEÓRICO

DEFINIÇÕES DE DOR

A *International Association for the Study of Pain (IASP)* estabeleceu em 1979 uma definição amplamente utilizada durante vários anos.^{19,20} No entanto, os profissionais da área, em consenso, entenderam que se justificava uma reavaliação geral dos conceitos ligados à dor. Foi então constituída, em 2018, uma *Task Force* multinacional especializada que promoveu uma revisão geral recomendada pelo Subcomité de Taxonomia, aceite por unanimidade pelo Conselho da IASP em 2020.^{21,22}

Assim, DOR ficou definida como sendo “UMA EXPERIÊNCIA SENSITIVA E EMOCIONAL DESAGRADÁVEL, ASSOCIADA, OU SEMELHANTE ÀQUELA ASSOCIADA, A UMA LESÃO TECIDUAL REAL OU POTENCIAL.” Esta última revisão estabeleceu, ainda, que as notas explicativas incluissem uma lista com a etimologia.^{22,21,20} Assim, a definição de dor subentende-se como sendo uma sensação subjetiva, individual, multidimensional e com ampla variabilidade na sua perceção e expressão mediante o mesmo estímulo nóxico.²¹

A dor está presente na maioria das patologias e, muitas vezes, é o primeiro fator de alerta para um mau funcionamento do organismo que, apesar de frequente, ainda constitui um desafio devido à ausência de instrumentos de monitorização direta e específica. Devido a complexidade e alta diversidade da patologia oncológica os respetivos eventos álgicos podem ser de múltiplos tipos.²³

DOR AGUDA (DA). Classificada como um sintoma, é definida como uma dor de início recente e limitada no tempo (inferior a 3 meses), apresentando uma relação temporal e causal bem definida. É considerada um sinal de alerta de grande significado e importância uma vez que habitualmente é o principal motivo de procura dos cuidados de saúde por ser revelador de alguma situação patológica em evolução que pode necessitar, atempadamente, de algum tipo de intervenção terapêutica.²⁴ Esta dor tem vital função de alerta, mas apenas numa primeira fase da sua incidência, ou seja, se não tratada, atempada e eficazmente, pode conduzir a um aumento de morbidade e prolongar um eventual internamento ou dependência de unidade de saúde, além de se poder vir a transformar em DC.¹⁴

DOR AGUDA INCIDENTAL é denominada a dor nociceptiva causada por um agente agressor de forma incisiva, com origem perfeitamente definida e limitada no tempo, ou seja, uma vez passada a agressão, o efeito álgico cessa²⁵. É uma dor transitória, previsível e associada a estímulos. Pode ser voluntária (como por exemplo, a mobilização) ou involuntária (tosse, defecação e micção) ou, ainda, causada por procedimentos invasivos (punção de uma agulha, a realização do penso de úlcera da pele, colocação de um dreno torácico, etc.).²⁶

DOR IRRUPTIVA (DI)²⁷ é denominada a dor inesperada que surge num contexto de DC tratada e estabilizada e que, sem causa aparente, ultrapassa o limiar de dor e aparece de forma súbita.^{28,29} É muito importante esta definição, pois por vezes algumas queixas álgicas podem ser, erroneamente, definidas por DI.³⁰ Portanto, não é dor irruptiva a dor que se mantém, mesmo que esporadicamente, num contexto de dor basal crónica mal controlada, ou ainda, uma dor que surge no fim da duração de ação prevista do medicamento.²⁷

A **DOR CRÓNICA (DC)** é definida por persistir para além do tempo “normal de cura” (questão sempre levantada em oncologia³¹) e não encerra em si a função primordial de alerta da nociceção fisiológica da DA. É classificada como uma doença em si mesma, devido às suas características e às suas consequências a nível biossocioeconómico.²¹ É definida por apresentar uma duração que excede os três aos seis meses e a nível fisiopatológico é assumidamente desnecessária, causadora de sofrimento, muitas vezes, intolerável ou insuportável.²¹ É considerada uma das principais causas de absentismo, incapacidade temporária ou permanente, geradora de elevados custos ao sistema de saúde, com repercussões incensuráveis devido à interferência na QV dos doentes e suas famílias.^{32,33} Pode ser classificada como dor não-oncológica ou dor oncológica. A patologia oncológica, devido a sua grande complexidade, pode englobar todos os tipos de dor. É frequentemente acompanhada de dor moderada a severa, encerra em si uma

grande impacto biopsicossocial³¹ e a sua avaliação e monitorização acompanham-se, igualmente, de grande complexidade³⁴. A excelente notícia fundamenta-se na luta contra a passividade geral, sendo que uma vez tomadas medidas robustas eficazes e atempadas, pode ser evitável na maioria das vezes, quebrando o ciclo futuro de consequências possivelmente nefastas.³⁵

DOR NOCICEPTIVA SOMÁTICA (DNS)³⁶ é a descrição da dor resultante da ativação fisiológica dos recetores, associada a lesões dos tecidos musculares, ósseos, articulares ou ligamentosos. Caracteriza-se por ser mais superficial, intensa, de localização precisa e pode aumentar com os movimentos e aliviar com o repouso. Os exemplos típicos são as dores causadas pela ferida de uma incisão cirúrgica, metástases ósseas ou dores articulares.

DOR NOCICEPTIVA VISCERAL (DNV) é a denominação da dor relativa à lesão a nível dos órgãos profundos ocorrendo, do mesmo modo, a ativação dos nociceptores parietais viscerais. A DNV tem características difusas, de carácter persistente e com localização imprecisa e profunda. Como exemplos podemos citar as dores em órgãos profundos com atingimento ou repercussão a nível das suas cápsulas, causadas por tumores de volumes consideráveis ou metastização a nível abdominal ou peritoneal.

DOR NEUROPÁTICA (DN) é a denominação da dor que surge por disfunção ou lesão direta ou indirecta do sistema nervoso central (SNC) ou periférico (SNP) através do desencadear de impulsos nervosos ectópicos, tornando a sua fisiopatologia distinta da dor nociceptiva. Este facto salienta a razão do seu tratamento ser tão específico e apoiado em analgésicos coadjuvantes, com mecanismos de ação que interferem direta ou indiretamente nas vias da dor, como os ADs, anticonvulsivantes, anestésicos locais, cetamina, etc. Outro mecanismo fisiopatológico menos compreendido e gerador de DN a nível central resulta da perda da capacidade da função inibitória descendente.³⁷

A DN possui características marcantes que devem sempre ser identificadas em qualquer doente com queixas algícas para poderem ser especificamente tratadas. Dentre estas características destacam-se as dores do tipo “choque eléctrico”, sensação de “queimadura”, disestesia, parestesia, alodinia (interpretação como sendo dolorosa a sensação causada por estímulo não-nóxico) e hiperalgesia (hiperexcitabilidade neuronal e percepção sentida de modo exagerado e desadequada ao estímulo nóxico provocado).³⁸

A expressão exponencial dos canais de sódio (mecanismo de ação dos anestésicos locais) ocorre nos neurónios periféricos e centrais. A hiperalgesia assenta na atuação dos receptores N-metil D-aspartato (NMDA). A estimulação das fibras nervosas aferentes promove libertação de glutamato que, ativando os recetores NMDA no cornu posterior (interação da Cetamina e Canabinóides) aumentará o influxo de iões cálcio (atuação dos anticonvulsivantes), resultando em *wind-up* (aumento exponencial da excitabilidade neuronal). Os exemplos mais comuns de DN, a nível periférico, que envolvem os mecanismos atrás sinteticamente mencionados são: envolvimento do plexo celiaco em neoplasia pancreática,³⁹ metastização na coluna lombar com compressão radicular, nevralgia pós-herpética, nevralgia do trigêmeo, neuropatia diabética, neuropatia pós-cirúrgica e neuropatia pós-traumática (avulsão do plexo cervical); e a nível central: esclerose múltipla, a dor sequelar pós-acidente vascular cerebral (AVC), traumatismo ou isquémia medular, radiculopatia por hérnia discal da coluna com compressão medular e a dor do membro fantasma (DMF).³⁸

DOR SIMPÁTICA é a denominação da dor resultante da hiperatividade do SNAS e como tal, denomina-se como a dor acompanhada de alterações da vascularização tecidual, nomeadamente, quadros algícos em isquémia crónica ou em contexto pós-traumático ou pós-cirúrgico, o denominado Síndrome Doloroso Regional Complexo (*Complex Regional Pain Syndrome - CRPS*).⁴⁰ A sintomatologia comum envolve hiperidrose localizada ao membro afetado, hipersensibilidade, edema, alterações tróficas e impotência funcional grave. O seu tratamento baseia-se no bloqueio do SNAS quer através de medicação sistémica quer através de bloqueio por técnicas invasivas sob ecografia, fluoroscopia ou Ressonância Magnética Nuclear (RMN) (bloqueios nervosos ou simpaticectomia química). O objetivo deste tratamento, para além de alívio do sofrimento imediato, tem a principal função de possibilitar a realização de fisioterapia intensiva para a reabilitação do aspeto funcional a longo prazo. O ponto-chave da eficácia da terapêutica é que deve ser iniciado tratamento intensivo o mais precocemente possível. Uma vez instalado um quadro arrastado de CRPS, o tratamento é cada vez menos satisfatório. Importa ainda referir o CRPS tipo II quando há igualmente envolvimento de lesão neurológica associado à DN.⁴⁰

DOR NOCIPLÁSTICA é um termo que não envolve características físicas e é de difícil diagnóstico etiopatogénico.²¹ Na última revisão pela IASP foi considerada com sendo uma dor que surge da alteração da nociceção, mas sem evidência de lesão tecidual ou estimulação dos nociceptores periférico que possa desencadear dor.⁴¹ O *stress* extremo, com o desencadear de quadros graves de ansiedade (e futura depressão se mantido cronicamente), provoca a ativação do

sistema nervoso autónomo e pode causar aumento da frequência cardíaca, respiratória e tensão arterial²¹ e do 5º sinal vital, a dor e esta etiopatogenia pode desencadear quadros somáticos crónicos e acompanhar as patologias oncológicas.²¹ A sua etiologia é multifactorial e pode implicar fatores genéticos, físicos, psicológicos e ambientais. Estudos têm demonstrado que os fatores genéticos associados aos polimorfismos podem afetar a susceptibilidade e severidade dos sintomas. O tratamento, igualmente, deve ser multidisciplinar, acompanhando a diversidade da etiologia.²¹

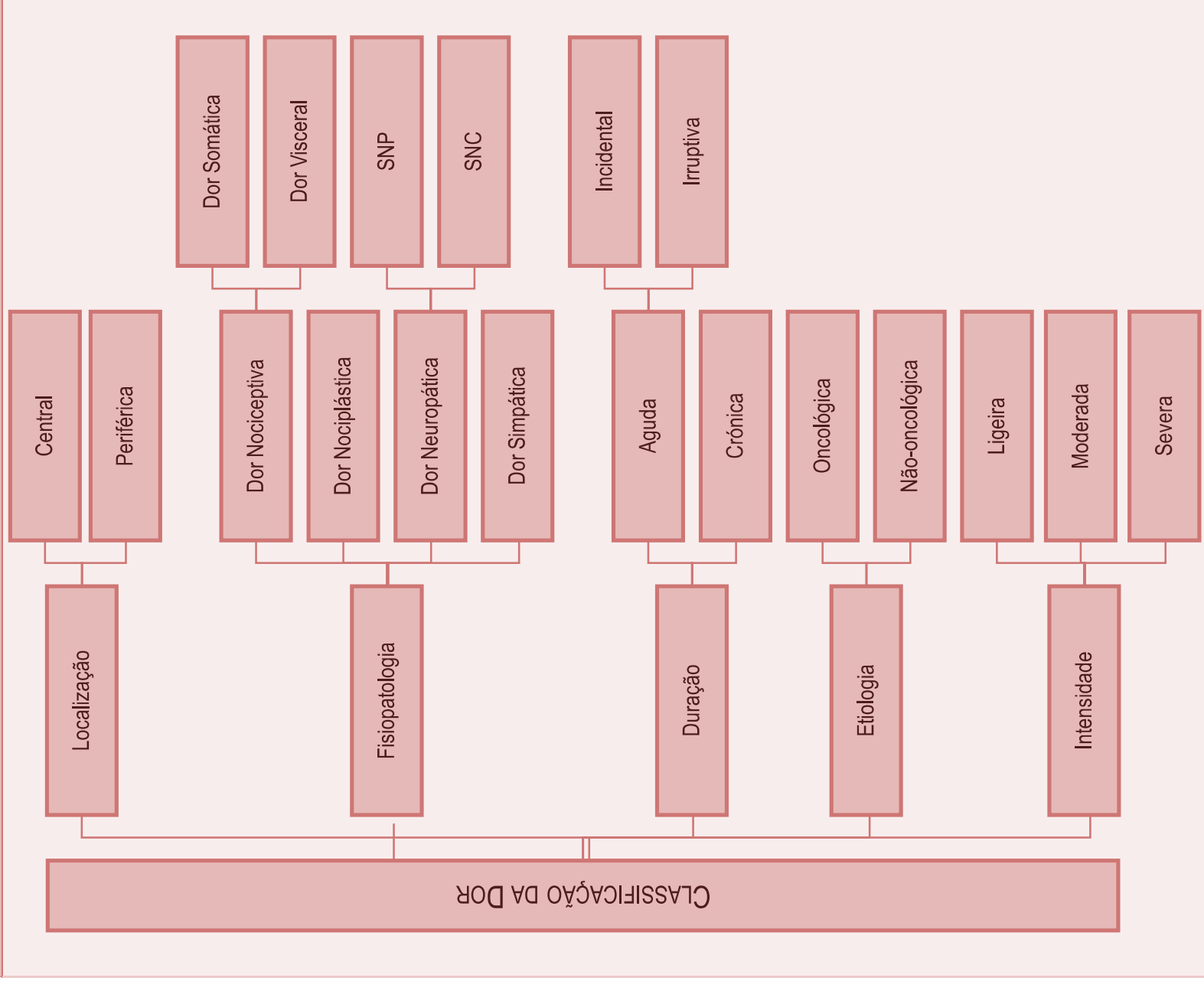
CLASSIFICAÇÃO DA DOR

A uniformização da linguagem e a utilização de termos universais são essenciais para suprimir registos erráticos que podem subvalorizar situações graves encobertas por *vieses estatísticos*.⁴² Segundo os resultados dos trabalhos publicados pela *IASP*, ficou definida a nova edição da *International Classification of Diseases 11th Revision (ICD-11)* adotada pela OMS em 2019 e que inclui, pela primeira vez, uma classificação para a dor crónica (DC),^{43,44} incluindo a dor oncológica.⁴⁵ A importância deste facto estabelece oficialmente a dor como uma condição de saúde com grave repercussão a variados níveis e que está a transformar, a nível global, a investigação e a contextualização dos cuidados dos doentes com dor.

Segundo a ICD-11, foram dadas prioridades à etiologia da dor, aos mecanismos fisiopatológicos e à localização anatómica. A maior acessibilidade reside no princípio da atribuição de códigos diagnósticos uniformes designado por “parentalidade múltipla”, permitindo que o mesmo diagnóstico seja enquadrado em diferentes categorias. Assim, a nova categoria para DC compreende as patologias mais relevantes, estando estas divididas em sete grupos: 1) DC primária; 2) DC oncológica⁴⁵; 3) DC pós-cirúrgica ou pós-traumática; 4) DC neuropática; 5) DC visceral; 6) DC orofacial (inclui cefaleias) e 7) DC musculoesquelética.⁴³ Nestes grupos estão subdivididas especificidades que poderão ser pertinentes no estabelecimento de uma terapêutica individualizada (Anexo 1).^{22,43,46}

Dentre as variadas classificações da dor, enumeram-se as divisões mais clássicas: Classificação da Dor quanto à duração (DA e DC), quanto à distribuição anatómica (Central e Periférica), quanto à fisiopatologia (Nociceptiva Somática e Visceral, Neuropática, Simpática e Nociplástica), quanto à etiologia (Oncológica e Não-oncológica) e quanto à intensidade (Ligeira, Moderada e Severa).²¹ (Quadro 1)

QUADRO 1: CLASSIFICAÇÃO DA DOR



AVALIAÇÃO DA DOR ONCOLÓGICA

O inesgotável universo científico do estudo da dor crónica, e em particular da dor oncológica, revela-se de alta complexidade, apresenta um intrínseco critério de subjetividade e pode influenciar a QV a tal ponto que é definida como uma síndrome e não apenas como um sintoma.⁴⁷

A DGS, através da Circular Normativa nº9 de 14/6/2003 no âmbito do Plano Nacional de Luta Contra a Dor, instituiu a dor como o 5º sinal vital,⁴⁸ finalmente valorizando a sua avaliação como de vital importância, não só pelos óbvios motivos éticos e humanos, como pelo reconhecimento científico da interferência fisiopatológica da dor na maioria dos diversos estados patológicos.^{49,50} Estas normativas estabelecem, deste modo, a necessidade do registo regular da dor em todos os serviços prestadores de cuidados de saúde, sempre que indicado, para uma correta avaliação clínica global do doente.^{48,51,52}

No âmbito de um adequado e individualizado programa de terapêutica da dor destacam-se, como orientações técnicas para o seu controlo eficaz, a avaliação e monitorização da intensidade da dor e o seu registo sistemático, de modo que a instituição da terapêutica promova a melhoria significativa da QV do doente.

A avaliação da dor consiste na observação atenta da verbalização pelo doente e das suas expressões facial e corporal. Seguidamente realiza-se a aplicação de escalas que permitem uniformizar e sistematizar a quantificação e a qualificação da dor. A seleção da escala deve priorizar a idade, situação clínica, propriedades psicométricas, critérios de interpretação e facilidade de aplicação.³⁴

INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO UNIDIMENSIONAIS

- ESCALA VISUAL ANALÓGICA

A Escala Visual Analógica (EVA) consiste numa linha horizontal, ou vertical, com 10 centímetros de comprimento, em cujas extremidades estão descritas as classificações “Sem Dor” e “Dor Máxima”. O doente através de uma linha assinala o ponto que melhor representa a intensidade da sua dor, sendo depois registada como a medição em centímetros. Habitualmente, para facilidade de registos e avaliação, a EVA é convertida numa escala numérica.

- **ESCALA NUMÉRICA**

Através da Escala Numérica (EN) que utiliza apenas números para descrever a dor, sendo que 0 representa a ausência de dor e 10 o máximo de dor (dor insuportável).

- **ESCALA QUALITATIVA**

Escala Qualitativa – Escala em que a intensidade da dor é avaliada através utilização de descritores verbais.

- **ESCALA EXPRESSÃO FACIAL**

Escala em que através de desenhos de expressões faciais o doente escolhe o que melhor descreve a sua dor. Face com expressão feliz será ausência de dor, ao passo que a expressão triste a chorar, será a pior dor sentida. Esta escala é principalmente utilizada para a monitorização da dor em crianças e adultos analfabetos ou com algum grau de atraso cognitivo ou demência. (Anexo 3)

INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO MULTIDIMENSIONAIS

Para além das medidas unidimensionais de avaliação da dor, foram desenvolvidos outros questionários de avaliação multidimensional que engloba vários parâmetros que permitem avaliar a dor em toda a sua extensão e áreas de influência.¹⁰

O Inventário Resumido da Dor, traduzido e adaptado para português⁵³ do *Brief Pain Inventory (BPI)*.^{54,55} Foi desenvolvido a partir do *Wisconsin Brief Pain Questionnaire* e avalia a intensidade da dor e o grau de interferência com a função, utilizando EN 0-10. Pode ser auto-aplicável, em contexto de entrevista clínica e a maioria dos doentes pode concluir a versão curta do BPI em 5 minutos. Inclui 15 itens que avaliam a existência, a severidade, a localização num gráfico corporal, a variabilidade da dor ao longo do tempo, as estratégias terapêuticas aplicadas e a eficácia do tratamento da dor.⁵⁶ A avaliação da interferência funcional é feita em 7 aspetos da vida que incluem as capacidades de realização da atividade geral, deambulação e trabalho normal, para além da interferência com as relações com o humor, sono e prazer em viver, assim como as relações interpessoais.^{54,55,57} (Anexo 4)

A *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)* elaborada e publicada por *Zigmond e Snaitth* em 1983⁵⁸ e validada para a versão portuguesa por Pais-Ribeiro em 2007⁵⁹ é uma escala de autoavaliação que pretende promover a identificação dos processos emocionais presentes em

uma patologia de natureza física estudada em ambiente de ambulatório hospitalar. Uma vez identificadas a presença de ansiedade e depressão associada a uma doença devem ser tratadas. Este dado tem-se revelado importante, principalmente na patologia oncológica, pois pode interferir com a própria adesão à terapêutica da dor e a sua eficácia. (Anexo 5)

Outro questionário de muito fácil aplicação, validado para português e fornece dados importantes é o chamado DN4⁶³, um questionário específico para avaliação da presença de DN (lesão no SNP ou SNC) com base em 4 questões-base. Serve para alertar a necessidade de identificar a presença deste peculiar tipo de dor uma vez que seu tratamento é muito específico. Inclui 10 itens relacionados com características da dor, dos quais 7 estão relacionados com as características da dor descritas pelo próprio doente e 3 são dependentes de um breve exame físico identificando regiões de hipoestesia ao tato, à picada ou regiões de alodinia tátil.³⁸ (Anexo 6)

Para além das mais comumente utilizadas escalas de avaliação atrás mencionadas, importa apenas referir outras escalas muito úteis em cuidados paliativos devido a frequente evolução da gravidade do quadro clínico com envolvimento cognitivo. Não sendo objetivo deste trabalho serão apenas referenciadas. São elas: a *Pain Assessment in Advanced Dementia – PAINAD*⁶⁰ ou Escala de Avaliação de Dor em Demência Avançada (versão portuguesa)⁶¹, a *Behaviour Pain Scale (BPS)* ou Escala Comportamental de Dor (versão portuguesa)⁶² e a Escala Doloplus^{63,64}, além da *Edmonton Symptom Assessment System (ESAS)* é outra escala multidimensional, muito usada pela objetividade, eficácia de avaliação e facilidade de aplicação.^{65,66} (Anexos 7 a 10)

Mediante algumas das medidas de avaliação da dor atrás apresentadas, constata-se, assim, que pode existir uma grande variabilidade na percepção e expressão da Dor, face a um mesmo estímulo doloroso. Se por um lado a DA, como a dor pós-operatória ou a dor pós-traumática, é, habitualmente, limitada no tempo, a DC é, muitas vezes, rebelde, levando a sequelas incapacitantes se não for atempadamente tratada.

No entanto, todos os tipos de dor induzem um sofrimento evitável, frequentemente intolerável, refletindo-se, negativamente, na QV dos doentes. Para que tal não aconteça a dor deve ser eficazmente tratada, mas necessita antes disso, ser identificada, avaliada e mensurada apropriadamente.

Assim, a monitorização da dor oncológica deve ser efetuada através da aplicação regular e sistemática das escalas utilizadas na avaliação inicial, de modo a acompanhar a evolução da intensidade e das características da dor, o aparecimento de novos tipos de dor pela evolução da

patologia oncológica, principalmente, para controlar a eficácia da analgesia e permitir um adequado reajuste da terapêutica sempre que necessário.⁶⁷ A frequência dessa avaliação rege-se pelos mesmos critérios dos demais sinais vitais durante avaliações objetivas do estado clínico do doente, ou ainda, em situações de reajuste terapêutico, durante o internamento hospitalar e procedimentos invasivos dolorosos.

O doente e/ou cuidador devem ser envolvidos em todo o processo de cuidados de controlo da dor, planeando intervenções individualizadas de acordo com o conhecimento que tem do mesmo, sempre em articulação com a equipa multidisciplinar, de forma a serem aplicadas as estratégias de controlo da dor (farmacológicas e não-farmacológicas), tanto para o tratamento como para a sua prevenção.⁶⁷

ACOMPANHAMENTO BIOPSIKOSSOCIAL

O aspeto biopsicosocial deve ser identificado e avaliado num doente portador de dor oncológica e, prioritariamente, num doente com necessidades de cuidados paliativos. A cronicidade de uma entidade patológica, principalmente se envolver um componente álgico marcado, pode acarretar interferências a variados níveis, nomeadamente a nível biológico (lesão tecidual e componente somático), cognitivo (memória e expectativas), emocional (ansiedade e depressão) e ambiental (condicionamento e o reforço positivo).⁶⁸

É igualmente importante o investimento na melhoria das técnicas de comunicação, por estas constituírem a base da arte em Medicina.⁶⁹ Apesar da comunicação médico-doente ser influenciada pela personalidade e valores educativos, esta exige a aprendizagem de técnicas e competências comunicacionais⁷⁰, de modo a minimizar as barreiras inerentes a este processo. Assim, estão bem definidos três diferentes propósitos na comunicação médico-doente: o estabelecimento de uma boa relação interpessoal, a promoção da troca de informações úteis⁷¹ e a prescrição de tratamentos com base em decisões partilhadas.⁷²

Assim, a comunicação do profissional de saúde, centrada no doente⁷¹, deve privilegiar o seu esclarecimento e a sensibilização dos seus familiares. A decisão partilhada tem um impacto muito significativo na adesão aos cuidados,^{73,74} na QV e na satisfação do doente. A relação humana e empática é importante para o sucesso terapêutico e a consequente redução da ansiedade e depressão inerente à patologia.⁷⁵

3. OBJETIVOS

O objetivo principal deste projeto é definir um protocolo clínico em terapêutica da dor oncológica, prático e adaptável às diversas instituições médicas. Aplicá-lo a uma amostra populacional de doentes oncológicos e demonstrar a repercussão positiva do alívio significativo da dor.

Em paralelo, construir uma plataforma digital contendo os protocolos de terapêutica da dor como fonte de informação atualizável e acessível aos profissionais de saúde. Este aspeto não obsta a que seja feita referência a técnicas especializadas necessárias em dor refratária.

4. MATERIAL E MÉTODOS

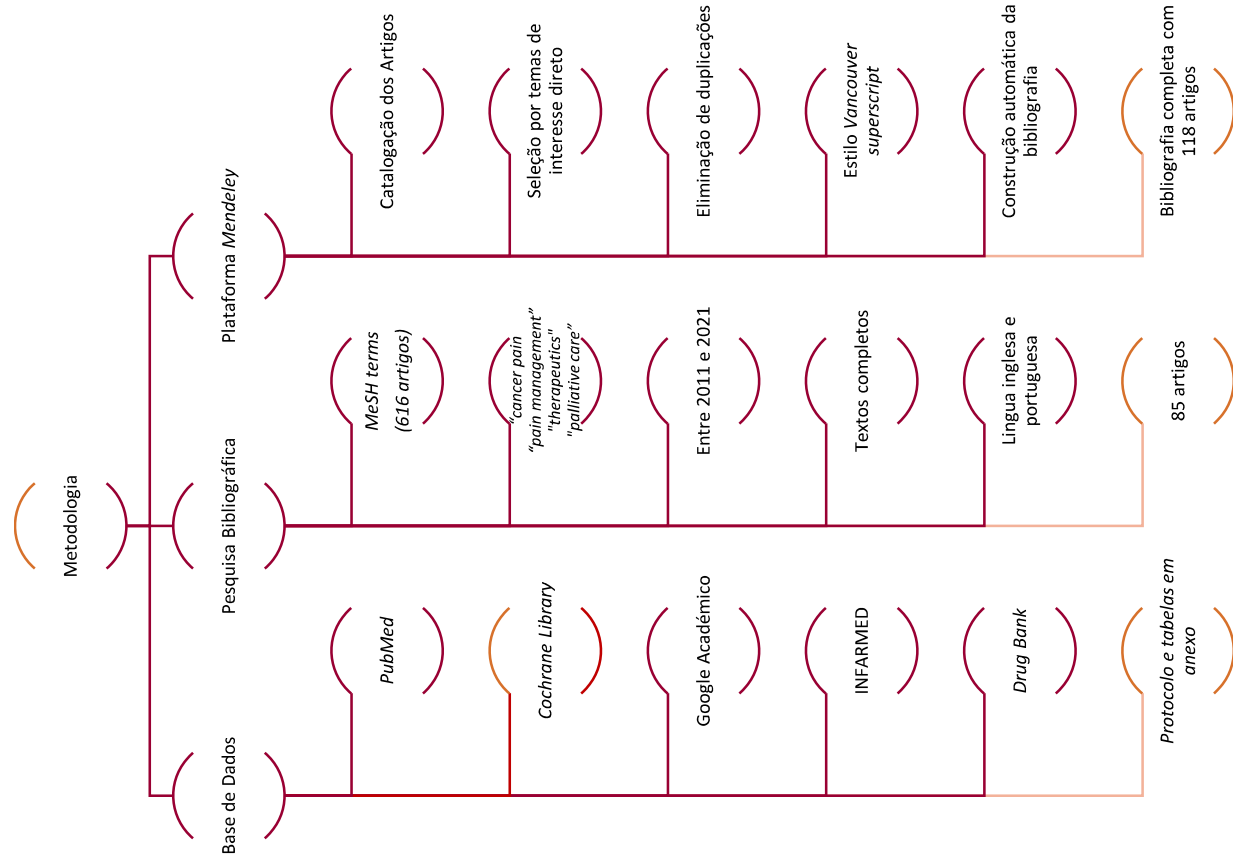
4.1. PESQUISA DA LITERATURA CIENTÍFICA

Para a elaboração do Protocolo Terapêutico foi realizada uma pesquisa bibliográfica de tipo exploratório e descritivo, baseado na revisão da literatura científica através das bases de dados *Medline* com interface de pesquisa *PubMed Advanced Search Builder - National Library of Medicine e Cochrane Library*. Foram selecionados os seguintes critérios: “*cancer pain*”[MeSH Terms] AND “*pain management*”[MeSH Terms] AND “*therapeutics*”[MeSH Terms]. A pesquisa foi então restringida através da aplicação dos filtros “estudos em humanos”, “textos completos”, “ensaios clínicos”, “meta-análises” e “revisões sistemáticas”, datados entre 2011 e 2021 e selecionados após análise do sumário conforme seu interesse direto para o tema da dissertação. Após a restrição da pesquisa bibliográfica os artigos foram exportados para a plataforma *Mendeley* para a catalogação das publicações, eliminação dos artigos em duplicado e construção da bibliografia, segundo o estilo *Vancouver superscript* referenciada ao longo de todo o texto e enumerada no final da dissertação.

A pesquisa através das restrições gerou 616 artigos, passando a 604, 252 e 235 conforme o quadro abaixo. Destes, foram selecionados 85 artigos pelo interesse do título e adequação do sumário. A pesquisa anterior, complementada por artigos selecionados através da base de pesquisa Google Acadêmico e associada aos dados obtidos através da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), *DrugBank online*, no respeito das diretrizes da Direção Geral da Saúde (DGS) gerou no total 118 artigos que foram estudados e utilizados para a estruturação da bibliografia.

1.	((CANCER PAIN[MESH TERMS]) AND (PAIN MANAGEMENT[MESH TERMS])) AND (THERAPEUTICS[MESH TERMS]),,,"""CANCER PAIN""[MESH TERMS] AND ""PAIN MANAGEMENT""[MESH TERMS] AND ""THERAPEUTICS""[MESH TERMS])"	616
2.	((CANCER PAIN[MESH TERMS]) AND (PAIN MANAGEMENT[MESH TERMS])) AND (THERAPEUTICS[MESH TERMS]),,FULL TEXT, ("""CANCER PAIN""[MESH TERMS] AND ""PAIN MANAGEMENT""[MESH TERMS] AND ""THERAPEUTICS""[MESH TERMS]) AND (FFT[FILTER])"	604
3.	((CANCER PAIN[MESH TERMS]) AND (PAIN MANAGEMENT[MESH TERMS])) AND (THERAPEUTICS[MESH TERMS]),, "FULL TEXT, BOOKS AND DOCUMENTS, CLINICAL TRIAL, META-ANALYSIS, RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL, REVIEW, SYSTEMATIC REVIEW, IN THE LAST 10 YEARS", ("""CANCER PAIN""[MESH TERMS] AND ""PAIN MANAGEMENT""[MESH TERMS] AND ""THERAPEUTICS""[MESH TERMS] AND ((y_10[FILTER]) AND (BOOKSDOCS[FILTER] OR CLINICALTRIAL[FILTER] OR META-ANALYSIS[FILTER] OR RANDOMIZEDCONTROLLEDTRIAL[FILTER] OR REVIEW[FILTER] OR SYSTEMATICREVIEW[FILTER]) AND (FFT[FILTER]))"	252
4.	((CANCER PAIN[MESH TERMS]) AND (PAIN MANAGEMENT[MESH TERMS])) AND (THERAPEUTICS[MESH TERMS]),, "FULL TEXT, BOOKS AND DOCUMENTS, CLINICAL TRIAL, META-ANALYSIS, RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL, REVIEW", ("""CANCER PAIN""[MESH TERMS] AND ""PAIN MANAGEMENT""[MESH TERMS] AND ""THERAPEUTICS""[MESH TERMS]) AND ((BOOKSDOCS[FILTER] OR CLINICALTRIAL[FILTER] OR META-ANALYSIS[FILTER] OR RANDOMIZEDCONTROLLEDTRIAL[FILTER] OR REVIEW[FILTER]) AND (FFT[FILTER]))"	235
5.	"(((CANCER PAIN[MESH TERMS]) AND (PAIN MANAGEMENT[MESH TERMS])) AND (THERAPEUTICS[MESH TERMS]) AND ((y_10[FILTER]) AND (BOOKSDOCS[FILTER] OR CLINICALTRIAL[FILTER] OR META-ANALYSIS[FILTER] OR RANDOMIZEDCONTROLLEDTRIAL[FILTER] OR REVIEW[FILTER] OR SYSTEMATICREVIEW[FILTER]) AND (FFT[FILTER]))) AND ("""PALLIATIVE CARE""[ALL FIELDS])", "FULL TEXT, BOOKS AND DOCUMENTS, CLINICAL TRIAL, META-ANALYSIS, RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL, REVIEW, SYSTEMATIC REVIEW, ("""CANCER PAIN""[MESH TERMS] AND ""PAIN MANAGEMENT""[MESH TERMS] AND ""THERAPEUTICS""[MESH TERMS] AND ("DATE PUBLICATION "2011/01/01": ""2021/12/01) AND ("""PUBMED BOOKS""[FILTER] OR ""CLINICAL TRIAL""[PUBLICATION TYPE] OR ""METAANALYSIS""[PUBLICATION TYPE] OR ""RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL""[PUBLICATION TYPE] OR ""REVIEW""[PUBLICATION TYPE] OR ""SYSTEMATIC REVIEW""[FILTER]) AND ""LOATTRFULL TEXT""[FILTER]) AND ""PALLIATIVE CARE""[ALL FIELDS]) AND ((y_10[FILTER]) AND (BOOKSDOCS[FILTER] OR CLINICALTRIAL[FILTER] OR META-ANALYSIS[FILTER] OR RANDOMIZEDCONTROLLEDTRIAL[FILTER] OR REVIEW[FILTER] OR SYSTEMATICREVIEW[FILTER]) AND (FFT[FILTER]))"	85

A publicação da dissertação em *Portable Document Format (PDF)* permite a pesquisa rápida com conteúdo associado a índices automáticos.



Fluxograma 1: Metodologia de pesquisa literatura científica

A metodologia da construção deste protocolo incluiu a sua adaptação a uma plataforma digital conferindo um caráter dinâmico pois permite atualizações constantes do conteúdo e a interação entre os profissionais de saúde pela facilidade de acesso em computador ou *smartphone*. A Plataforma Informática está acessível apenas a profissionais de saúde credenciados que tenham ao seu cargo o tratamento de doentes portadores de dor crónica através de qualquer dispositivo online. O acesso preliminar é feito através do link <https://hao-ao-sofrimento-sim-a-vida.webnode.pt/>

4.2. ESTUDO OBSERVACIONAL

O protocolo de terapêutica da dor foi aplicado a uma amostra de doentes oncológicos. A eficácia do tratamento da dor foi avaliada através da Escala Visual Analógica (EVA) convertida em Escala Numérica (EN) antes e um mês depois da administração do protocolo terapêutico, de modo individualizado consoante as necessidades de cada doente.

Todos os doentes avaliados responderam na primeira consulta, com consentimento informado, aos dois questionários selecionados: versão portuguesa (VP) do *Brief Pain Inventory (BPI)* e *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*.

A avaliação da relação entre os diferentes construtos dor e ansiedade e depressão foi realizada com recurso à análise de correlação canónica. Consideraram-se as diferentes dimensões de cada questionário como variáveis primárias; assim, no caso do BPI considerou-se a dimensão dor e a dimensão interferência e no caso do questionário HAD usaram-se as dimensões ansiedade e depressão. A significância estatística da correlação canónica foi avaliada pelo *lambda de Wilks* e usou-se a correlação entre as variáveis canónicas para medir a relação entre os construtos e a correlação das variáveis iniciais com as variáveis canónicas significativas. No caso em que se obteve mais do que uma variável canónica, interpretou-se a mesma com um factor indicando o construto mais provável, tendo em conta as correlações com as variáveis iniciais.

A análise foi efectuada na plataforma estatística *IBM® SPSS® Statistics v26* e adoptou-se um nível de significância de 0.05.

A proposta do presente projeto como base desta dissertação foi aprovada pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, cuja decisão de “Parecer Favorável” foi emitida a 20 de janeiro de 2020 e está transcrita no Anexo 2.

5. RESULTADOS

5.1. PESQUISA DA LITERATURA CIENTÍFICA

O resultado da pesquisa bibliográfica constituiu a base para a construção do protocolo da terapêutica da dor oncológica apresentado na parte II e para a contextualização teórica desta dissertação. A totalidade dos 85 artigos selecionados, associada aos 33 artigos complementares, forneceu contributos importantes globais ou pontuais. Destacaram-se todos os artigos descritivos das *guidelines* oficiais e as revisões com as atualizações de protocolos.⁷⁶

A elaboração do protocolo foi feita com base nas orientações oficiais elencadas pela OMS^{8,77,78} e DGS⁷⁹. Outros protocolos¹², artigos de revisão nacionais com dados internacionais,⁸⁰ entre outros enumerados ao longo do texto, contribuíram para a elaboração global do protocolo, sendo unânimes em concordar que o tratamento da dor oncológica é de vital importância e que não pode permanecer ignorado.^{12,80}

A terapêutica da dor oncológica habitualmente não gera polémica, graças à postura consensual das orientações terapêuticas oficiais. No entanto, foram destacados alguns artigos que reconhecidamente levantaram alguma reflexão acerca dos opioides e foram abordadas na discussão.

5.2. ESTUDO OBSERVACIONAL

Em relação à análise demográfica da população, os questionários foram respondidos por 132 doentes oncológicos, sendo 58 mulheres e 74 homens (gráfico 1) e 68% com estado civil casado (gráfico 2). Os doentes apresentavam idades compreendidas entre 28 e 89 anos e a média calculada foi de 68,4 anos (gráfico 3), conforme apresentado nos gráficos abaixo.

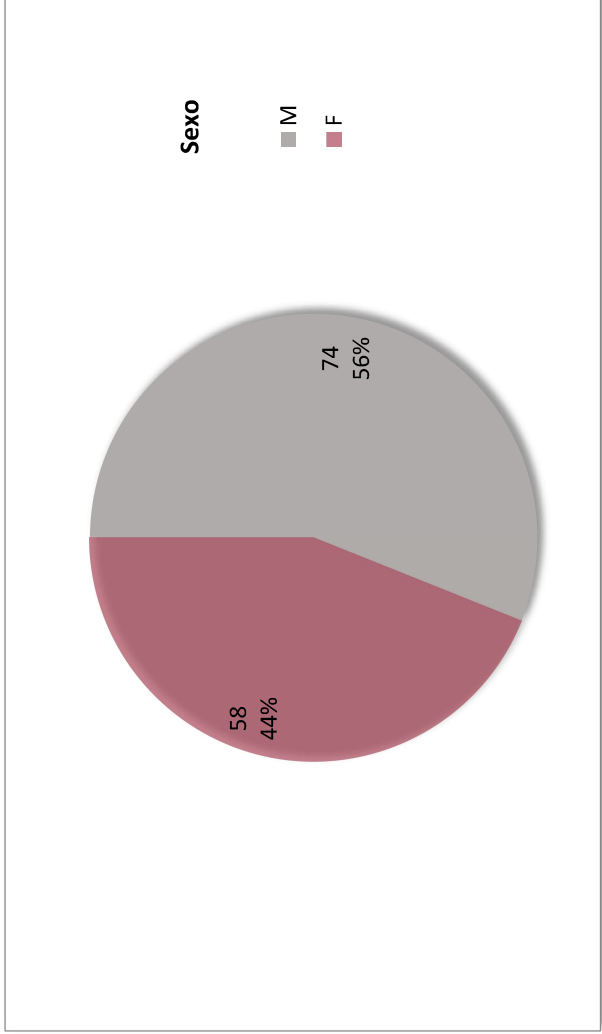


Gráfico 1: Sexo

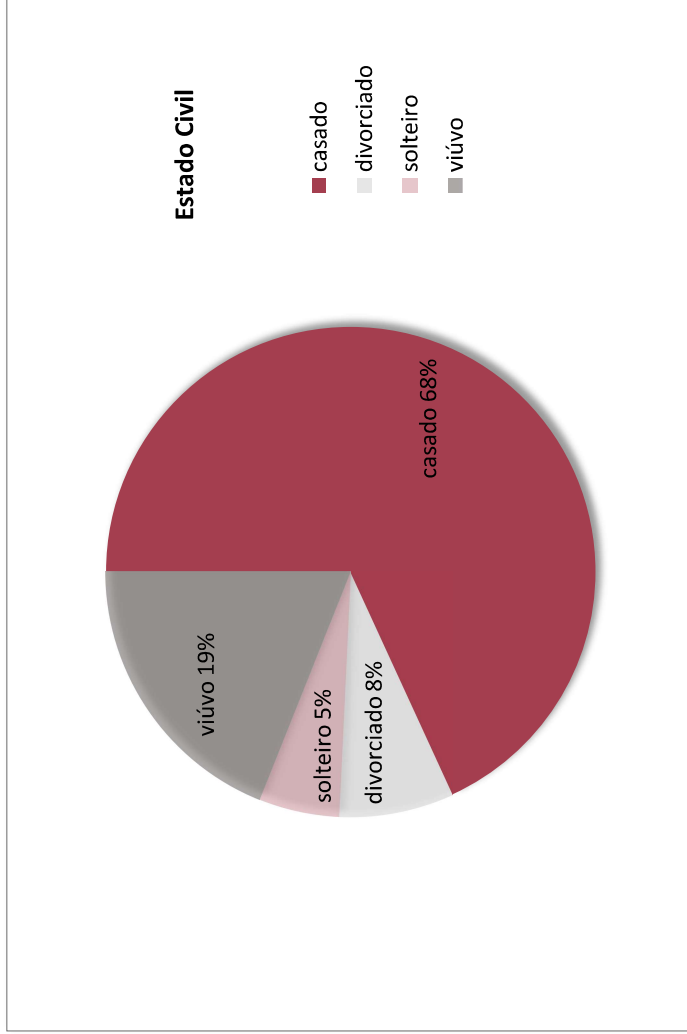


Gráfico 2: Estado civil

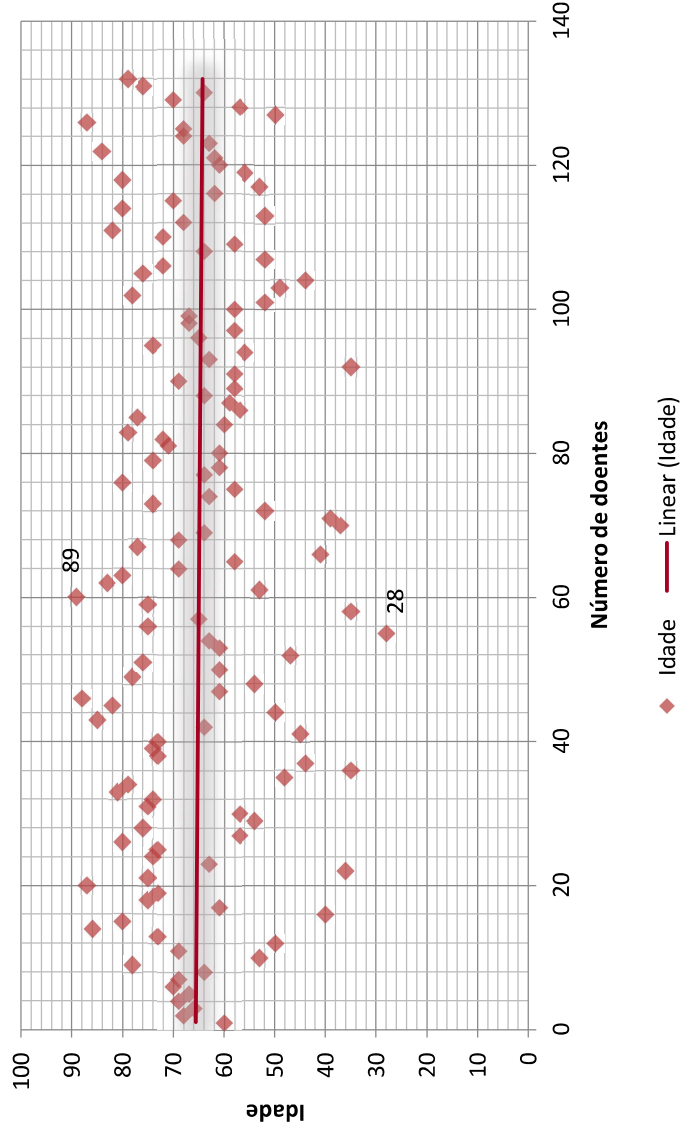
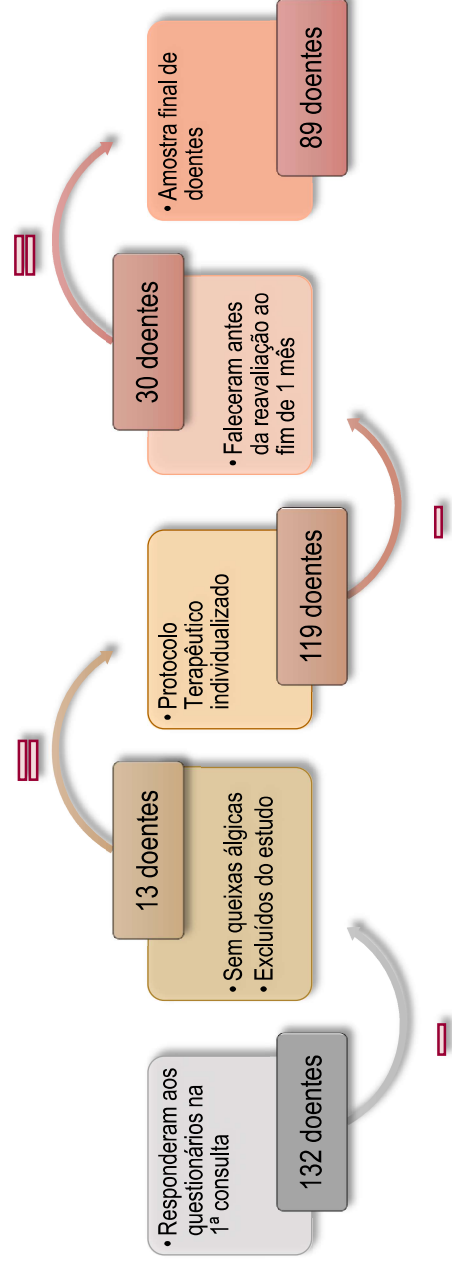


Gráfico 3: Idades

Dos 132 doentes, 13 doentes não apresentaram queixas algícas na primeira consulta nem na sua reavaliação um mês depois, tendo sido excluídos do estudo, pois não foi necessário terapêutica analgésica nesta fase determinada como *cut-off*.



Fluxograma 2: Critérios de inclusão/exclusão dos doentes

O protocolo terapêutico foi assim aplicado a uma amostra populacional de 119 doentes. A eficácia do protocolo no alívio da dor foi, no entanto, avaliada numa amostra final de 89 doentes, uma vez que 30 doentes faleceram antes da reavaliação clínica.

Os doentes apresentavam diagnósticos bastante diversos e este dado é igualmente importante para a seleção de cada formulação medicamentosa.

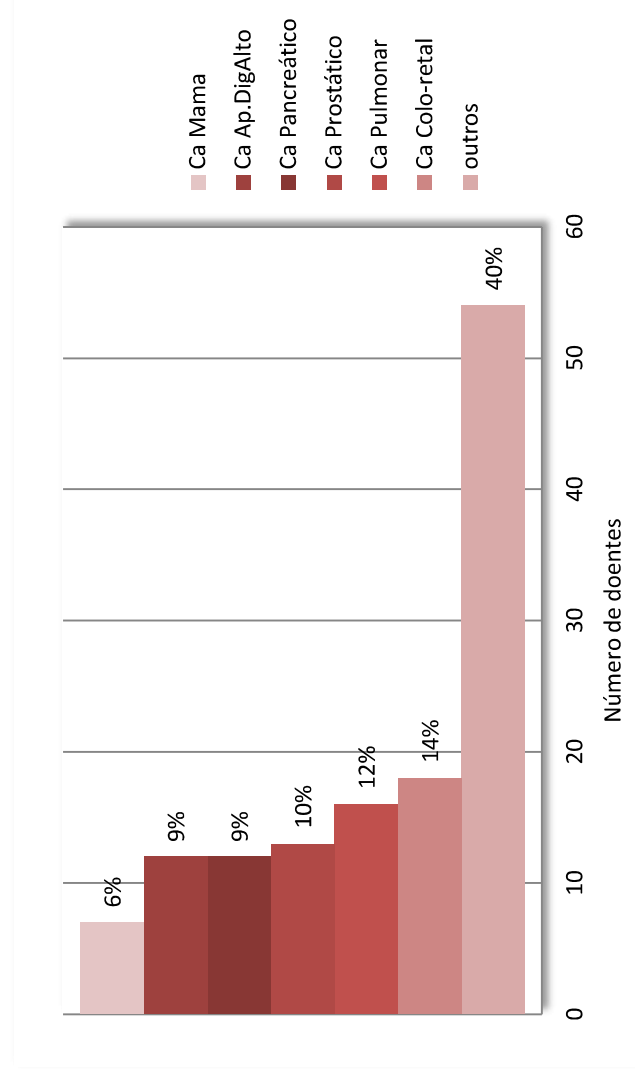


Gráfico 4: Diagnósticos

Contudo, o fundamental para a estruturação de um plano terapêutico específico é a identificação dos diferentes tipos de dor, não excluindo a possibilidade da presença da associação de mais de um tipo de dor num mesmo doente devido a complexidade da patologia oncológica. (gráfico 5)

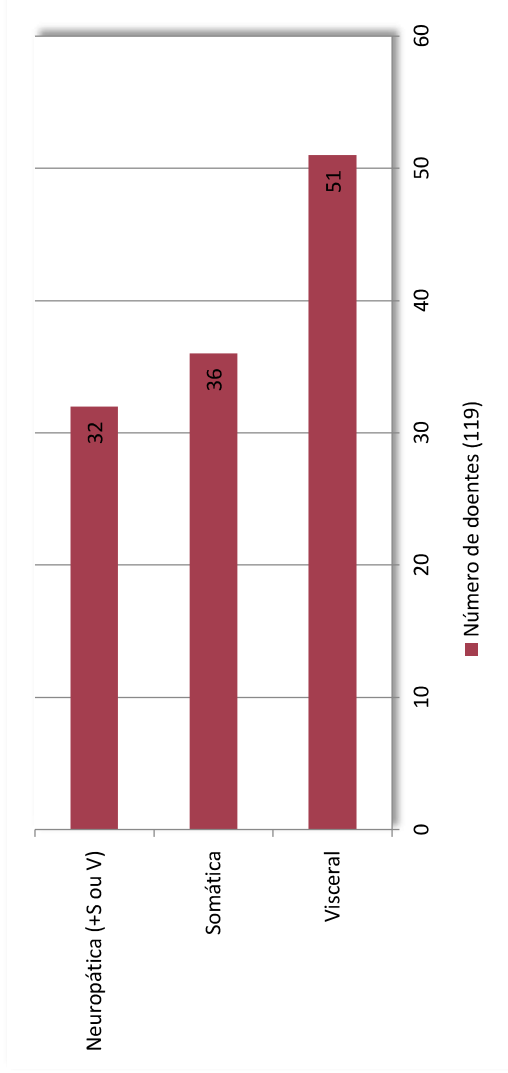


Gráfico 5: Tipos de dor

A relação da EVA antes e depois da aplicação do protocolo terapêutico obteve resultados significativos. As retas de regressão linear demonstram a redução significativa dos níveis de dor na maioria dos doentes passando, de valores médios de EVA de 7 para 2.

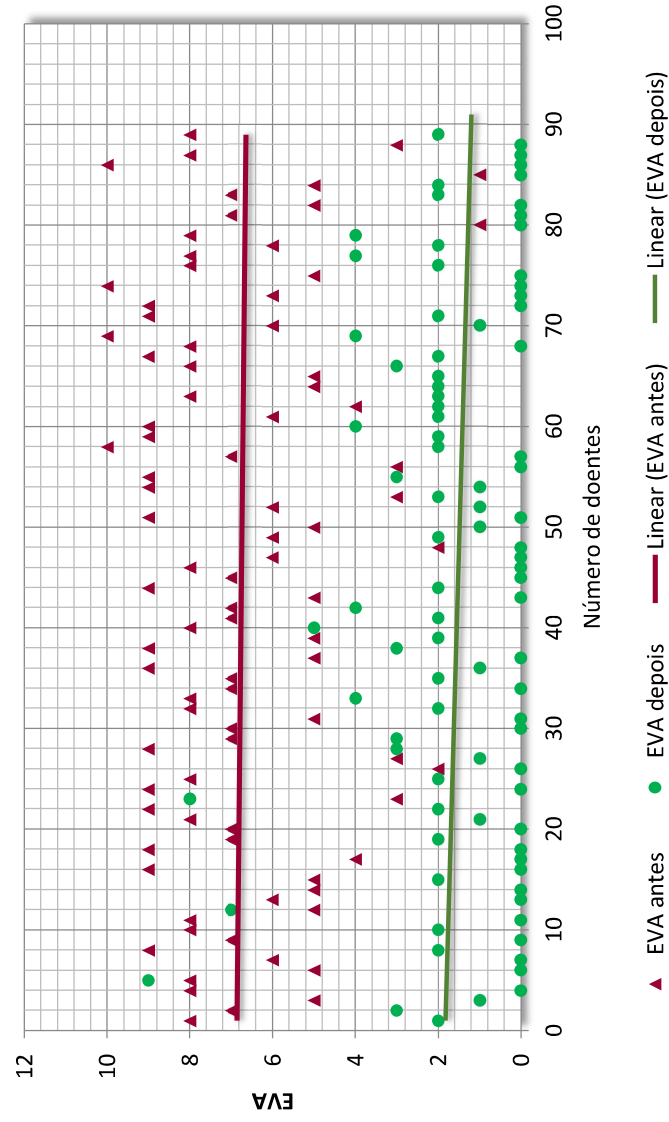
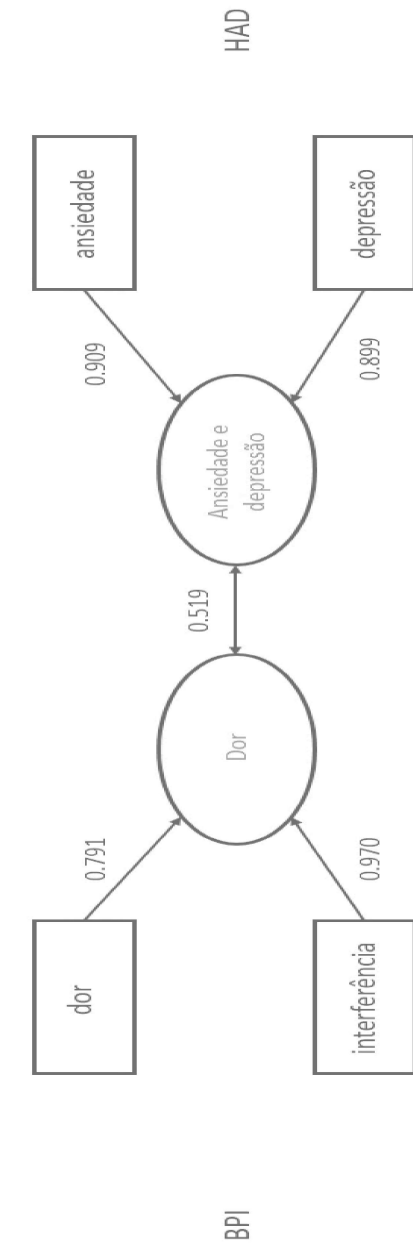


Gráfico 6: Regressão linear dos valores de EVA antes e depois do protocolo

A correlação canónica entre as dimensões do questionário BPI e as dimensões do questionário HAD é estatisticamente significativa ($\lambda_{wilk's} = 0.730$, $F(4, 250) = 10.667$, $p < 0.001$), e a correlação entre as variáveis canónicas é moderada ($r = 0.519$, $p < 0.001$). A variância explicada é de aproximadamente 27% ($R^2=0.269$). A imagem seguinte mostra as correlações entre as variáveis iniciais e as variáveis canónicas permitindo uma interpretação mais fácil.



Fluxograma 3: A correlação canónica entre as dimensões dos questionários BPI e HAD

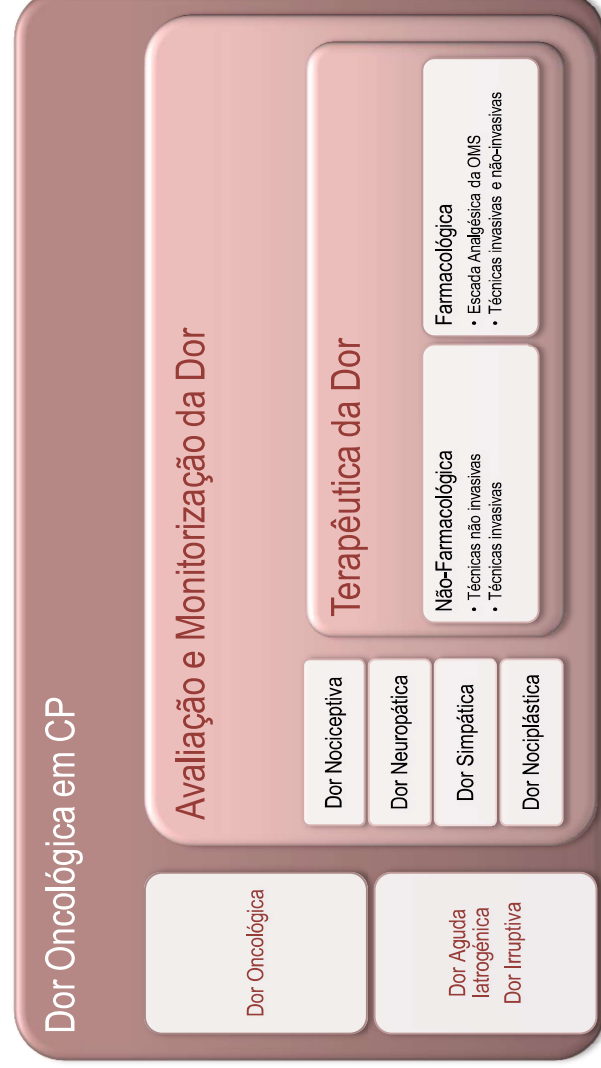
Uma vez demonstradas as correlações entre a dor, a ansiedade e depressão através dos questionários aplicados aos doentes oncológicos confirma a importância do diagnóstico global precoce da sintomatologia associada a uma patologia oncológica através de ferramentas adequadas bem como o eficaz tratamento álgico e psicossomático de modo a quebrar o ciclo instalado de dor, ansiedade e depressão.

PARTE II

PROTOCOLO CLÍNICO DE TERAPÊUTICA DA DOR ONCOLÓGICA

- **OBJETIVO:** Promover o controlo eficaz da Dor Oncológica e da sintomatologia (diretamente relacionada com a dor e/ou com a terapêutica), como fatores determinantes para a estabilização do quadro clínico geral do doente, melhoria da QV e para a humanização das unidades de saúde.
- **ÂMBITO E APLICABILIDADE:** Protocolo terapêutico elaborado com o fim de ser um guia prático para o Tratamento da Dor Oncológica dirigido aos profissionais de saúde diretamente envolvidos na vertente dos cuidados especializados dos doentes com necessidades de cuidados paliativos. Noção das estratégias para a abordagem do doente com dor (Quadro 2) como linhas orientadoras globais para o planeamento da terapêutica analgésica.
- **METODOLOGIA SUMÁRIA:** Resultado da atualização da literatura científica relacionada com o tema para auxiliar no estabelecimento de uma estratégia terapêutica para o alívio da dor oncológica.

Quadro 2: Estratégia de abordagem inicial no doente com dor oncológica



Protocolo de Terapêutica da Dor Oncológica (OMS)

Indução da Analgesia

RECOMENDAÇÕES

- Eficácia
- Segurança
- Severidade
- Comodidade (via oral ou outra)
- Respeitando Posologia (relógio)
 - Paracetamol
 - AINES
 - Opioides fracos ou fortes

OBSERVAÇÕES

- Para dores moderadas a severas
- iniciar titulação opioide forte

Manutenção da Analgesia

RECOMENDAÇÕES

Vigilância

Aumento de doses opioides consoante queixas álgicas

Doses de resgate de libertação rápida de opioides fortes

Associação de analgésicos coadjuvantes

Cessaçã de Analgesia

RECOMENDAÇÕES

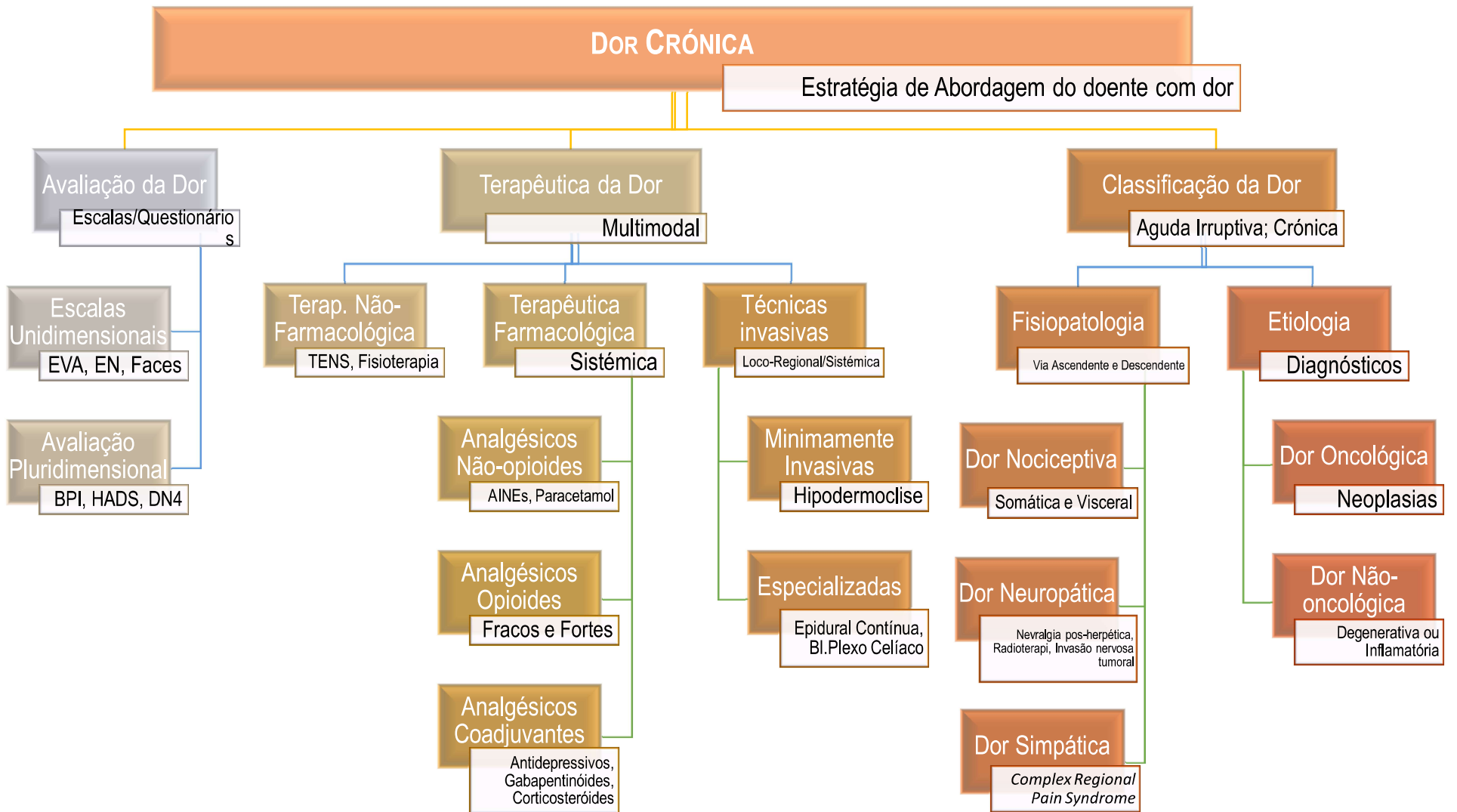
Em casos de dependência

Efeitos secundários

Dose excessiva em casos de remissão da patologia oncológica

Redução gradual das doses para evitar síndrome de abstinência

Fluxograma 4: Recomendações para a Terapêutica da Dor Oncológica segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS)⁸

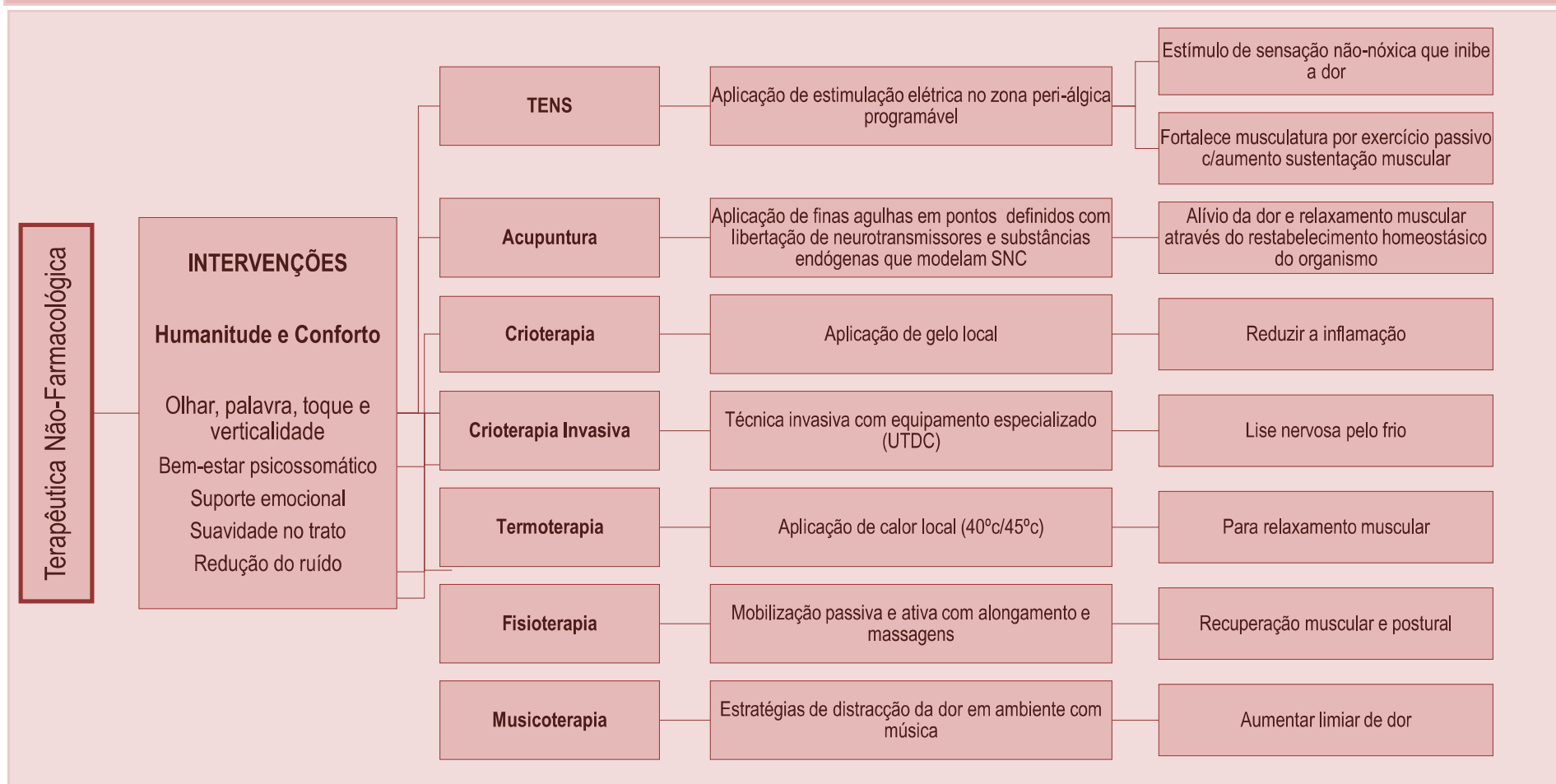


Fluxograma 5: Estratégia de abordagem no doente com dor

A. TERAPÊUTICA NÃO-FARMACOLÓGICA DA DOR ONCOLÓGICA

A terapêutica não-farmacológica abarca um leque de inúmeras ações, com menor ou maior complexidade e, quando bem empregues, são importantes recursos como adjuvantes no tratamento da dor, uma vez que as suas ações, podem interferir na resolução do processo algico otimizando as ações farmacológicas dos analgésicos ou mesmo reduzindo a sua necessidade.^{67,81} A interferência destas terapêuticas pode produzir efeitos a nível físico, cognitivo-comportamental e/ou psicoemocional.⁸²

QUADRO 3: TERAPÊUTICA NÃO-FARMACOLÓGICA DA DOR



B. TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA DA DOR ONCOLÓGICA

De um modo geral, e particularmente em doentes oncológicos com necessidades de cuidados paliativos, as terapêuticas analgésicas farmacológicas devem ser estruturadas com o fim principal de abolir, ou minimizar, a dor basal de forma a melhorar a QV do doente até ao fim da vida. A terapêutica da dor oncológica tem sido relativamente consensual ao longo dos tempos de um modo geral e os profissionais de saúde fora das unidades de dor crónica e cuidados paliativos, já prescrevem opioides, apesar de ainda 50% dos doentes ainda ficarem por ser tratados.⁸³

A Escada analgésica da OMS tem sido usada, há décadas, como linha orientadora para o estabelecimento de planos de terapêutica da dor.⁷⁷ No entanto, os princípios fundamentais em que se baseia devem ser soberanos mas adaptáveis,⁷⁷ respeitando a individualidade da prescrição para cada doente e atendendo à inovação das novas propostas terapêuticas no curso da evolução da medicina.⁸⁴ Assim, a escada analgésica foi sofrendo algumas adaptações, sendo uma delas o acrescento de um 4º degrau à escada, sugerindo o recurso às novas técnicas invasivas para o tratamento de dores refratárias à terapêutica convencional.²⁴ Relativamente ao princípio de ser a via oral a via mais cómoda para o doente,⁷⁷ a evolução e o aparecimento de novas formulações medicamentosas vieram trazer novas alternativas, pela facilidade de administração, como por exemplo, a via transdérmica ou transmucosa oral. A via mais cómoda para o doente pode ser a via oral ou a via transdérmica ou ainda outra qualquer via desde que respeite a individualidade e o perfil do doente. Assim, é o princípio do cumprimento da individualidade da prescrição que deve ser respeitado para cada doente nas diferentes fases da evolução da sua patologia.⁷⁷ Citam-se os casos de neoplasia do esófago ou da cavidade oral, em que a via transmucosa ou a oral seriam as menos cómodas ou indicadas, assim como, por outro lado, numa situação de psoríase em fase ativa ou de queimadura cutânea de grande extensão seria a via transdérmica, a via contraindicada.¹⁴

A estratégia terapêutica individualizada dos analgésicos de base e coadjuvantes, administrados consoante a evolução da intensidade algica, quer no sentido ascendente quer descendente deve respeitar, rigorosamente, a duração da medicação e os seus intervalos regulares de administração, antecipando-se aos episódios algicos e evitando experiências algicas previsíveis e desnecessárias.⁶⁷

Dor Aguda Iatrogénica e Dor Irruptiva

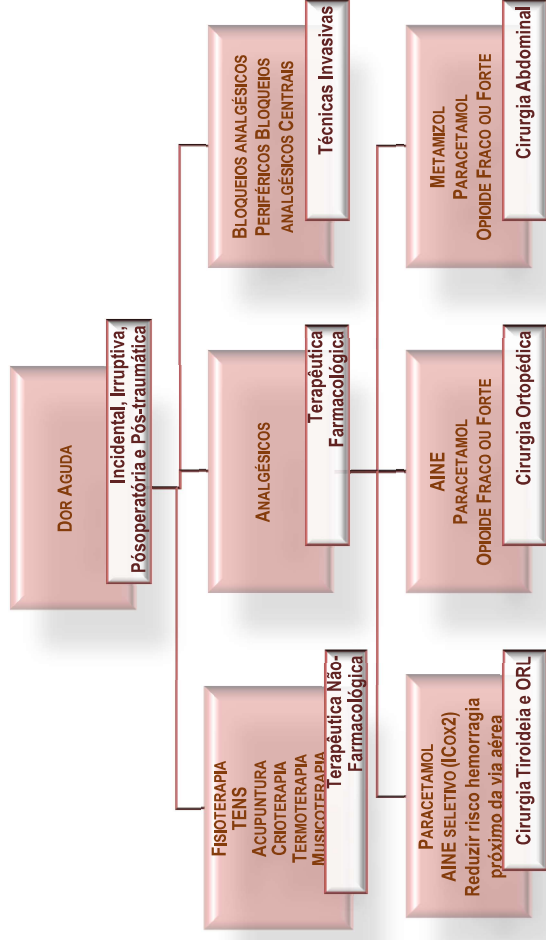
Tendo em conta o tipo e a localização da dor, a terapêutica da DA baseia-se, como primeira linha, nos analgésicos não-opioides e anti-inflamatórios associados a analgésicos coadjuvantes com a devida vigilância das possíveis contraindicações individuais. Como segunda linha, para dores moderadas a severas é feito o aumento gradual para os analgésicos opioides (descritos para a terapêutica de DC).⁸

Como regra geral em qualquer tratamento, a terapêutica analgésica deve ser prescrita em consonância com a avaliação da intensidade da dor e escolhendo a formulação mais adequada para cada caso. Infelizmente, esta é uma terapêutica bastante mitificada e, muitas vezes, o seu uso por vezes é errático ou o cumprimento da patologia é descurado por variadas razões.⁸⁵

Os analgésicos de primeira linha usados para tratamento da DA irruptiva ou iatrogénica (pós-operatória), assim como toda a medicação analgésica, devem ser utilizados tendo em conta o tipo, a localização, as características da dor e as patologias associadas dos doentes. Neste tipo de DA, por envolver necessariamente traumatismo dos tecidos superficiais ou profundos, estes beneficiam muito com a associação de um anti-inflamatório, no entanto, a escolha é variável.^{29,86}

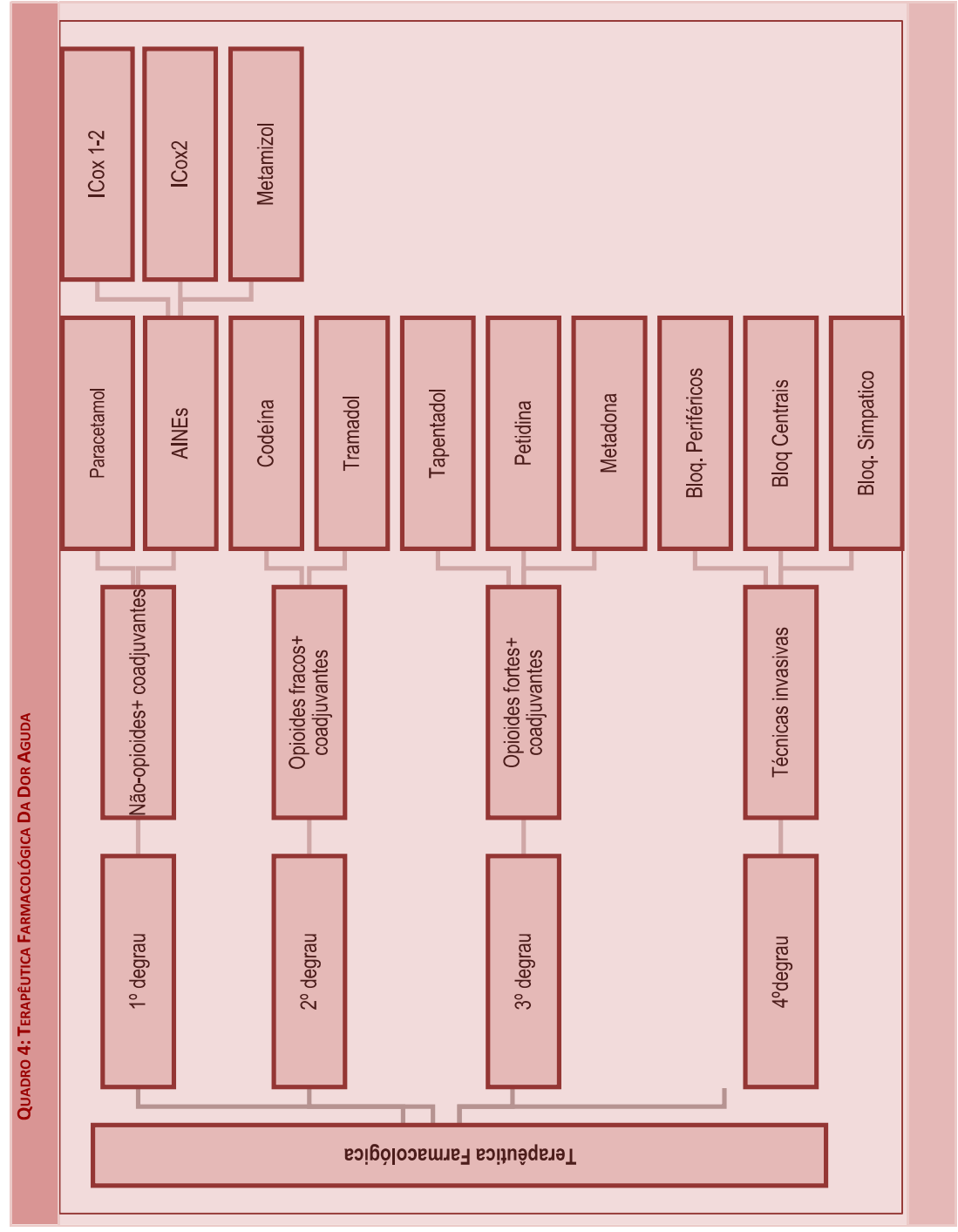
Importa saber se a cirurgia é a nível superficial com envolvimento ósseo e articular ou visceral e se é cirurgia aberta ou fechada (laparoscopia), que permitam vigilância do componente hemorrágico, ou se o local da cirurgia está próximo de zonas vitais/vias aéreas (cirurgias à tireóide, às amígdalas, etc.). (Fluxograma 6)

Na presença de dor moderada a severa sem evidente alívio com os analgésicos do 1º grau, desde que não haja contraindicações, os opioides devem ser utilizados, com aumentos de dose através de uma titulação vigiada, uma vez que o teto desta medicação é alargado ou mesmo inexistente. Se usados em situações apropriadas e nas doses adequadas são eficazes e seguros. Os limites são a eficácia do alívio da dor e a ausência de efeitos secundários.⁶⁷



Fluxograma

6: Terapêutica da Dor Aguda ou Irruptiva²⁹



FÁRMACOS NÃO – OPIOIDES

PARACETAMOL (ACETAMINOFENO)

- Analgésico clássico do 1º grau
- Potencial analgésico para dor EVA 1-4
- Associação com Tramadol e Codeína
- Raramente causa reações anafiláticas isoladas
- Sem efeitos secundários dos aines não seletivos (a nível da coagulação sanguínea, a nível cardiovascular, gástrico e renal)
- Solução para administração endovenosa (EV) possui manitol na sua constituição (administração lenta, ou mesmo evitada, em doentes com hipotensão grave devido a sua ação diurética e hipotensora. Em doentes com HTA pode ser administrado se não houver CI para diuréticos.

METAMIZOL MAGNÉSICO

- Derivado pirazolónico (na constituição é considerado um AINE)
- Tem ação fundamental como analgésico, antipirético e antiespasmódico
- Ação anti-inflamatória é reduzida
- Utilizado em DA, por curtos períodos e em casos em que o efeito antiespasmódico ou efeito de rebate muscular é importante
- Efeito secundário (raro, mas grave) de agranulocitose
- Na prática: tratamento de DA pós-operatória com envolvimento de vísceras ocas, febre refratária ao paracetamol e outros, dor com envolvimento musculoesquelético sem componente inflamatório

AINES

- Indicação restrita às lesões ósseas e articulares
- Posologia apenas por pequenos períodos (lesões renais e gástricas)
- Seletivos
 - Sem interferência com a coagulação sanguínea e plaquetas
 - Menor risco de efeitos gástricos
- Não-seletivos
 - Com associação de protetores gástricos
 - Potencial hemorrágico

FÁRMACOS OPIOIDES

PETIDINA (MEPERIDINA)

- Muito divulgado pela sua eficácia para dor moderada a severa a nível hospitalar
- Deve ser usado com precaução nos idosos e adultos com patologia cardíaca
- Risco de isquémia miocárdica devido a seu efeito vasoconstritor coronário.

TRAMADOL

- Analgésico opioide intermédio
- Duplo mecanismo: agonista receptores opioídes μ e inibidor da recaptação da NA e 5HT
- Eficaz na dor nociceptiva e DN
- Risco diminuto de causar depressão respiratória
- Tem efeito teto (dose máx.: 400mg/dia)
- Efeitos 2º: náuseas, vômitos e tonturas por hipotensão arterial e disritmias cardíacas
- Formulações:
 - Liberação rápida (LR) via oral
 - comprimidos revestidos ou orodispersíveis
 - também em associação com Paracetamol (cp revestidos ou efervescentes)
 - Tramadol de Liberação Prolongada (LP) via oral

MORFINA

- Analgésico opioide forte para dores agudas severas
- Sem dose-teto
- Formulação via oral (cp LR e LP); injectável para administração EV ou SC ou ainda através de técnicas invasivas (bloqueios centrais epidural ou intratecal)

FENTANIL

- Via sublingual ou transmucoso oral
- Sem dose teto (com início em 100mcg com aumentos graduais para dor intensa)

ANESTÉSICOS LOCAIS

- Formulação tópica em gel ou *patch*: Lidocaína a 5% (VESSATIS®) e de Prilocaína (EMLA®) ou Linostrum 2% gele, aplicado sobre pele íntegra para casos de alodinia.
- Formulação injetável em bloqueios nervosos (infiltração de pontos “trigger”, bloqueios periféricos e centrais)

Dor Crônica Oncológica

A terapêutica da DCO está habitualmente assente na escada analgésica da OMS (modificada)⁷⁷ como principal linha orientadora para a introdução da medicação analgésica (Figura 1).

Os analgésicos não opioides e anti-inflamatórios associados a analgésicos coadjuvantes correspondem ao 1º degrau. Em casos de dor severa e refratária, muitas vezes há necessidade de inversão do processo terapêutico iniciando a prescrição pelos opioides fortes ou mesmo recurso ao 4º degrau (técnicas invasivas).⁵²

Dor Nociceptiva Somática e Visceral

A Dor Nociceptiva resulta do mecanismo de ativação dos nociceptores periféricos e transmissão pela via ascendente, permite a atuação de analgésicos com variados locais de ação para o controlo do estímulo algico.³⁵ A diferença básica da terapêutica da DA são as diferentes formulações dos medicamentos, sabendo que em DCO privilegia-se as formulações com maior duração de ação e maior comodidade para o doente, uma vez que são terapêuticas que muitas vezes acompanham o doente por longos períodos.

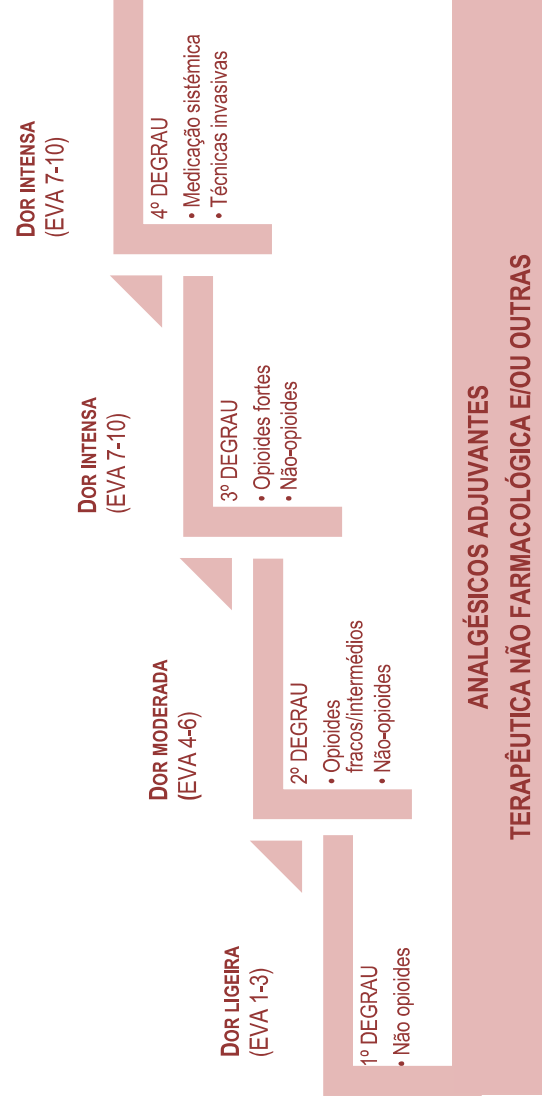


Figura 1: Escada Analgésica da OMS adaptada e modificada.⁶⁸

Dor Neuropática

O tratamento farmacológico da DN é sempre encarado como um desafio, uma vez que a sua própria fisiopatologia é intrinsecamente complexa e ainda a investigação está longe da sua clarificação completa.⁵² O tratamento da DN deve ser multimodal e pluridisciplinar. A abordagem muitas vezes implica a associação de terapêutica farmacológica sistémica e local, complementando-se através de técnicas analgésicas invasivas e conservadoras (Figura 2).

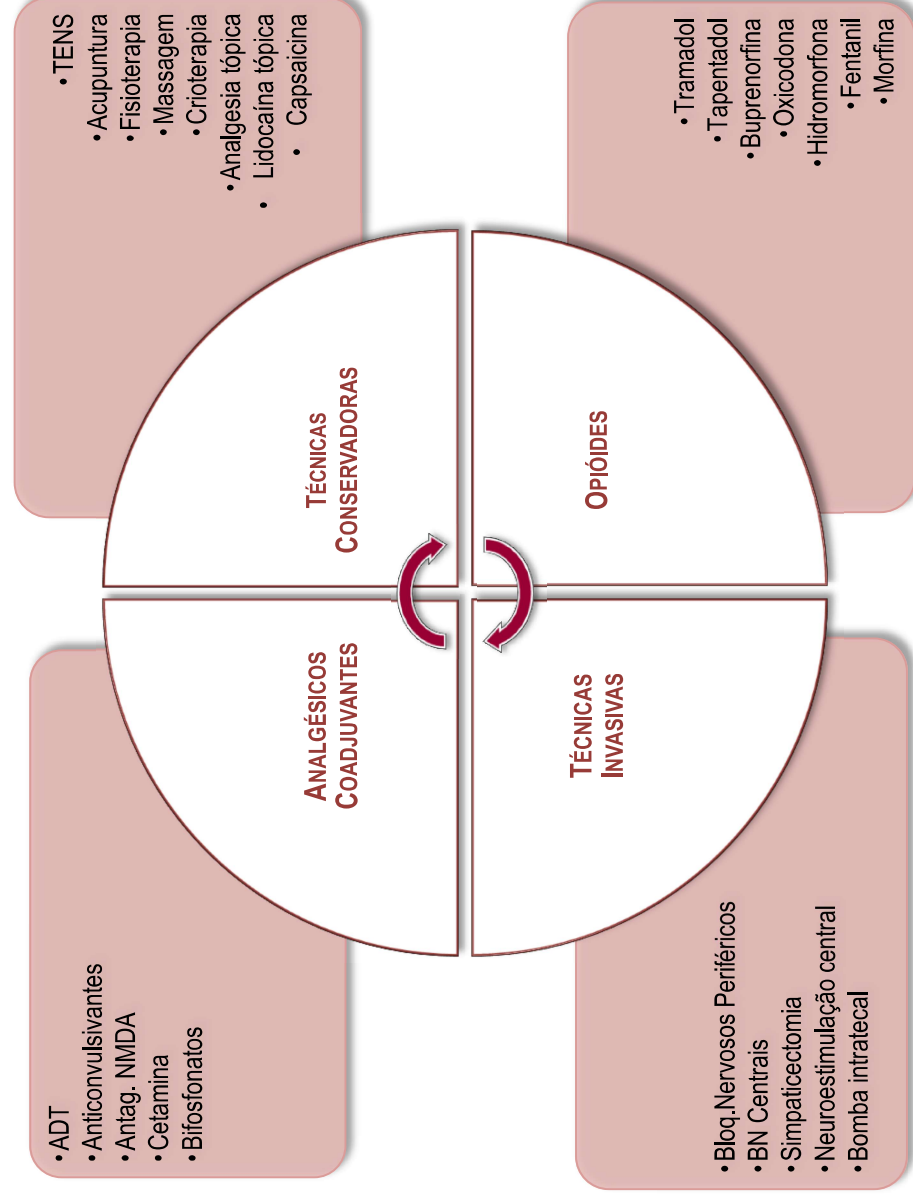


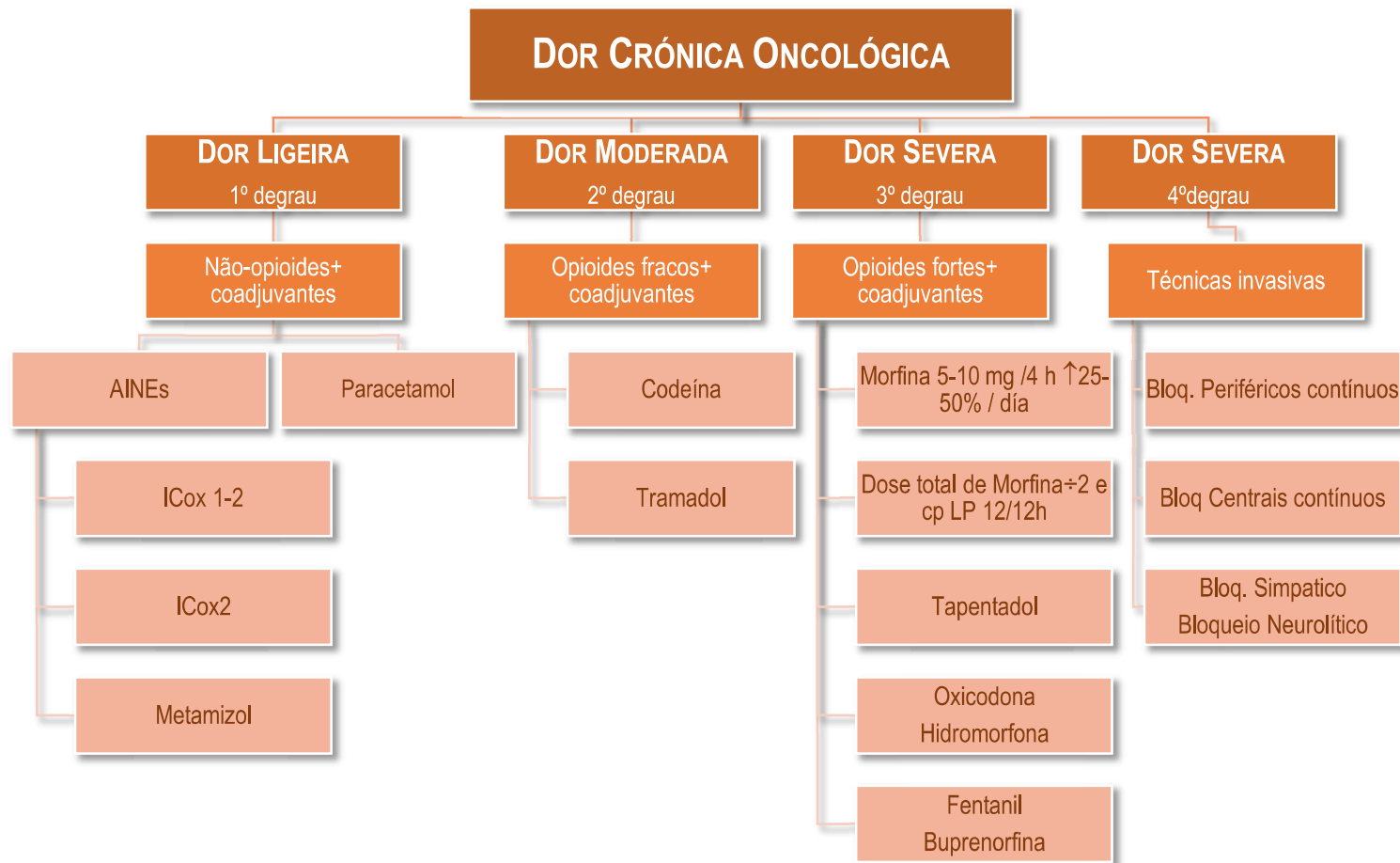
Figura 2:Terapêutica Multimodal da Dor Neuropática³⁸

Dor Autonómica Simpática

Atualmente designada por Síndrome da Dor Regional Complexa, traduzindo as iniciais da designação anglo-saxónica *Complex Regional Pain Syndrome (CRPS)* apresenta a sua etiopatogenia habitualmente associada a um evento cirúrgico no qual o processo de cura não aconteceu dentro da normalidade. Ainda é uma entidade cuja fisiopatologia não está inteiramente clarificada, porém sabe-se que a dor é acompanhada de sensibilização central e periférica, em que há uma libertação de neuropeptídeos auto-sustentada, com uma duração desproporcionada em relação à lesão original dos tecidos.⁵²

Neste tipo de dor há necessariamente envolvimento do SNAS podendo ter ou não envolvimento de lesões de nervos periféricos (SRDC tipo II e I, respetivamente). As principais manifestações características e que definem esta síndrome são as alterações autonómicas como, por exemplo, a sudorese localizada ao membro afetado, alterações tróficas da pele com sinais inflamatórios, edema acentuado, pele luzidia e ruborizada, atodinia, hiperalgesia, anomalias vasomotoras, perda de pilosidade e lesões ungueais. O diagnóstico é, no geral, feito clinicamente. O tratamento engloba a administração de fármacos betabloqueantes ou através da execução de técnicas de simpaticectomia.^{24,87}

O tratamento do CRPS é multimodal e deve ser feito o mais precocemente possível para evitar a instalação e tendência de irreversibilidade do quadro com o objetivo de promover a precoce mobilidade do membro comprometido.³⁸ A terapêutica baseia-se fundamentalmente em permitir uma fisioterapia intensiva (incluindo em alguns casos a técnica do espelho), envolvendo medicação betabloqueante, acompanhamento psicológico, bloqueios nervosos e simpáticos (simpaticectomia química ou cirúrgica) e, em alguns casos, pode ser necessária neuromodulação.²⁴



Fluxograma 7: Protocolo Terapêutica Dor Oncológica⁸

FÁRMACOS NÃO-OPIOIDES (Anexo 11)

Utilizados no controle dor ligeira a moderada com componente inflamatório mas por curtos períodos em dor irruptiva em contexto de DC. Já foram descritos na terapêutica da DA. No caso da DC podem ser utilizados como terapêutica de resgate em dor irruptiva ou em períodos de agudização da DC. Não induzem tolerância ou dependência por ausência de atividade nos recetores opioides. Têm efeito teto para analgesia.⁸⁸ (Quadro 5)

São fármacos com graves efeitos secundários se utilizados em longos períodos. Dentre estes contam os distúrbios gastrointestinais com casos frequentes de úlcera gástrica, disfunção plaquetária, hemorragias, disfunção renal, insuficiência hepática, leucopenia, trombocitopenia, hiperplasia medular e outras.⁸⁹ (Anexo11)

FÁRMACOS OPIOIDES (Anexos 12,13 e 14)

Indicados no controle da dor moderada a intensa, nociceptiva e/ou como medicação suporte na DN. Podem ser classificados como opioides fracos (CODEÍNA, TRAMADOL) ou fortes de acordo com a sua potência analgésica.⁹⁰

Os opioides fortes, em teoria, não têm efeito teto para analgesia (MORFINA, FENTANIL, HIDROMORFONA, BUPRENORFINA), mas podem induzir tolerância e/ou dependência.⁹¹ Na prática, isso não significa que se deva aumentar infinitamente um mesmo opioide no caso de dor refratária que não tenha resposta minimamente eficaz. A reavaliação frequente das características da dor é fundamental no sentido de ponderar associação de coadjuvantes mais específicos para cada tipo de dor, e também deve ser ponderada a Rotação de Opioides e/ou a Rotação de Via de Administração.⁹¹ Estas medidas são muito eficazes para o melhor controlo da dor, redução do aparecimento de efeitos secundários graves e a melhoria da QV.⁹²

Os efeitos secundários graves (depressão respiratória, hipotensão) devem ser vigiados sistematicamente e tratados caso venham a surgir, sendo que, na maioria dos casos, são evitáveis através da titulação correta e progressiva da dose do fármaco consoante o grau de dor do doente, assim como outros efeitos secundários conhecidos que devem ser tratados ou antecipados através de medicação para o controlo sintomático. Dentre estes estão as náuseas,

vómitos, obstipação, sedação, sonolência, prurido e retenção urinária. Toda a terapêutica deve ter sempre em conta as diferentes características dos doentes tanto a nível das patologias associadas, das interacções medicamentosas causadas pela polifarmácia a que muitos doentes estão sujeitos, além da faixa etária a que pertencem com cuidado especial nos idosos.⁹³

De forma mais objetiva transcreve-se uma tabela com os opioides atualmente utilizados em DC com as respetivas doses e formulações comercializadas em Portugal. A conversão para opioides fortes deve ser feita no caso de dor intensa (EVA>7) caso as opções anteriores não se mostrem eficazes ou caso se identifiquem contraindicações.

O risco de dependência, sobretudo no contexto de dor crónica oncológica (DCO), é muito reduzido assim como, o risco de depressão respiratória, uma vez que a dor é o seu principal antagonista.⁹² A necessidade crescente do reajuste das doses deve-se, sobretudo, à progressão da patologia tumoral. É de ressaltar, entretanto, que em casos de internamento hospitalar em que a cirurgia/quimio/radioterapia são curativas, a necessidade de opioides, habitualmente é reduzida ao longo do tempo. Em casos de refratariedade à terapêutica anterior, deve ser solicitado o apoio à Unidade de DA ou DC. Outros esquemas de perfusão contínua através de bombas perfusoras com medicação de base e coadjuvante, podem ser necessários, assim como uma supervisão e vigilância mais especializada pela equipa de DA (em situações de pós-operatório).^{93,94}

A METADONA é um opioide com boas características analgésicas, mas, dado o seu perfil farmacocinético,⁹⁵ na maioria das unidades terapêuticas em Portugal não é disponibilizada para uso em DC. A sua utilização está habitualmente limitada ao contexto da terapêutica relacionada com a toxicodependência e nestas situações, deverá haver um ajuste das doses de modo específico para uma terapêutica de DC. Ou seja, um doente que esteja em regime de desintoxicação e que lhe seja diagnosticada uma patologia oncológica e apresente DC que se justifique o uso de analgésicos potentes é feito o doseamento através do reajuste das doses de metadona. (Anexo 13)

Sabe-se que a Metadona é altamente lipofílica, com rápida absorção intestinal e rápido início de ação, iniciando a titulação com intervalos mais curtos (4-6h) e depois passando a 12h. A potência da metadona em comparação aos demais opioides varia com a exposição do doente a eventuais outros opioides.⁹⁶ Recomenda-se que a conversão seja feita a 50-75% da dose equianalgésica de outros opioides, devido a sua tolerância cruzada. (tabela conversão).⁹⁴

Em relação às inovações a nível de opioides, reporta-se a introdução dos Canabinoides de uso terapêutico para DCO⁴⁷ preferencialmente de componente neuropático e como antiemético associado à quimioterapia, mas neste momento, apenas em situações refratárias às terapêuticas conservadoras.⁹⁷ Alguns artigos revisão concluíram que nem as preparações de THC-CBD nem as de THC-dominante apresentaram evidências de eficácia no alívio da dor oncológica, não diferindo do placebo.⁹⁰

ROTAÇÃO DE OPIOIDES

A rotação de opioides^{92,91,98} envolve a mudança de um opioide respeitando as doses equianalgésicas dos fármacos ou das diferentes vias de administração (Anexo13). A vantagem clínica baseia-se no princípio da beneficência na tolerância cruzada incompleta entre os opioides, favorecendo a melhoria dos efeitos analgésicos e reduzindo efeitos secundários.⁹² No entanto, esta alteração tem de obedecer a regras para a sua melhor adaptação, ou seja, é feita a rotação quando o doente apresenta efeitos secundários que não revertem com medicação inibidora específica, ou ainda apresenta efeitos adversos graves independentes da dose (neurotoxicidade e hiperalgesia paradoxal).⁹²

Em casos de doses altas de um mesmo opioide que revele analgesia insuficiente ou aumento gradual muito rápido, a rotação pode ser feita tanto alterando o opioide como a via de administração mais adequada para a situação clínica. Em algumas situações, a razão pode ser, ainda, o valor custo/benefício da terapêutica.⁹³

A regra de ouro comum a todas as situações em que se pondera a rotação de opioides é que a dose do novo opioide ou da nova via de administração deve ser iniciada com valores pelo menos 30% abaixo da dose do opioide anterior.⁹⁹

FÁRMACOS COADJUVANTES (Anexo 15)

Os fármacos coadjuvantes constituem um importante pilar na terapêutica da dor, uma vez que os diversos mecanismos de ação podem interferir de modo positivo na resolução de determinados tipos de dor. A grande vantagem na sua criteriosa administração em casos específicos de dor,

fundamenta a necessidade do conhecimento da fisiopatologia dos diferentes tipos de dor de forma a promover o controlo eficaz das queixas álgicas.⁴⁶

Em algumas situações são mesmo indicados como tratamento de primeira linha, por isso muitos fármacos passaram a ser denominados de analgésicos coadjuvantes, apesar de não possuírem essa definição no prontuário terapêutico. O caso mais típico são os antidepressivos, que como o nome indica, não são analgésicos. No entanto, após a descoberta das diferentes vias de dor, uma vez que estes possuem um mecanismo sobreponível em algumas delas, passaram a ser protocolados como a primeira linha de analgesia na dor neuropática e de segunda linha na dor nociceptiva.¹⁰⁰

Os anticonvulsivantes (gabapentinóides) e os AD são os medicamentos coadjuvantes mais indicados no tratamento da DN. A Cetamina, anteriormente muito utilizada em anestesia para intervenções cirúrgicas, passou a ser considerado um analgésico coadjuvante por apresentar importante papel na dor refratária aos opioides e em situações de rápida escalada na dose dos opioides. Prescrita tanto em perfusão subcutânea, endovenosa, via epidural contínua ou ainda em formulações orais em xarope. (Quadro 6)

Alguns outros fármacos que são considerados como importantes analgésicos coadjuvantes e estão descritos nos quadros abaixo são: os corticosteróides, os bifosfonatos, os reguladores do metabolismo do cálcio, os relaxantes muscular, os ansiolíticos e os antiespasmódicos.^{44,52}

Sendo a dor uma experiência geradora de sofrimento, analogamente, a ansiedade, a depressão, as náuseas, os vômitos e a obstipação são eventos passíveis de interferir com a QV e influenciar negativamente o curso da doença. Contudo, o contrário é verídico, uma vez que, alcançado o tratamento profilático da sintomatologia global, este pode contribuir para um significativo retardamento na progressão da patologia.¹⁰¹

Os doentes com DC, particularmente com DCO, vivenciam de forma exponencial as condicionantes biopsicossociais. A dor, os distúrbios do sono e as alterações das AVDs podem acarretar agravamento do estado basal da ansiedade, depressão e do estado do humor que, por sua vez, alteram fisiologicamente o limiar de dor. A gravidade deste quadro reside na perpetuação de um ciclo vicioso que, caso não seja travado atempadamente, torna-se devastador ao longo do tempo. Consequentemente, este descontrolo do sistema psicossomático pode mesmo vir a influenciar a patologia e o sucesso da terapêutica da própria dor.¹⁰¹

No caso da ansiedade e depressão, o desafio não reside propriamente na terapêutica direta, mas sim na sua contextualização e avaliação global, devido às suas características de subjetividade. O melhor tratamento é a profilaxia, no sentido de evitar a cronicidade, uma vez que são sintomas previsíveis e frequentes. O grau de interrelação dos componentes deste ciclo vicioso ainda constitui uma incógnita e os instrumentos multidimensionais são valiosas ferramentas de avaliação.¹⁰²

Muito superficialmente, e não sendo o âmbito deste trabalho, importa mencionar todo um complexo fenómeno intrínseco que influencia a fisiopatologia desta cascata de sintomas e pode provocar consequências nefastas. Assim, tanto a depressão como a dor, estando intimamente relacionadas e associadas à reação de *stress* crónico e à ativação do sistema neuroendócrino-hipotalâmico, caracterizam-se por uma produção aberrante a nível das citocinas e quimoquinas.¹⁰³ A produção a nível central de citocinas pró-inflamatórias, tais como, interleuquina-1beta (IL-1 β), IL-6 e o fator de necrose tumoral têm demonstrado desempenhar um papel-chave na propagação de persistentes estados de dor.¹⁰⁴ Assim, toda esta desregulação na produção destes mediadores pode afetar, de modo adverso, muitos sintomas comuns em doentes oncológicos e, conseqüentemente, promover o agravamento do quadro patológico através da aceleração da própria progressão tumoral.¹⁰⁴

Quadro 6: Fármacos Coadjuvantes

Categoria Analgésicos coadjuvantes	Medicamento	Nome Comercial
Analgésico via tópica	Lidocaína Prilocaina	Vessatis® EMLA
	Capsaicina	Neodor® Creme Emplastro Hansaplast® Emplastro Hospitalar Qutenza®
Antidepressivo	IRSN	Duloxitina (Cymbalta®) Venlafaxina (Efexor®)
	Ad Tricíclicos (Adt)	Amitriptilina (ADT®) Norriptilina
	Ligandos alfa2-delta de Canais de Cálcio	Gabapentina (Neurontin®) Pregabalina (Lyrica®)
Anticonvulsivante	Bloqueadores dos Canais de Sódio	Carbamazepina (Tegretol®) Oxycarbazepina (Proaxen®) Topiramato (Topamax®) Ácido Valpróico Lamotrigina

Antagonistas do receptor NMDA	Cetamina (Cloridrato)	Xarope (Oral) Perfusão IV/SC
Corticosteróide	Dexametasona Metil-Prednisolona Betametasona	EV SC PO
Relaxante muscular	Rm Central Rm Periférico	Baclofeno Lioresal® Ciclobenzapina Flexiban®
Bifosfonato	Inibidor atividade osteoclástica	Alendronato Pamidronato

Os ansiolíticos e AD (anexos 15, 16 e 17) pertencem à classificação de fármacos coadjuvantes no tratamento para a DC, sendo mesmo considerados analgésicos coadjuvantes por vários autores,¹⁰⁰ uma vez que garantem o melhor controlo da dor, auxiliam no tratamento quando refratário e reduzem a dose total de analgésicos com menor efeitos adversos. Alguns AD são designados, inclusivamente, como sendo a primeira linha de terapêutica analgésica de algumas síndromes dolorosas neuropáticas.

C. TÉCNICAS ANALGÉSICAS INVASIVAS

HIPODERMOCLISE

Define-se como sendo a técnica de administração contínua de medicação ou soluções cristalóides por via subcutânea através de sistema próprio ou apenas acoplado a uma agulha 24G com aletas, acessível em qualquer consulta médica com equipa de saúde geral ou especializada.¹⁰⁵

É uma das técnicas invasivas mais utilizadas em Unidades de CP e em muitas UTDC, por ser uma técnica relativamente simples de ser aplicada, uma alternativa em dor refratária, em situações de inviabilidade da via oral, transdérmica ou endovenosa. Está contraindicada em casos de caquexia extrema, edema localizado, anasarca, infeção da pele ou recusa do doente.¹⁰⁶

Analgésicos e adjuvantes compatíveis com a administração contínua subcutânea e com a associação medicamentosa (Anexo 13a):

- Morfina – titulação com 2 a 3mg de 4/4h até dose eficaz ou conversão para rotação de opioides ou de vias.
 - Midazolam - titulação com 1 a 5mg em bólus SOS ou perfusão contínua de 10 a 120mg/dia
 - Cetamina - titulação com 10 a 50mg EV ou SC ou em xarope, perfusão
 - Dexamentasona – Não deve ser administrado associado a outros fármacos ¹⁰⁵ (Anexo 13a)
- Os locais de punção possíveis para a perfusão (velocidade de perfusão de 60 a 125ml/h) e os respectivos volumes máximos em 24h¹⁰⁵ são:
- Zona abdominal e interestapular – máximo até 1000ml/24h
 - Zona infraclavicular e deltoideia– máximo até 250ml/24h
 - Zona externa das coxas – máximo até 1500ml/24h

. TÉCNICAS INVASIVAS ESPECIALIZADAS

Devido às crescentes exigências dos cuidados e o desenvolvimento das técnicas analgésicas e das formulações medicamentosas, atualmente está disponível um grande arsenal de recursos. De forma a alcançar um controle alérgico na maioria das situações refratárias à medicação convencional em CP, muitas vezes há a necessidade de se recorrer a técnicas invasivas (15%).¹⁰⁷ A patologia oncológica pode criar eventos alérgicos inesperados, como a necessidade de uma amputação por um tumor no membro inferior, gerando a chamada dor do membro fantasma. Para tal, algumas técnicas invasivas podem ser utilizadas para a profilaxia ou mesmo para o tratamento desse tipo de dor.¹⁰⁸

Estas técnicas especializadas são realizadas por Anestesiologistas. Se não houver um especialista na unidade de saúde em que a UCP está inserida, habitualmente estes doentes são enviados para as UTDC para a realização destas técnicas analgésicas.

As técnicas mais frequentemente realizadas são a Técnica Epidural Contínua^{108,109} (lombo e torácico), o Bloqueio do SNAS guiado por tomografia axial computadorizada (TAC) ou fluoroscopia (Plexo Celíaco, ganglionares, plexo hipogástrico) e bloqueios de nervos periféricos guiado por ecografia.

Quadro 7: Técnica Invasiva Epidural¹⁰⁹

PROTOCOLO DE TÉCNICAS INVASIVAS PARA TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE DOENTES

- Consentimento informado assinado pelo doente
- Doente Colaborante e Orientado, capaz de reconhecer o procedimento
- Apoio familiar ou cuidadores com a capacidade de entender o procedimento
- Disponibilidade de transporte para o doente com acompanhante
- Ausência de qualquer medicamento anticoagulante e uma avaliação recente de hemostasia é necessária
- Ausência de contraindicações para a técnica epidural
- Unidade de Dor com uma equipe disponível para acompanhamento e execução de pensos estéreis
- Disponibilidade de serviço de emergência 24 horas por dia, 7 dias por semana

1º TEMPO DO PROTOCOLO:

- Realiza-se epidural interlaminar foraminal ou caudal por abordagem mediana ou paramediana,
- Ponderar necessidade realização de técnica sob vigilância de fluoroscopia com ou sem contraste ou sob controlo ecográfico (conforme limitações do doente, experiência individual do anestesiológista e disponibilidade de logística)
- Colocação de cateter epidural
- Executa-se a tunelização subcutânea do cateter epidural com o objetivo de aumentar a segurança a fim de:
 - Promover a melhor fixação do cateter reduzindo a possibilidade da sua exteriorização inadvertida
 - Reduzir o risco de infeção a nível central afastando o local de saída do cateter da punção inicial
 - Reduzir o risco de contaminação com realização de pensos estéreis impermeáveis por equipa especializada evitando a exposição frequente desnecessária.
- Realiza-se a manobra de tunelização através de uma variação da técnica com duas agulhas em simultâneo¹⁰⁹
- Administração de bólus inicial:
 - 6,25mg de Levobupivacaina (2,5 ml a 0,25%) + 2 a 5 mg de Morfina (0,2ml) + soro fisiológico (SF) até 10ml (conversão da dose de opioide sistémico)
- Adapta-se uma balão de infusão elastomérica (por exemplo de 65ml a 0,5ml/h) ao cateter epidural (5 dias) com:
 - 75g de Levobupivacaina 0.125% (15ml a 0,5%) + 10mg de Morfina sistémico (variável conforme equivalência da dose de opioide) + soro fisiológico até 65ml.
- Calculam-se as doses dos analgésicos em função das características do doente, intensidade da dor e conversão das doses sistémicas adaptando aos balões infusores.
- Se o doente tiver outras queixas algícas, associar a terapêutica coadjuvante complementar.

FINALIZAÇÃO DA TÉCNICA EPIDURAL

- Após estabilização do quadro algíco, inicia-se a redução gradual das doses epidurais assegurando condições de segurança e ausência de complicações
- Remoção do cateter epidural, com programação do tempo de intervalo de segurança se uso de anticoagulantes
- Avaliação da ausência de sinais inflamatórios/infeção no momento da exteriorização do cateter
- Introdução de esquema de associação com conversão da medicação sistémica substituída em regime fixo para dor de base e de resgate para controlo de dor irruptiva
- Mantém-se *follow-up* posterior

DISCUSSÃO

Este projeto teve duas vertentes principais: a construção de um protocolo terapêutico diversificado com a apresentação das terapêuticas sistêmicas conservadoras e de técnicas invasivas especializadas e a apresentação de um estudo observacional com a avaliação dos resultados da sua aplicação em uma população de doentes com dor oncológica.

A pesquisa da literatura como base na construção do protocolo terapêutico para o tratamento da dor oncológica apresentou grande uniformidade na maioria dos protocolos encontrados.^{8,12,110} Os opioides fortes representam a principal arma terapêutica¹¹¹ necessitando, contudo, sempre adotar um tratamento individualizado pelas características próprias de cada formulação analgésica e pelas condições diversas de cada doente.^{25,91} É importante a identificação dos diferentes tipos de dor, uma vez que podem coexistir em qualquer patologia oncológica, atendendo a que a prescrição analgésica seja específica e abrangente para o seu alívio completo.³⁴

Apesar da terapêutica da dor oncológica ser efetivamente consensual¹³ na sua globalidade, principalmente a nível da utilização de opioides em dor oncológica, algumas questões têm sido levantadas pela comunidade científica e que importa trazer à discussão na elaboração de um protocolo terapêutico de dor oncológica.¹¹²

Tem sido estudado, que a dor severa desperta a ativação das cascatas de citoquinas e quimoquinas que favorecem a progressão tumoral¹¹³, e que para o seu controlo e regressão é fundamental uma eficaz terapêutica da dor.¹¹⁴ No entanto, sendo os opioides fortes a medicação mais adequada para o tratamento da dor oncológica citada nas *guidelines* oficiais⁸, como atuar perante a prescrição de uma terapêutica opioide se estes tiverem marcados efeitos imunossupressores e que possam favorecer a própria progressão tumoral?

Foi então suscitada a questão: “Qual a relação da imunossupressão dos opioides com a progressão da patologia oncológica? Esta dúvida teve duas facetas distintas instalando alguma insegurança na prescrição dos opioides mas gerou novo impulso para o desenvolvimento de técnicas analgésicas invasivas loco-regionais^{8,115}. Como resultado destas questões ficou justificada a pertinência de incluir as técnicas analgésicas invasivas neste protocolo.

Em relação com a questão do potencial efeito imunossupressor dos opioides, importa ficar registado que efetivamente há vários opioides fortes existentes no mercado e cada um apresenta as suas características intrínsecas farmacodinâmicas.

Zajackowska¹⁵, no seu artigo refere os riscos imunossupressores dos opioides mas alerta para que os resultados das pesquisas ainda são ambíguos e, como tal, devem ser encarados com cuidado e não devem ser assumidos como argumento para evitar o uso de opioides no tratamento da dor oncológica. Estudos apontam algumas evidências que os opioides com baixo efeito imunossupressor serão a buprenorfina, oxycodona, hidromorfona e o tramadol. Os maior imunomodulação parece ser a morfina, seguida do fentanil e codeína.¹⁵ No entanto, devem ser ponderados, sempre, os riscos e os benefícios de cada terapêutica em cada caso individualmente, como constitui o princípio ético, formal e protocolar do tratamento da dor. Devem igualmente ser ponderadas alternativas em situações de maior risco pensando sempre na terapêutica multimodal e técnicas analgésicas invasivas.

Relativamente à apresentação do protocolo terapêutico teve a particularidade de ser idealizado em formato convencional e digital. O primeiro constituiu o conteúdo desta dissertação de Mestrado, respeitando as normas próprias estipuladas, estruturado com conteúdo restrito e direcionado. A versão inovadora foi a publicação de um conteúdo alargado relativo à terapêutica da dor oncológica e não-oncológica, com diversos protocolos associados, em uma plataforma *online* com futuro projetos para a transformação em uma aplicação digital (*Smartphone App*). A sua mais-valia assenta na facilidade de acesso em *smartphones* ou computadores, conteúdo científico associado à prática clínica, atualizações constantes do conteúdo, introdução de casos clínicos e inovações terapêuticas. Seu acesso, no entanto, é restrito a profissionais de saúde, uma vez que estes foram elaborados com o fim de auxiliar no tratamento de doentes com dor.

O projeto apresentou um estudo observacional que não teve por objetivo comparar a eficácia individualizada de cada medicamento, pois as condições em doentes oncológicos são muito diferentes e estão dependentes de vários fatores de viés. Pretendeu apenas realçar que, uma vez traçado um plano terapêutico adequado e individualizado para cada doente, o alívio da dor promove igualmente a diminuição do sofrimento pelo alívio da dor e da estabilização dos quadros de ansiedade e depressão.

O protocolo terapêutico em dor oncológica, devido a grande diversidade de sintomatologia e processo evolutivo característico desta patologia e segundo os princípios básicos da OMS, não

deve ser um protocolo rígido e estático, mas individualizado e dinâmico. O que se pretendeu foi que, cumprindo o protocolo apresentado, a cada doente fosse prescrita a dose e os medicamentos elencados necessários a cada situação mas que buscassem promover o alívio da sintomatologia algíca individual.

O estudo teve como objetivo a avaliação do perfil de sofrimento somático (dor) e psicossomático (ansiedade, depressão e interferência nas AVDs) do doente através da aplicação de dois questionários comprovadamente significativos para este propósito. Para tal, antes foi feito um estudo de correlação entre os constructos de dor, ansiedade e depressão os quais foram estatisticamente significativos. Seguidamente, o alívio da dor demonstrado na grande maioria dos doentes inferiu que o tratamento da dor oncológica é possível na grande maioria dos doentes desde que lhe sejam prestados os cuidados devidos e usados os tratamentos adequados e individualizados.

Este protocolo apresenta uma visão das terapêuticas específicas e sistémicas que podem ser utilizadas por todos os profissionais que se dediquem ao estudo desta área. Apresenta, em complemento, algumas técnicas invasivas alternativas existentes para dores refratárias permitindo a referência destes doentes para Unidades de Dor Crónica diferenciadas.

As limitações deste projeto inicialmente assentaram na grande dificuldade de construir um protocolo com algoritmos que dessem resposta “a todos” os quadros algícos dos doentes oncológicos. Uma vez que seriam infundáveis, devido a grande complexidade da patologia oncológica e particularidades de cada doente, contornou-se esta limitação através do fornecimento de algumas ferramentas para a identificação dos diferentes tipos de dor, a sua avaliação mais precisa, os respetivos tratamentos possíveis e a criação de uma plataforma digital para esta constante atualização.

A outra limitação foi a avaliação da eficácia do protocolo ser passível de viés uma vez que não foi um estudo prospetivo controlado e randomizado e apesar de ser uma amostra significativa deverá ser extrapolado para estudos futuros com maiores amostras. No entanto, na sua essência cumpriu o objetivo no sentido de não se propor a avaliar medicamentos específicos entre si mas sim avaliar a promoção do alívio do sofrimento através do tratamento da dor, ansiedade e depressão numa amostra de doentes oncológicos.

CONCLUSÃO

Este protocolo clínico demonstrou ser uma ferramenta útil na planificação da terapêutica da dor, da ansiedade e da depressão em doentes oncológicos. As correlações observadas no estudo dos constructos da dor, ansiedade e depressão através dos questionários BPI e HADS evidenciaram a complexidade da patologia oncológica e a existência predominante nestes doentes. Deste modo, torna-se crucial o diagnóstico precoce destes sintomas através de ferramentas adequadas, sendo que o tratamento álgico e psicossomático poderá quebrar um ciclo instalado de dor, ansiedade e depressão favorecendo a sua resolução.

Quanto às avaliações dos valores de dor através da escala EVA, apesar de ser um estudo que não teve o objetivo de comparar a eficácia individualizada de cada medicamento, realça que uma vez traçado um plano terapêutico adequado e individualizado para cada doente, o alívio da dor pode promover uma melhor qualidade de vida pela diminuição do sofrimento através da estabilização dos quadros de dor, de ansiedade e de depressão.

Este protocolo terapêutico para a dor oncológica, estruturado com o complemento de uma plataforma digital alargada, pretendeu ir de encontro à necessidade do aperfeiçoamento de ferramentas práticas para o tratamento eficaz da dor nas diversas realidades institucionais com vista na melhoria da qualidade de vida dos doentes dando primazia à manutenção da dignidade humana ao longo de todo o processo de evolução da patologia oncológica.

BIBLIOGRAFIA

1. United Nations Department of Economic and Social Affairs. World Population Ageing 2020: Highlights [Internet]. United Nations; 2021. Available from: <https://www.un-ilibrary.org/content/books/9789210051934>
2. Boudoulas KD, Triposkiadis F, Stefanadis C, Boudoulas H. The endlessness evolution of medicine, continuous increase in life expectancy and constant role of the physician. *Hell J Cardiol* [Internet]. 2017;58(5):322–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2017.05.001>
3. Bunker JP. The role of medical care in contributing to health improvements within societies. Vol. 30, *International Journal of Epidemiology*. 2001.
4. 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):3029–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ncr.33587>
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May 4;71(3):209–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>
6. 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. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500538>
7. Ruoff GE. Depression in the patient with chronic pain. *J Fam Pract*. 1996;43(6 SUPPL.).
8. World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. World Health Organization. 2018. ISBN-13: 978-92-4-155039-0.
9. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: A meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull*. 2004;130(4):601–30.
10. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* [Internet]. 2001 Sep;93(3):247–57. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-200109000-00007>
11. Brennan F. Palliative Care as an International Human Right. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2007 May;33(5):494–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0885392407001558>
12. Lara-Solares A, Ahumada Olea M, Basantes Pinos A de LÁ, Bistre Cohén S, Bonilla Sierra P, Duarte Juárez ER, et al. Latin-American guidelines for cancer pain management. Vol. 7, *Pain management*. 2017. p. 287–98.

13. Allsop MJ, Wright-Hughes A, Black K, Hartley S, Fletcher M, Ziegler LE, et al. Improving the management of pain from advanced cancer in the community: Study protocol for a pragmatic multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2018;8(3):1–12.
14. Candido KD, Kusper TM, Knezevic NN. New Cancer Pain Treatment Options. Vol. 21, Current Pain and Headache Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2017.
15. Van Den Beuken-Van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2016;51(6):1070–1090.e9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340>
16. Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: The beginning of the end of cancer? *BMC Med* [Internet]. 2016;14(1):1–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-016-0623-5>
17. Lucchetti G, Lucchetti ALG. Inappropriate prescribing in older persons: A systematic review of medications available in different criteria. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2017 Jan;68:55–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167494316301674>
18. Whitehead PB, Clark RC. Addressing the challenges of conducting research with end-of-life populations in the acute care setting. *Appl Nurs Res* [Internet]. 2016;30:12–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apnr.2015.08.006>
19. Bonica J. The need of a taxonomy. *Pain* [Internet]. 1979 Jun;6(3):247–8. Available from: <http://journals.lww.com/00006396-197906000-00001>
20. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* [Internet]. 1979 Jun;6(3):249. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/460932>
21. Srinivasa NR, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S. Definição revisada de dor pela Associação Internacional para o Estudo da Dor : conceitos , desafios e compromissos. 2020;1–8.
22. 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):1976–82. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/j.pain.0000000000001939>
23. Clark WC, Ferrer-Brechner T, Janal MN, Carroll JD, Yang JC. The dimensions of pain: a multidimensional scaling comparison of cancer patients and healthy volunteers. *Pain* [Internet]. 1989 Apr;37(1):23–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2726275>
24. Hao D, Sidharthan S, Cotte J, Decker M, Salisu-Orhurhu M, Olatoye D, et al. Interventional Therapies for Pain in Cancer Patients: a Narrative Review. *Curr Pain Headache Rep* [Internet]. 2021 Jul 7;25(7):44. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11916-021-00963-2>

25. Vieira C, Brás M, Fragoso M. Opioids for cancer pain and its use under particular conditions: A narrative review. *Acta Med Port.* 2019;32(5):388–99.
26. Nabal M, Madrid F. Dolor episódico: Definición, etiología y epidemiología. *Rev la Soc Esp del Dolor.* 2002;9(2):88–93.
27. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Kaasa S, Nauck F, et al. Episodic (breakthrough) pain: Consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer.* 2002;94(3):832–9.
28. Løhre ET, Thronæs M, Klepstad P. Breakthrough cancer pain in 2020. *Curr Opin Support Palliat Care* [Internet]. 2020 Jun;14(2):94–9. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/SPC.0000000000000494>
29. Mercadante S, Arcuri E. Breakthrough pain in cancer patients: pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Rev.* 1998;24(6):425–32.
30. Lage GC, Cirilio PB, Corrêa PCR. Critical analysis of breakthrough cancer pain treatment. *Rev Médica Minas Gerais.* 2015;25(Supl 5):10–3.
31. van den Beuken-van Everdingen MHJ, 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. *Vol. 18, Annals of Oncology.* 2007. p. 1437–49.
32. Gouveia M, Augusto M. Artigo original Custos indirectos da dor crónica em Portugal Miguel Gouveia * e Margarida Augusto. *Rev Port Saúde Pública* [Internet]. 2011;29(2):100–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0870-9025\(11\)70013-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0870-9025(11)70013-X)
33. Kislaya I, Neto M. _ Caracterização sociodemográfica da prevalência da dor lombar crónica autorreportada na população residente em Portugal através do Inquérito Nacional de Saúde 2014. 2017;39–42.
34. Hølen JC, Hjermstad MJ, Loge JH, Fayers PM, Caraceni A, De Conno F, et al. Pain Assessment Tools: Is the Content Appropriate for Use in Palliative Care? *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2006 Dec;32(6):567–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0885392406005446>
35. Meyr AJ, Safran B. The pathophysiology of the chronic pain cycle. *Clin Podiatr Med Surg* [Internet]. 2008 Jul [cited 2016 Jan 25];25(3):327–46; v. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891842208000116>
36. Middlemiss T, Laird BJ a, Fallon MT. Mechanisms of Cancer-induced Bone Pain. *Clin Oncol* [Internet]. 2011;23(6):387–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2011.03.003>
37. Schestatsky P, Kumru H, Valls-Sole J, Valldeoriola F, Marti MJ, Tolosa E, et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology* [Internet]. 2007 Dec 4;69(23):2162–9. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.wnl.0000295669.12443.d3>
38. Yoon SY, Oh J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management.

- Korean J Intern Med [Internet]. 2018 Nov 1;33(6):1058–69. Available from: <http://kjjm.org/journal/view.php?doi=10.3904/kjjm.2018.162>
39. Sohal DPS, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Philip PA, O'Reilly EM, et al. Metastatic pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. Vol. 34, Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology; 2016. p. 2784–96.
 40. Bruehl S. Complex regional pain syndrome. BMJ [Internet]. 2015 Jul 29;h2730. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.h2730>
 41. Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico J-A, Rice ASC, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? Pain [Internet]. 2016 Jul 30;157(7):1382–6. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-201607000-00003>
 42. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11. Pain [Internet]. 2019 Jan;160(1):53–9. Available from: <http://journals.lww.com/00006396-201901000-00007>
 43. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. Pain [Internet]. 2015 Jun;156(6):1003–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25844555>
 44. Daniel E Shumer NJNPS. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. Physiol Behav. 2017;176(12):139–48.
 45. Bennett MI, Kaasa S, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede R-D. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. Pain [Internet]. 2019 Jan;160(1):38–44. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-201901000-00005>
 46. Kahl JDW, Kulkarni R, Jenamani RK, Pithani P, Konwar M, Nigam N, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises Supplement 1 – Public Consultation on the task force's initial recommendation. Time [Internet]. 2019;6(3):198. Available from: https://cdn-links.lww.com/permalink/pain/b/pain_2020_06_17_raja_pain-d-20-00348_sdc1.pdf
 47. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, Hannon B, Leigh N, Oza A, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. Lancet [Internet]. 2014 May;383(9930):1721–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613624162>
 48. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Controlo da Dor - Relatório de Actividades de Janeiro a Julho de 2010. 2010; Available from: <https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/programa-nacional-de-controlo-da-dor.aspx>
 49. Hamunen K, Kontinen V, Hakala E, Talke P, Paloheimo M, Kalso E. Effect of pain on autonomic nervous system indices derived from photoplethysmography in healthy volunteers. Br J Anaesth [Internet]. 2012;108(5):838–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/ae001>

50. Bankenhally R, Krovvidi H. Autonomic nervous system: anatomy, physiology, and relevance in anaesthesia and critical care medicine. *BJA Educ* [Internet]. 2016;16(11):381–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bjaed/mkw011>
51. Direção Geral Saúde. Programa Nacional de Cuidados Paliativos - Circular Normativa. Lisboa; 2004.
52. Portaria SAS/MS nº 1083 de 02 de outubro de 2012. R em 27 de novembro de 2015. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dor Crônica.
53. Azevedo, Luís Filipe, Altamiro Costa Pereira, Cláudia Dias, Luís Agualusa, Laurinda Lemos, José Romão, Teresa Patto, Sílvia Vaz-Serra, Rosário Abrunhosa, Carlos Jorge Carvalho, Maria Carlos Cativo, Duarte Correia, José Correia, Georgina Coucelo BS e JMC-L. Tradução, adaptação Cultural e estudo Multicêntrico de Validação de instrumentos para rastreio e avaliação do impacto da Dor Crônica. DOR. 2007;15(4):1–57.
54. Cleeland C. The Brief Pain Inventory User Guide. *Br Pain Invent* [Internet]. 2009;3–4. Available from: http://www.mdanderson.org/education-and-research/departments-programs-and-labs/departments-and-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/BPI_UserGuide.pdf
55. Shahid A, Wilkinson K, Marcu S, Shapiro CM. Brief Pain Inventory (BPI). In: STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2011. p. 81–8. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-9893-4_13
56. Stanhope J. Brief Pain Inventory review. *Occup Med (Chic Ill)*. 2016;66(6):496–7.
57. Tchia Yeng L, Jacobsen Teixeira M, Romano MA, D JM, Greve A, S Kaziyama HH, et al. Edição Especial Avaliação funcional do doente com dor crônica. Vol. 80, *Rev. Med. (São Paulo)*. 2001.
58. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 1983 Jun;67(6):361–70. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
59. Pais-Ribeiro J, Silva I, Ferreira T, Martins A, Meneses R, Baltar M. Validation study of a Portuguese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychol Heal Med*. 2007;12(2):225–37.
60. Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and psychometric evaluation of the pain assessment in advanced dementia (PAINAD) scale. *J Am Med Dir Assoc*. 2003;4(1):9–15.
61. Batalha L, Duarte C, Rosário R, Costa M, Pereira V, Morgado T. Adaptação cultural e propriedades psicométricas da versão portuguesa da escala Pain Assessment in Advanced Dementia. *Rev Enferm Ref*. 2012;III Série(nº 8):7–16.
62. Batalha L, Figueiredo A, Marques M, Bizarro V. Adaptação cultural e propriedades psicométricas da versão Portuguesa da escala Behavioral Pain Scale – Intubated Patient (BPS-IP/PT). *Rev Enferm Ref* [Internet]. 2013 Mar 29;III Série(nº 9):7–16. Available from: https://www.esenfcp.pt/rr/index.php?module=rr&target=publicationDetails&pesquisa=&id_a

rtigo=2349&id_revista=9&id_edicao=51

63. Fernandes A. Avaliação da Dor na Pessoa Idosa Não-Comunicante Verbalmente - Escala Doloplus 2. Dor [Internet]. 2007;15(1):41–7. Available from: http://www.aped-dor.org/images/revista_dor/pdf/2007/n1.pdf
64. George FHM. Orientações técnicas sobre o controle da dor crônica na pessoa idosa - Orientação nº 015/2010 Direção Geral da Saúde. 2010;17.
65. Manual A, Nekolaichuk C, Psych R, Watanabe S, Acknowledgements Asifa Mawani F, Muller V, et al. Edmonton Symptom Assessment System - Revised (ESAS-r) Administration Manual - Revised November 2019. 2019;(August 2018).
66. Alves M, Abril R, Neto IG. Controlo Sintomático nos Doentes em Fim de Vida. *Acta Med Port* [Internet]. 2017 Jan 31;30(1):61. Available from: <http://actamedicportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/7626>
67. Coluzzi F, Taylor R, Pergolizzi J V, Mattia C, Raffa RB. Good clinical practice guide for opioids in pain management: the three Ts – titration (trial), tweaking (tailoring), transition (tapering). *Brazilian J Anesthesiol (English Ed [Internet]*. 2016 May;66(3):310–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27108830>
68. Asmundson GJG, Wright KD. Biopsychosocial Approaches to Pain. In: *Pain: Psychological perspectives*. Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers; 2004. p. 35–57.
69. Ha JF, Longnecker N. Doctor-patient communication: A review. *Vol. 10, Ochsner Journal*. 2010. p. 38–43.
70. Cegala DJ, McClure L, Marinelli TM, Post DM. The effects of communication skills training on patients' participation during medical interviews. *Patient Educ Couns*. 2000;
71. McCormack LA, Treiman K, Rupert D, Williams-Piehota P, Nadler E, Arora NK, et al. Measuring patient-centered communication in cancer care: A literature review and the development of a systematic approach. *Soc Sci Med [Internet]*. 2011;72(7):1085–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2011.01.020>
72. Ong LML, de Haes J CJM, Hoos AM, Lammes FB. Doctor-patient communication: A review of the literature. *Soc Sci Med [Internet]*. 1995 Apr 1 [cited 2019 Nov 17];40(7):903–18. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/027795369400155M?via%3Dihub#aep-abstract-id5>
73. Haskard Zolnierok KB, Dimatteo MR. Physician communication and patient adherence to treatment: A meta-analysis. *Med Care*. 2009;47(8):826–34.
74. Garrity TF. Medical compliance and the clinician-patient relationship: A review. *Soc Sci Med Part E Med Psychol [Internet]*. 1981 Aug 1 [cited 2019 Nov 17];15(3):215–22. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0271538481900168?via%3Dihub>

75. Edwards Z, Bennett MI, Petty D, Blenkinsopp A. Evaluating recruitment methods of patients with advanced cancer: a pragmatic opportunistic comparison. *Int J Pharm Pract.* 2019;27(6):536–44.
76. Wood H, Dickman A, Star A, Boland JW. Updates in palliative care – overview and recent advancements in the pharmacological management of cancer pain. *Clin Med (Northfield Il)* [Internet]. 2018 Feb 7;18(1):17–22. Available from: <https://www.rcpjournals.org/lookup/doi/10.7861/clinmedicine.18-1-17>
77. 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. Available from: www.cfp.ca
78. Cancer Pain Relief and Palliative Care: Report of a WHO Expert Committee. *Ann Intern Med* [Internet]. 1991 Apr 15;114(8):712. Available from: http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-114-8-712_4
79. Direcção Regional de Saúde. Programa Regional de Controlo da Dor. 2009;16. Available from: <http://www.azores.gov.pt/NR/rdonlyres/58E1085F-3CBD-45C7-9A79-061B97D27317/417978/ProgramaRegionaldeControlodaDor.pdf>
80. Reis-Pina P, Lawlor PG, Barbosa A. Cancer-Related Pain Management and the Optimal Use of Opioids. *Acta Med Port* [Internet]. 2015 Jun 8;28(3):376. Available from: <http://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/5801>
81. Boensch S. Stimulation-produced analgesia: TENS, acupuncture and alternative techniques. *Anaesth Intensive Care Med* [Internet]. 2011;12(1):28–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpaic.2010.10.003>
82. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL. Sex, Gender, and Pain: A Review of Recent Clinical and Experimental Findings. *Journal of Pain.* 2009.
83. Deandrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol* [Internet]. 2008;19(12):1985–91. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn419>
84. Cummings GG, Olivo SA, Biondo PD, Stiles CR, Yurtseven O, Fainsinger RL, et al. Effectiveness of knowledge translation interventions to improve cancer pain management. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2011 May;41(5):915–39. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0885392411000029>
85. Gaertner J, Boehlke C, Simone II CB, Hui D. Early palliative care and the opioid crisis: ten pragmatic steps towards a more rational use of opioids. *Ann Palliat Med* [Internet]. 2019 Sep 1;8(4):490–7. Available from: <http://apm.amegroups.com/article/view/28186/25677>
86. Camps Herrero C, Batista N, Diaz Fernández N, Escobar Álvarez Y, Gonzalo Gómez A, Isla Casado D, et al. Breakthrough cancer pain: review and calls to action to improve its management. *Vol. 22, Clinical and Translational Oncology.* Springer; 2020. p. 1216–26.
87. Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med.* 2007;8(4):326–31.

88. Schüchen RH, Mücke M, Marinova M, Kravchenko D, Häuser W, Radbruch L, et al. Systematic review and meta-analysis on non-opioid analgesics in palliative medicine. Vol. 9, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. Wiley Blackwell; 2018. p. 1235–54.
89. Portenoy RK. A Practical Approach to Using Adjuvant Analgesics in Older Adults. Vol. 68, *Journal of the American Geriatrics Society*. Blackwell Publishing Inc.; 2020. p. 691–8.
90. Samala R V., Lagman RL, Najafi S, Fielding F. Frequently asked questions about managing cancer pain: An update. *Cleve Clin J Med*. 2021 Mar 1;88(3):183–91.
91. Schuster M, Bayer O, Heid F, Laufenberg-Feldmann R. Opioid rotation in cancer pain treatment - A systematic review. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2018 Mar 2;115(9):135–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29563006>
92. Kraychete DC, Sakata RK. Uso e rotação de opioides para dor crônica não oncológica. *Rev Bras Anestesiol*. 2012;62(4):558–62.
93. Ribeiro H, Rocha-Neves J, Lopes-Mota C, Teixeira-Veríssimo M, Dourado M, Andrade J. Opioides em ambulatório na dor não oncológica: uma revisão sobre os desafios da farmacologia no envelhecimento. *Rev Port Clínica Geral* [Internet]. 2021 Jun 1;37(3):233–41. Available from: <https://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/12852>
94. Coluzzi F, Taylor R, Pergolizzi J V., Mattia C, Raffa RB. Orientação para boa prática clínica para opioides no tratamento da dor: os três “Ts” – titulação (teste), ajustes (individualização), transição (redução gradual). *Brazilian J Anesthesiol* [Internet]. 2016 May;66(3):310–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0034709416000350>
95. Edmonds KP, Saunders IM, Willeford A, Ajayi TA, Atayee RS. Emerging Challenges to the Safe and Effective Use of Methadone for Cancer-Related Pain in Paediatric and Adult Patient Populations. *Drugs*. 2020 Feb 1;80(2):115–30.
96. Mercadante S, Bruera E. Methadone as a First-Line Opioid in Cancer Pain Management: A Systematic Review. Vol. 55, *Journal of Pain and Symptom Management*. Elsevier Inc.; 2018. p. 998–1003.
97. Mesquita G, Pedro A, Fonseca B, Fonseca R. Recomendações da Associação Portuguesa para o Estudo da Dor (APED) para a utilização de canabinóides na dor crónica. *Rev DOR*. 2020;27(1).
98. Thomsen AB, Becker N, Eriksen J. Opioid rotation in chronic non-malignant pain patients [Internet]. Vol. 43, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1999. p. 918–23. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=5788080&site=ehost-live>
99. Silva, Valentim Maricoto; Nogueira AA. Analgésicos opioides disponíveis em Portugal aprovados para dor crónica. *Rev. OFIL-ILAPHAR*. 2020. p. 363–4.
100. Tavares de Carvalho R, Afonseca Parsons H, (organizadores). *Manual de Cuidados Paliativos ANCP Ampliado e atualizado*. Acad Nac Cuid Paliativos. 2012;1–592.

101. Doré-Savard L, Otis V, Belleville K, Lemire M, Archambault M, Tremblay L, et al. Behavioral, medical imaging and histopathological features of a new rat model of bone cancer pain. *PLoS One* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Aug 6];5(10):e13774. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2966439&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
102. Janeiro IMI, Rodrigues LM. Fisiologia da dor. *Rev Multidiscip da Saúde*. 2009;8013(2):43–7.
103. J Morris G. Cytokines, Chemokines, and “Marshalling for War.” *J Cell Sci Ther* [Internet]. 2012 [cited 2014 Aug 6];01(S5):10–2. Available from: <http://www.omicsonline.org/2157-7013/2157-7013-S5-e001.digital/2157-7013-S5-e001.html>
104. Heitzer E, Sandner-Kiesling A, Schippinger W, Stohscheer I, Osprian I, Bitsche S, et al. IL-7, IL-18, MCP-1, MIP1-β, and OPG as biomarkers for pain treatment response in patients with cancer. *Pain Physician* [Internet]. 2012;15(6):499–510. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23159968>
105. Freire E. Guia prático de controlo sintomático. 2017;223. Available from: <https://www.spmi.pt/guia-pratico-de-controlo-sintomatico/>
106. Nijland L, Schmidt P, Frosch M, Wager J, Hübner-Möhler B, Drake R, et al. Subcutaneous or intravenous opioid administration by patient-controlled analgesia in cancer pain: a systematic literature review. Vol. 27, *Supportive Care in Cancer*. Springer Verlag; 2019. p. 33–42.
107. Carser E, Martínez-Serrano B, Sancho A, Alonso-Babarro A, Vilches Y, Alonso-Yanci E, et al. Invasive techniques for pain management in palliative care: A single center experience. Vol. 14, *Pain Practice*. 2014. p. 632–9.
108. Retroz-Marques C. Profilaxia da dor do membro fantasma em doentes propostos para amputação: estudo observacional dos resultados dos protocolos da Unidade Terapêutica da Dor Crónica dos Hospitais da Universidade de Coimbra [Internet]. University of Coimbra; 2007. Available from: <http://id.bnportugal.gov.pt/bib/catbnp/1709520>
109. Retroz-Marques C, Ramos SS, Aires J, Marques A. Continuous epidural analgesia: an analgesic alternative in low back pain with disabling radiculopathy. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2022 Mar 9;15(3):e247510. Available from: <https://casereports.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bcr-2021-247510>
110. Ventafredda V. Italy: Status of Cancer Pain and Palliative Care. Vol. 24, *Journal of Pain and Symptom Management*. 2002.
111. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A. Optimization of opioid therapy for preventing incident pain associated with bone metastases. *J Pain Symptom Manage*. 2004;28(5):505–10.
112. Grossman SA, Dunbar EM, Nesbit SA. Cancer pain management in the 21st century. *Oncology (Williston Park)* [Internet]. 2006 Oct;20(11):1333–9; discussion 1340–2, 1347–8, 1351. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17111998>

113. Dunlop RJ, Chb MB, Campbell CW, Christopher S, C PAHCW. Cytokines and Advanced Cancer. 2000;20(3):214–32.
114. Zhang J-M, An J. Cytokines, Inflammation, and Pain. *Int Anesthesiol Clin* [Internet]. 2007;45(2):27–37. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004311-200704520-00004>
115. Zajaczkowska R, Leppert W, Mika J, Kocot-Kępska M, Woroń J, Wrzosek A, et al. Perioperative Immunosuppression and Risk of Cancer Progression: The Impact of Opioids on Pain Management. *Pain Res Manag*. 2018;2018.
116. Reis-Pina P, Lawlor PG, Barbosa A. Cancer-Related Pain Management and the Optimal Use of Opioids O Tratamento da Dor Oncológica e a Utilização Idónea de Opióides [Internet]. Available from: www.actamedicaportuguesa.com
117. Valentim Maricoto SM, Aguilar Abrantes Nogueira G. Analgésicos opioides disponíveis em Portugal aprovados para dor crónica. *Rev Ia OFIL*. 2020;30(4):363–4.
118. Giusti A, Bianchi G. Treatment of complex regional pain syndrome type I with bisphosphonates. *RMD Open*. 2015;1(Suppl 1):1–6.

ANEXOS

Anexo 1: Classificação Dor Crónica ICD- 11⁴³

1.	DC primária (DCP)	6.	DC orofacial (DCOF) e Cefaleia Crónica (CC)
1.1.	DCP generalizada (incluindo fibromialgia)	6.1.	CC primária
1.2.	DCP localizada (incluindo lombalgia inespecífica, DC pélvica)	6.2.	CC secundária
1.3.	Outras DCP	6.3.	Outras DCOF
1.4.	DCP não especificada de outra forma	6.4.	DCOF e CC não especificada de outra forma
2.	DC oncológica (DCO)	7.	DC orofacial (DCOF) e Cefaleia Crónica (CC)
2.1.	DC devido ao tumor e metástases	7.1.	CC primária
2.2.	DC induzida pela quimioterapia (relacionada com a DCN)	7.2.	CC secundária
2.3.	DC induzida diretamente por cirurgia ao tumor (relacionada com DCPC ou DCPT)	7.3.	Outras DCOF
2.4.	DC induzida pela radioterapia	7.4.	DCOF e CC não especificada de outra forma
2.5.	Outras DCO	8.	DC visceral (DCV)
2.6.	DCO não especificada de outra forma	8.1.	DCV causada por inflamação persistente
3.	DC pós-cirúrgica (DCPC) ou pós-traumática (DCPT)	8.2.	DCV causada por mecanismos vasculares
3.1.	Outras	8.3.	DCV causada por obstrução/dilatação
3.2.	DCPC ou DCPT não especificada de outra forma	8.4.	DCV causada por compressão/tração
4.	DC neuropática (DCN)	8.5.	DCV causada por mecanismos combinados
4.1.	DCN periférica	8.6.	DCV referida
4.2.	DCN central	8.7.	DCV oncológica (relacionada com DCO)
4.3.	Outras DCN	8.8.	DCV funcional
4.4.	DCN não especificada de outra forma	8.9.	Outras DCV
5.	DC orofacial (DCOF) e Cefaleia Crónica (CC)	8.10.	DCV não especificada de outra forma
5.1.	CC primária	9.	DC musculoesquelética (DCME)
5.2.	CC secundária	9.1.	DCME causada por inflamação persistente
5.3.	Outras DCOF	9.2.	DCME causada por alterações osteoarticulares estruturais
5.4.	DCOF e CC não especificada de outra forma	9.3.	DCME causada por doença do sistema nervoso
		9.4.	DCME não específica
		9.5.	Outras DCME
		10.	DCME não especificada de outra forma

Anexo 2: Aprovação da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Envio parecer CE_Proc. CE-005/2021_Carla Marques

Comissão Ética - FMUC - comissaoetica@med.ucp.pt
CE - etica@med.ucp.pt / etica@med.ucp.pt / Gabinete de Estudos Avançados - gea@med.ucp.pt / Pós-Graduado - cpagraduado@med.ucp.pt

Erma Seixora

Dr. Carla de Fátima Carvalho Ratoz Moreira Nunes

21 de janeiro de 2021 às 10:02

Compreens informar que o projeto de investigação apresentado por V. Exa. no âmbito do Mestrado em Cuidados Continuados e Palliativos, com o título "Terapias de dor em doentes paliativos - proposta de protocolo clínico e de referência de doentes", foi analisado na reunião da Comissão de Ética de 20 de janeiro, tendo merecido o parecer que a seguir se transcreve:

"Parecer favorável"

Na presente data segue para o Gabinete de Estudos Avançados da FMUC para aprovação do tema e de orientação científica (conforme deliberação do Conselho Científico de 08.10.2021).

Para futuras informações, é favor contactar o referido gabinete através de email gea@med.ucp.pt.

Condições complementares.

Hélena Cresteiro
Universidade de Coimbra - Faculdade de Medicina - STAG - Honorariado Excecional
Pólo das Ciências da Saúde - Unidade Centro/Antigo de São Costa, Celas
3000-354 COIMBRA - PORTUGAL
Tel. +351 239 857 700 (Ext. 542700) Fax: +351 239 833 234
E-mail: comissaoetica@med.ucp.pt / www.fmed.ucp.pt

Anexo 3: Representação das quatro escalas da dor validadas internacionalmente, publicadas pela DGS, 2003²⁸

ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA)

Sem Dor ————— Dor Máxima

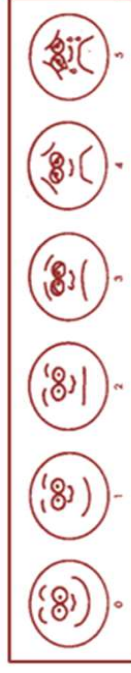
ESCALA NUMÉRICA (EN)

Sem Dor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dor Máxima
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	------------

ESCALA QUALITATIVA

Sem Dor	Dor Leveira	Dor Moderada	Dor Intensa	Dor Máxima
---------	-------------	--------------	-------------	------------

ESCALA DE FACES (WONG-BAKER)



Anexo 4: Inventário Resumido da Dor versão Portuguesa (vRP)⁵³

Inventário Resumido da Dor (Formulário Abreviado) Nome: _____ Data: _____ Processo IV: _____

1 No longo da vida, a maior parte de nós tem dor de vez em quando (tal como dores de cabeça, dores nos dentes e dores de orelhas). Durante a última semana teve alguma dor diferente daquelas já citadas?

2 Não esqueça marcar se tem a condição de Colocar um X na zona que lhe dói mais.

Fronte	Costas	Articulação	Outra
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3 Por favor, classifique a sua dor associada com um círculo o número que melhor descreve a sua dor no seu máximo durante a última semana.

Sem dor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

A dor que se pode imaginar

4 Por favor, classifique a sua dor associada com um círculo o número que melhor descreve a sua dor no seu mínimo durante a última semana.

Sem dor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

A dor que se pode imaginar

5 Por favor, classifique a sua dor associada com um círculo o número que melhor descreve a sua dor em média.

Sem dor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

A dor que se pode imaginar

6 Por favor, classifique a sua dor associada com um círculo o número que indica a intensidade da sua dor neste período momento.

Sem dor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

A dor que se pode imaginar

7. Que tratamento ou medicamentos está a fazer para a sua dor?

8 Na última semana, até que ponto é que os tratamentos e os medicamentos ajudaram a sua dor? Por favor, marque com um círculo a percentagem que melhor descreve o alívio que sente.

Não tem alívio completo	0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
-------------------------	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------

9 Assinale com um círculo o número que descreve em que medida é que, durante a última semana, a

A. Actividade geral

Não interfere	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

interferiu completamente

B. Disposição

Não interfere	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

interferiu completamente

C. Capacidade para andar a pé

Não interfere	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

interferiu completamente

D. Trabalho normal (tanto o trabalho doméstico como o trabalho fora de casa)

Não interfere	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

interferiu completamente

E. Relações com outras pessoas

Não interfere	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

interferiu completamente

F. Sono

Não interfere	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

interferiu completamente

G. Prazer de viver

Não interfere	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

interferiu completamente

L.F. Almeida, et al. Trabalho: Avaliação da Qualidade de Vida Multidimensional de Indivíduos com Doença Crónica. Lisboa: CITEUCP, 2011. 111 p. (N.º 10). ISBN 978-9975-81-000-0

Anexo 5 : Escala Hospitalar da Ansiedade e Depressão (HADS) versão Portuguesa (vP)⁵⁹

PARTE II
HAD
(Zigmond e Snaith, 1983)

Sabemos que as emoções desempenham um papel importante na maioria das doenças. Se estivermos a par do que sente, poderemos ajudá-la mais.

Este questionário foi elaborado para ajudar a compreender como se sente. Ignore os números impressos do lado esquerdo da folha. Leia cada afirmação e assinale com uma cruz (X) a resposta que mais se parece com o que tem sentido na última semana.

Não leve muito tempo a responder. A sua reação imediata a cada afirmação será provavelmente mais precisa do que uma resposta pensada.

A	3	Sinto-me tempo de televisão.	() Nunca
2	2	() A maior parte do tempo	() Muitas vezes
1	1	() De tempos a tempos, ocasionalmente	() Absolutamente nada
D	0	Alinda aprecio as coisas que costumava apreciar.	() Exatamente da mesma maneira
2	2	() Um pouco menos	() Só um bocadinho
3	3	() Quase nada	() Quase nada

Tenho um pressentimento assustador de que alguma coisa de mal vai acontecer.

A	3	() Sim, e muito forte
2	2	() Sim, mas não muito forte
1	1	() Um pouco, mas não me affige
D	0	() Não tenho

Conseguo ir e ver o lado divertido das coisas:

D	0	() Tanto como sempre pude
2	2	() Um pouco menos
3	3	() Só um pouco do que costumava
D	0	() Mesmo nada

Passar-me pela cabeça preocupações:

A	3	() Muitas vezes
2	2	() Muitas vezes
1	1	() Às vezes, mas não muito
D	0	() Só uma vez por outra

Sinto-me alheio:

D	0	() Nunca
2	2	() Raras vezes
1	1	() Às vezes
0	0	() Quase sempre

Conseguo descançar e desconectar-me:

A	0	() Quando quero
1	1	() Às vezes
2	2	() Quase sempre
D	3	() Nunca

Sinto que não posso estar-me tanto como sempre:

D	0	() Muitas vezes
2	2	() Às vezes
1	1	() Às vezes
0	0	() Nunca

Dá-me um sentimento de medo que parece que tenho o estômago embrulhado:

A	0	() Nunca
1	1	() Às vezes
2	2	() Às vezes
D	3	() Muitas vezes

Deixo de me interessar pela minha aparência:

D	0	() Nunca
2	2	() Às vezes
1	1	() Às vezes
0	0	() Muitas vezes

Sinto-me agitado, como se tivesse que me mexer:

A	3	() Muito
2	2	() Bastante
1	1	() Um pouco
D	0	() Mesmo nada

Fico na expectativa de coisas futuras com prazer:

D	0	() Tanto como sempre fiz
1	1	() Um pouco menos
2	2	() Muito menos do que era costume
3	3	() Quase não aconteço

Tenho momentos súbitos de pânico:

A	3	() Muitas vezes
2	2	() Bastantes vezes
1	1	() Não muitas vezes
D	0	() Nunca

Tenho prazer em ler um bom livro, ou em ouvir um programa de rádio, ou em ver um programa de televisão:

D	0	() Muitas vezes
1	1	() Às vezes
2	2	() Uma vez por outra
3	3	() Raras vezes

- Agora verifique se respondeu a todas as perguntas.
RESERVADO PARA USO DO HOSPITAL.

D (8-10) _____
A (8-10) _____

Anexo 6: DN4 vP⁵³

Processo nº _____ Data _____
Nome _____

QUESTIONÁRIO ESPECÍFICO PARA RASTREIO DE DOR NEUROPÁTICA - DN4
Por favor, responda às seguintes questões, assinalando uma única resposta para cada afirmação.

QUESTIONÁRIO DO DOENTE

Questão 1: A dor apresenta uma, ou mais, das características seguintes?

1 - Queimadura	sim	não
2 - Sensação de frio doloroso		
3 - Choques eléctricos		

Questão 2: Na mesma região da dor, sente também um ou mais dos seguintes sintomas?

4 - Formiguento	sim	não
5 - Picadas		
6 - Dormência		
7 - Comichão		

EXAME DO DOENTE

Questão 3: A dor está localizada numa zona onde o exame físico evidencia:

8 - Hipocrestesia ao tacto	sim	não
9 - Hipocrestesia à picada		

Questão 4: A dor é provocada ou aumentada por:

10 - Fricção leve ("brushing")	sim	não
--------------------------------	-----	-----

Validado português do questionário "Pain Characteristics Questionnaire" (PCQ) e versão portuguesa do teste de fricção leve ("brushing") em doentes com dor neuropática crónica. A versão portuguesa do teste de fricção leve ("brushing") foi validada em doentes com dor neuropática crónica. © 2004, Universidade Nova de Lisboa.

Anexo 7: Adaptação cultural e propriedades psicométricas da versão portuguesa da escala PAINAD⁶¹

Categoria	Item	Pontuação
Respiração independente da vocalização	Normal	0
	Respiração ocasionalmente difícil. Curto período de hiperventilação.	1
	Respiração difícil e ruidosa.	2
	Período longo de hiperventilação. Respiração Cheyne-Strok	0
	Nenhuma.	0
Vocalização negativa	Queixume ou gemido ocasional.	1
	Tom de voz baixo com discurso negativo ou de desaprovação.	2
Expressão facial	Chamamento perturbado repetitivo. Queixume ou gemido alto. Choro.	0
	Sorridente ou inexpressiva.	1
	Triste. Amedrontada. Sobrancelhas franzidas.	2
	Esgar facial.	0
	Relaxada.	1
Linguagem corporal	Tensa. Andar para cá e para lá de forma angustiada. Irrequieta.	2
	Rígida. Punhos cerrados. Joelhos fletidos. Resistência à aproximação ou ao cuidado. Agressiva.	0
	Sem necessidade de consolo.	1
	Distraído ou tranquilizado pela voz ou toque.	0
	Impossível de consolar, distrair ou tranquilizar.	2

Anexo 8: *Edmonton Symptom Assessment System (ESAS)*.⁶⁵

Mínimo sintoma	Intensidade	Máximo sintoma
Sem dor	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máxima dor
Sem cansaço	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máximo cansaço
Sem náuseas	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máxima náusea
Sem depressão	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máxima depressão
Sem ansiedade	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máxima ansiedade
Sem sonolência	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máxima sonolência
Bom apetite	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Sem apetite
Máximo bem-estar	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máximo mal-estar
Sem dispneia	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máxima dispneia
Sem insônia	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Máxima dificuldade para dormir

Anexo 9: Adaptação cultural e propriedades psicométricas da versão portuguesa da escala BPS⁸²

Indicador	Item	Pontuação
Expressão facial	Relaxada	1
	Parcialmente contraída = sobrancelhas franzidas	2
	Completamente contraída = pálpebras fechadas	3
	Careta = esgar facial	4
Adaptação ao ventilador	Tolera a ventilação	1
	Tosse mas tolera a ventilação a maior parte do tempo	2
	Luta contra o ventilador mas a ventilação ainda é possível algumas vezes	3
	Incapaz de controlar a ventilação	4
Movimentos dos membros superiores (em repouso; verifique o tônus mobilizando o membro)	Sem movimento	1
	Parcialmente fletidos	2
	Muito fletidos com fletido dos dedos	3
	Rígidos, resistência aos cotilados	4

Anexo 10: ESCALA DOLOPLUS VP.- AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL DA DOR NA PESSOA IDOSA⁶³

REPERCUSSÃO SOMÁTICA			
1. Quais as sensações	. ausência de queixas		0 0 0 0
	. queixas apenas quando há solicitação		1 1 1 1
	. queixas esporádicas ocasionais		2 2 2 2
	. queixas esporádicas frequentes		3 3 3 3
2. Postura em situações de repouso	. ausência de posição ambígua		0 0 0 0
	. o indivíduo está certas posições de forma ocasional		1 1 1 1
	. posição ambígua permanentemente e eficaz		2 2 2 2
	. posição ambígua permanentemente e ineficaz		3 3 3 3
3. Proteção de zonas dolorosas	. ausência de protecção		0 0 0 0
	. protecção quando há solicitação, não impedindo o prosseguimento do exame ou dos cuidados		1 1 1 1
	. protecção quando há solicitação, impedindo qualquer exame ou cuidados		2 2 2 2
	. protecção em repouso, na ausência de qualquer solicitação		3 3 3 3
4. Expressão facial	. mimica habitual		0 0 0 0
	. mimica que parece exprimir dor quando há solicitação		1 1 1 1
	. mimica que parece exprimir dor na ausência de qualquer solicitação		2 2 2 2
	. mimica inespressiva em permanência e de forma não habitual (tensa, rígida, olhar vazio)		3 3 3 3
5. Sono	. sono habitual		0 0 0 0
	. dificuldade em adormecer		1 1 1 1
	. despertar frequente (agitação noturna)		2 2 2 2
	. insónia com despertares nas fases de despertar		3 3 3 3
REPERCUSSÃO PSICO-MOTORA			
6. Higiene e/ou vestido	. capacidades habituais conservadas		0 0 0 0
	. capacidades habituais pouco diminuídas (com precaução mas completas)		1 1 1 1
	. capacidades habituais muito diminuídas, higiene e/ou vestir difíceis e parciais		2 2 2 2
	. higiene e/ou vestir impossíveis; o doente exprime a sua oposição a qualquer tentativa		3 3 3 3
7. Movimentos	. capacidades habituais conservadas		0 0 0 0
	. capacidades habituais activas limitadas (o doente evita certos movimentos, diminui o seu período de marcha)		1 1 1 1
	. capacidades habituais activas e passivas limitadas (mesmo ajudado, o doente diminui os seus movimentos)		2 2 2 2
	. movimento impossível qualquer mobilização a nível da oposição		3 3 3 3
REPERCUSSÃO PSICO-SOCIAL			
8. Comunicação	. sem alteração		0 0 0 0
	. intensificada (o indivíduo chama a atenção de modo não habitual)		1 1 1 1
	. diminuída (o indivíduo isolou-se)		2 2 2 2
	. ausência ou recusa de qualquer comunicação		3 3 3 3
9. Vida social	. participação habitual nas diferentes actividades (releções, actividades recreativas, outros terapêuticos,...)		0 0 0 0
	. participação nas diferentes actividades apenas quando há solicitação		1 1 1 1
	. recusa parcial de participação nas diferentes actividades		2 2 2 2
	. recusa de qualquer tipo de vida social		3 3 3 3
10. Alterações do Comportamento	. comportamento habitual		0 0 0 0
	. alterações do comportamento quando há solicitação e regressão		1 1 1 1
	. alterações do comportamento quando há solicitação e permanentes		2 2 2 2
	. alterações do comportamento permanentes (sem qualquer solicitação)		3 3 3 3

Anexo11 - Quadro 8: Analgésicos não-opioides⁸⁸

(Mec.A: Mecanismo de ação; t½: Semi-vida eliminação; In.A: Início de ação; Dur.A: Duração de ação; Metb: Metabolização; Elim.: Eliminação)

Categoria	Fármacos	Propriedades	Posologia	Reações Adversas	Observações
Analgésicos Não-Opioides	Paracetamol ou Acetaminofeno	Analgésico e anti-pirético Mec.A: inibição da enzima ciclo-oxigenase 3 (COX3) Metb hepática	Adultos e adolescentes (>12 anos) 10-20mg/kg/dose 500-1000 mg 6/6h (máx 4g/dia) Crianças (<12 anos): 10-15 mg/kg a cada 4-6 h (máx 2,6g/dia).	Hepatotoxicidade:> 4g/dia e maior risco em patologia hepática, alcoolismo, desnutrição/anorexia Acumulação em IR	Em esquema fixo temporário ou em SOS, não excedendo a dose de 75mg/kg, com a redução de dose em caso de idosos, IR e IH.
	Ben-u-ron®	t½: 1-4 horas In.A: 30-60min Dur.A: 4-8h	Perfusão EV solução 10-15mg/kg/dose; 100 mg/100ml,em 15min 8/8 horas (máx – 4g),		
AINEs	Dipirona	Analgésico, antipirético, anti-espasmódico	500mg a 2g 6/6h	Epigastralgias/ úlceras/ hemorragia gastrointestinal IR aguda, hipercaliemia HTA e ICC	Em esquema fixo temporário ou em SOS (em caso de envolvimento de vísceras ocas ou dor músculo-esquelética)
	Metamizol magnésico	Metb hepática	15-20 mg/kg/dose-2g/100ml IV (±15min) de 8/8 horas	Antagonismo betabloqueantes, diuréticos e IECAs (arritmia, hipotensão e taquicardia)	Nos salicilatos, a inibição da COX é irreversível
	Nolotil®	t½: 1-4 horas			
	Dolocalma®				

ICox2: Parecoxibe Celecoxibe	Analgésico, anti-pirético, AI não selectivo, sem risco de EGI Metab hepat e Elim.renal	40mg iv em esquema fixo ou SOS2 200mg a 400mg/dia	Maior risco em doença cardíaca isquêmica, cerebrovascular ou arterial	Anti-inflamatório em casos de maior risco hemorrágico e patologia gástrica
ICox1 e 2 Cetorolac Toradol® Naproxeno Ibuprofeno Brufen®	Mec.A: diminuição da síntese de prostaglandinas (PG) e tromboxanos (TX). Inibição reversível da enz. Cox. Cox-2: Propriedade anti- inflamatória dos AINEs Cox-1: Efeitos adversos gastro-intestinais e inibição plaquetar	0,5mg/kg/dose 30 mg IV 8/8h (dose máxima diária recomendada diária 90mg, 60 mg para idosos/ IR< 50kg, não deve ultrapassar os 2 dias). 250mg 2id ou 500mg 1id (dose máx. 500mg/dia durante máx.10dias) 4-10 mg/kg/dose (máx 600mg/dose) 6-8h 200mg a 400mg 3id ou 600mg 2id (dose máx. 1200mg/dia durante máx.10dias)	Risco de hemorragia gastrointestinal e úlcera gástrica (idade> 75 anos ou associado a corticosteróides, anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários. Lesão renal. Doentes com uso prolongado de AINEs com risco de IRC e hemodiálise (HD). O uso de inibidores da bomba de prótons (IBP) ou misoprostol reduzem mas não eliminam o risco. Úlceras gastrointestinais superiores, hemorragia grave, ou perfuração causada por AINEs ocorrem em cerca de 1% dos doentes tratados por 36 meses e em cerca de 2-4% de doentes tratados por um ano. Estas tendências continuam com a maior duração da utilização	Para tratamentos curtos Mas...uso abusivo e prolongado de IBP aumenta o risco de ECV, infeções entéricas, pneumonia, IRC e neoplasias malignas. Naproxeno <ECV

Anexo 12 - Quadro 9: Analgésicos Opioides¹¹⁶

	Medicamento/ Nome Comercial	Posologia	Propriedades	Reações Adversas	Observações
Fármacos Opioides	CODEÍNA+ Paracetamol Dol-u-ron Forte®	Dose inicial: 30 mg Cp de 30 e 60mg em associação com Paracetamol (500 ou 1000 mg, dose máxima 4000 mg) Dose máxima (teto): 240 mg/dia Posologia: cada 4 ou 6h PO, SNG, gastrostomia Equipotência analgésica: 1/10 da morfina oral	Alcalóide natural do ópio e agonista dos receptores μ ($R\mu$) Hipnoanalgésico e antitússico Metabolismo hepático Elim.renal Afinidade baixa ao $R\mu$, mas seu efeito analgésico deve-se à conversão à morfina (pró-fármaco)	Reduz tosse (bom em tosse seca mas contraindicado em tosse produtiva) Causa obstipação Contraindicado uso por EV pelo efeito de apneia e hipotensão arterial devido à liberação de histamina	Farmacologia: a codeína em si não é ativa, necessita Metb hepática: convertida em morfina A falta da enzima conversora não permite Metb: sem efeito analgésico. O uso da codeína como analgésico está limitado a associações com antipiréticos e anti-inflamatórios, embora o seu principal uso seja como antitússico.
	TRAMADOL	Dose inicial: 50 mg a cada 6 a 8h PO/SL/IV/SC: 1-2 mg/Kg/dose CP 50, 100, 150, 200mg Cp de LR, LP de 12 e 24h Dose máx: 6mg/kg/dia (400 mg/dia) Equipotência analgésica: 1/5 a 1/10 da morfina oral (50 a 100mg de Tramadol = 10mg de Morfina PO	Analgésico central com Mec.A duplo: • Ação opióide nos receptores μ (μ -seletividade μ -baixa afinidade) • Ação não-opióide por inibição da recaptação da NA e serotonina (semelhante aos ADs-analgésicos de 1ª linha em DN) Elim. renal	Causa náuseas e hipotensão. Aconselhada vigilância da TA e administração de anti-emético profilático nas primeiras doses.(anexo18) Diminuição limiar convulsivo com tramadol ev(?)	Opióide indicado para uso em DN devido ao seu Mec.A duplo Não deve ser administrado com: • IMAO (potenciação dos efeitos noradrenérgicos, por - da captação de NA • Carbamazepina redução da concentração sérica do tramadol, diminuindo a sua eficácia analgésica e duração de ação).

Fármacos Opioides	<p>MEPERIDINA (Petidina)</p>	<p>Dose 0,35mg/kg Ampolas de 25 a 50mg IV</p>	<p>Opioide sintético agonista de curta duração de ação: μ e κ</p> <p>Inibição da recaptção de 5HT e NA</p> <p>Utilização apenas intrahospitalar administrado por via parentérica</p> <p>Metb hepática</p> <p>Elim.renal</p>	<p>Risco de Isquémia miocárdica</p> <p>Risco acrescido em Idosos</p> <p>Seu uso deve ser limitado</p>	<p>Contra-indicada em doentes com patologia cardíaca por diminuir a irrigação coronária e aumentar o consumo de oxigénio pelo miocárdio</p> <p>Usado em “<i>shivering</i>” pós-anestésico</p>
	<p>TAPENTADOL Palexia® LP</p>	<p>CP de 50, 100, 150, 200 e 250 mg 100 mg de TP = 40 mg de morfina = 200 mg Tramadol</p>	<p>Analgésico sintético de ação central</p> <p>Duplo Mec.A: agonistas do $R\mu$ + inibição da recaptção da noradrenalina (NA)</p> <p>2,5x<potente q morfina e 2x>Tramadol</p> <p>Efeito 1ªpassagem</p> <p>t1/2: 4,9h</p> <p>Metab. hepático independente CYP e Elim.renal</p>	<p>Contraindicação na IH grave</p> <p>Risco de síndrome serotoninérgica quando associado à ADT</p> <p>Aumenta os níveis extracelulares de NA</p> <p>Interações medicamentosas: DrugBank</p>	<p>Indicação em DN devido ao seu duplo mecanismo</p> <p>Boa tolerabilidade</p> <p>Poucas interações farmacológicas</p>

Fármacos Opióides	MORFINA de curta duração (resgate)	<p>CP 10 e 20mg (Sevredol®)</p> <p>Solução oral em gotas para titulação e dose de resgate (1/6 da dose mg/dia)</p> <p>Dose máxima: Sem efeito teto</p> <p>Frequência de administração: 4 h</p> <p>Na IRC e IHC ou idosos frágeis: 6 h</p> <p>Via de administração: PO, SNG, IV, SC, gastrostomia, hipodermoclise.</p> <p>Equipotência analgésica: morfina IV 3x> morfina PO</p>	<p>Alcalóide natural do ópio, classificada como um analgésico de ação central, agonista puro dos receptores opióides</p> <p>Os receptores opiáceos e α2-adrenérgicos estão presentes nos terminais nervosos das fibras periféricas não-mielínicas.</p> <p>Metb. hepática</p> <p>Elim.renal</p>	<p>Risco de acumulação em IRC</p> <p>Uso com precaução em IHC</p>	<p>Farmacologia: por sua meia-vida curta e In.A rápido, a morfina costuma ser a droga de escolha para analgesia de resgate em doentes em uso de opióides fortes</p> <p>Sem efeito teto, o que limita o aumento de dose são os efeitos adversos</p>
	MORFINA de liberação prolongada (LP)	<p>CP 10mg, 30mg, 60mg, 100mg</p> <p>Dose máxima: sem efeito-teto</p> <p>Administração: 12/12 h</p> <p>Via de administração: somente PO (não por SNG: cp LP não divisível)</p> <p>Equipotência analgésica: A morfina LP tem a mesma potência analgésica que a morfina de ação rápida variando apenas pelo fracionamento das doses</p>			<p>A administração 12/12h facilita a adesão ao tratamento da morfina LP com uso de dose de resgate para dor irruptiva</p>

Fármacos Opioides	OXICODONA Olbete® Oxicodona+ Naloxona (Targin®)	Comprimidos Oxi/Nx: 5/2,5; 10/5 e 20/10	Agonista relativamente seletivo R μ Biodisponibilidade > morfina 60-80% Metb hepática CYP450 Elim.renal e biliar	Contraindicação na IH	Indicações na DCO, DNV, DN, osteoartrose Associação com Naloxona faz com que o antagonista se ligue aos R μ no intestino, prevenindo a obstipação
	FENTANIL Durogesic®	Via transdérmica; transmucosa; EV, epidural e BSA IV:0,5-1 mcg/kg/dose Máx: 50-200mcg/dose Discos de 25, 50, 75 e 100 μ g/h (100 μ g/h=60 mg/dia morfina ev) Pastilha transmucosa oral Actiq® 100, 200, 400, 600, 800 μ g CP sublinguais de Abstral®100, 200, 300 e 400 μ g ou Vellofent® 133, 266 μ g 100 μ g Fentanil= 3mg Morfina PO=1mg Morf IV=0,3mg epidural	Opioide agonista sintético, 75 a 100 vezes mais potente que a morfina Altamente lipofílico e indicado para administração transdérmica Metb hepática (citocromoP450 3A4) Elim.renal	Náuseas, vômitos e intoxicação Se dose excessiva, risco de sedação, hipotensão e depressão respiratória	Não deve ser aplicado calor local sobre o penso TD por aumentar a absorção. Atenção em situação de hipertermia (febre) por aumentar a velocidade de perfusão e o efeito analgésico do selo findar antes do tempo previsto.

BUPRENORFINA

Transtec®

Ramatrix®

Via de administração preferencial é a sublingual e a transdérmica (ou em alternativa a via im ou ev) de forma a evitar o efeito de 1ª passagem (não deve ser administrada por via oral devido ao facto de ser completamente metabolizada a nível hepático)

Potência analgésica 20 a 50 vezes superior à morfina. Tem um período de latência entre 60 a 120 minutos, com pico máximo aos 20 minutos

Duração aproximada de 84h

Troca do penso 2x/semana ou 3/3 dias



Dosagens: 35, 52,5 e 70µg/h

Potente analgésico opióide semi-sintético derivado da tebaína

Perfil misto agonista-antagonista e alta afinidade para receptores μ , κ e δ

Agonista μ e antagonista κ , compete com opióides morfina-like para estes receptores (maior afinidade).

Metb hepática pelo citocromo P450 3A4 em norbuprenorfina

(precaução com QxTx que o inibam, ex: ifosfamida)

Excreção essencialmente por via biliar (renal)

Potencia os efeitos adversos dos depressores do SNC (IMAO, BZD, neurolépticos e álcool), tais como sonolência e tonturas

Hipersensibilidade e alergia a adesivos.


Para maior tolerância dos adesivos

Aplicar gel antihistamínico (Fenistil gel) na zona onde será aplicado o selo de buprenorfina 15min antes. Limpar bem a zona e aplicar o selo.

Aplicar *spray* protetor da pele (silicone) antes da aplicação do selo

Efeito teto para depressão respiratória mas não para analgesia quando usadas em doses terapêuticas

Efeitos não são completamente antagonizados pela naloxona

Fármacos Opioides	HIDROMORFONA Jurnista®	<p>Cápsula rígida c/ furo a laser doseador para 24h (sistema <i>push-pull</i>)</p> <p>Dosagens disponíveis 8mg, 16, mg, 32mg e 64mg</p>	<p>Analgésico opióide semi-sintético</p> <p>Sistema <i>push-pull</i> - bomba osmótica</p> 	<p>Contra-indicação: patologia intestinal grave e/ou cirurgia intestinal (ressecção)</p>	<p>Alternativa na intolerância à morfina Indicação na IRC e asma.</p> <p>Suspensão gradual</p> <p>Cumprimento rigoroso da posologia por risco de síndrome de abstinência (sudorese, tremores, agitação, mal-estar).</p> <p>O doente deve ser avisado que poderá ver a cápsula do comprimido nas fezes, pois é um sistema que não é absorvido.</p>
	METADONA ⁹⁶	<p>Início de dose 2,5 2id ou 5 mg 1id</p> <p>Semana 1: 2.5mg 2id Semana 2: 5mg 2id Semana 3: 7.5mg 2id Semana 4: 10mg 2id Semana 5: 10mg 3id ou 15mg 2id Semana 6: 20mg 2id ou 10mg 4id (Fatores de conversão)</p>	<p>Analgésico opióide sintético com importante efeito antagonista dos receptores NMDA</p> <p>Inibição da recaptação NA e 5HT</p> <p>t_{1/2} 60h (pico 3h) sem metabolitos ativos</p> <p>Metabolismo hepático (Cyt P450)</p> <p>Elim.bliar</p>	<p>Múltiplas interações medicamentosas (BZD e SSRI) e grande variabilidade individual</p> <p>Depressão Respiratória</p> <p>Tonturas, náuseas e vômitos</p> <p>Prolongamento QT</p>	<p>Indicado em DC oncológica e não-oncológica. Eficaz em DCNeuropática</p> <p>Usado em programas de desintoxicação em dependência a opioides</p> <p>Gradualmente está sendo introduzido como analgésico para DO e DN nas Unidades de DC</p>
	CANABIS TILRAY FLOR SECA THC18-125 ⁹⁰	<p>Dose inicial de 125 mg titulação gradual via inalatória 1id e aumento até 4id</p> <p>Dose diária 500-1500mg (início de ação de 5-15min)</p>	<p>Indicações: DC não-oncológica, ou DN (DMF), Espasticidade por Esclerose Múltipla, Náusea e vômitos pós-QxTx refratários</p>	<p>CI: patologia cardíaca (arritmia, EAM prévio, D.coronária,HTA), háb alcoólicos, risco infertilidade</p>	<p>Efeitos antiespasmódicos e relaxante muscular+++</p> <p>Efeito antiemético++ e antiaquético+++ e ef.analgésico.++</p>

Anexo 13 - Quadro 10: Fatores de conversão entre opioides e Rotação de opioides⁹¹

Fatores de conversão	
Codeína oral	Morfina oral
Tramadol oral	Morfina oral
Tramadol ev	Morfina ev
Tramadol oral	Buprenorfina TD
Morfina oral	Morfina sc
Morfina oral	Morfina ev
Morfina oral	Fentanil TD

MORFINA oral24h	METADONA oral
<100mg	3:1 (3mg de Morfina:1mg de Metadona)
101-300mg	5:1
301-600mg	10:1
601-800mg	12:1
801-1000mg	15:1
>1000mg	20:1

ORAL	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180	200	
Morfina (mg)		50	100	150	200	250	300	350	400	450	500	550	600	650	700	750	800	850	900	1000
Tapentadol (mg)	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	100	
Oxycodona (mg)	50	100	150	200	250	300	350	400												
Tramadol (mg)	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40										
Hidromorfona (mg)																				
Morfina iv (mg)		10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180	200
Morfina sc (mg)		10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180	200
Tramadol iv/sc (mg)		100																		
Fentanilo (µg/h)																				
Buprenorfina (µg/h)																				
DOSE DE RESGATE*																				
Morfina vo (mg/dia)	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180	200	
1/10 da dose de base	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	20	
1/6 da dose de base	1,7	3,3	5,5	6,7	8,3	10,0	11,7	13,3	15,0	16,7	18,3	20,0	21,7	23,3	25,5	26,7	28,3	30,0	33,3	

Anexo 13a¹⁰⁶

Hipodermoclise

	COMPATÍVEL										INCOMPATÍVEL													
	Dexametasona	Dolantina	Escopolamina	Fentanil	Furosemida	Haloperidol	Metoclopramida	Midazolam	Morfina	Prometazina	Ranitidina	Tramadol	Dexametasona	Dolantina	Escopolamina	Fentanil	Furosemida	Haloperidol	Metoclopramida	Midazolam	Morfina	Prometazina	Ranitidina	Tramadol
Dexametasona	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL
Dolantina	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL
Escopolamina	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL
Fentanil	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL
Furosemida	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL
Haloperidol	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL
Metoclopramida	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL
Midazolam	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL
Morfina	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL
Prometazina	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL
Ranitidina	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL
Tramadol	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL	COMPATÍVEL

Anexo 14 Analgésicos opioides disponíveis em Portugal aprovados para dor crónica¹¹⁷

Fármaco	Terapêutica basal	Dose de resgate	Dose máxima
Morfina	CLP (10; 30; 60; 100 mg) 12/12h	SO (2; 6; 20 mg/ml) C (10; 20 mg)	A tolerada sem efeitos secundários limitantes
Codeína + Paracetamol	---	C (30+500; 60+1.000 mg) R (60+1.000 mg)	240 mg diários
Fentanilo	ST (12,5; 25; 50; 75; 100 µg/h) 72/72h	N (100; 400 µg) CB (100; 133; 200; 267; 300; 400; 533; 600; 800 µg)	A tolerada sem efeitos secundários limitantes
Buprenorfina	ST (35; 52,5; 70 µg/h)	---	A tolerada sem efeitos secundários limitantes (máximo 2 ST simultâneo)
Oxicodona	CLP (5; 10; 20; 40; 80 mg) 12/12h	---	400 mg diários
Oxicodona + Naloxona	CLP (5+2,5; 10+5; 20+10 mg) 12/12h	---	160+80 mg diários
Hidromorfona	CLP (4; 8; 16; 32; 64 mg) 24/24h	---	A tolerada sem efeitos secundários limitantes
Tapentadol	CLP (50; 100; 150; 200; 250 mg) 12/12h	---	500 mg diários
Tramadol	CLP (50; 100; 150; 200; 300; 400 mg)	C (50; 100 mg) COD (50 mg) SO (100 mg/ml)	400 mg diários
Tramadol + Dextetoprofeno	---	C (75+25 mg)	225+75 mg diários
Tramadol + Paracetamol	---	C (37,5+325 mg; 75+650 mg) CE (37,5+325 mg)	300+2.600 mg diários

LC: comprimido/cápsula; CB: comprimido bucal; CE: comprimido efervescente; CLP: comprimido/cápsula libertação prolongada; COD: comprimido orodispersível; N: solução nasal; R: supositório; SO: solução oral; ST: sistema transdérmico.

Anexo 15 ⁸⁹ Analgésicos coadjuvantes	Medicamento	Propriedades	Posologia /nome comercial	Indicações	Reações adversas	Observações
Analgésicos via tópica	LIDOCAÍNA PRILOCAÍNA	Mec.A: estabilização dos canais Na ⁺ neuronais	Emplastros lidocaína 5% (VESSATIS®) Emplastro 700 mg a 5% 12h on/12h off Prilocaína (EMLA) 2-3g (Máx: 50g/dia)	Alodínea em nevralgia pós-herpética (NPH)	Eritema cutâneo	Apenas para dores superficiais ou cicatriciais e com área localizada
	CAPSAICINA	Componente ativo da pimenta-chili Mec.A: depleção da substância P neuronal originando dessensibilização da dor (a longo prazo) no local da aplicação	Creme 0,25 mg/g (Neodor®) aplicar sem massajar pois produz sensação de queimadura Emplastro 4,8 mg Hansaplast® 4-8h/dia Emplastro uso hospitalar exclusivo 8% capsaicina (Qutenza®)	Neuropatia diabética Indicada em outras neuropatias com sensação de alodínia	Qutenza®: Durante a aplicação, sensação intensa de queimadura que compromete a tolerabilidade (necessário administração de opióides fortes e gelo para a realização do tratamento)	Aplicação do selo recortado exatamente à medida da área de alodínia. Tratamento intra-hospitalar de duração 30-60 min. Efeito durante 3 meses e repetido em 3 sessões.

Antidepressivos (AD)	IRSN	Inibidores de recaptção da Serotonina (5HT) e Noradrenalina (NA)	Duloxitina (Cymbalta®) 30-120 mg/dia Venlafaxina (Efexor®) 37,5mg-225 mg/dia	NDD e outras polineuropatias dolorosas	Redução da IRC Cefaleias; sudorese, redução do apetite; Sonolência e tonturas; obstipação. Evitar em cardiopatia isquêmica	Associação de fármacos de ação central associado ao Tramadol pode desencadear sind. Serotoninérgico.
	AD Tricíclicos (ADT)	Mec.A: inibição dos receptores histaminérgicos, alfa1-adrenérgicos e muscarínicos	Amitriptilina (ADT®) – comprimidos 10 e 25 mg (aumento gradual até 50 mg) Nortriptilina	1ª linha em DN NPH, neuropatia dolorosa diabética (NDD), DN oncológica	Sedação, vertigens, Efeitos anticolinérgicos Xerostomia (boca seca), obstipação, retenção urinária Hipotensão ortostática (<c/Nortriptilina) Toxicidade cardíaca	Efeito analgésico independente da atividade anti-depressiva Deve ser evitado nos idosos Contraindicação relativa na hipertrofia benigna da próstata (HBP) e glaucoma de ângulo fechado

Anticonvulsivantes	Ligandos $\alpha 2$-δ de canais de cálcio	Mec.A: estabilizadores de membrana através da modulação dos canais voltaico-dependentes, ligação à $\alpha 2$ - δ dos canais de cálcio, efeitos inibitórios do ácido gama-amino-butírico (GABA) e diminuição da libertação de substância P, glutamato. Fármacos anti-epiléticos: \downarrow hiperexcitabilidade neuronal	Gabapentina (Neurontin®) – comprimidos de 100, 300, 400, 600, 800 mg (900-1800 mg/dia divididos em 3id) Pregabalina (Lyrica®) – comprimidos 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300 mg (75-300 mg/dia divididos em 2id)	NPH, NDD, Radiculopatias (cervicobraquialgias lombociatalgias) DMF Traumatismo medular	Sonolência (efeito 2º benéfico se administração noturna) Ataxia; tonturas, cansaço; cefaleias; náuseas e vômitos Edema dos membros inferiores mais evidente com a pregabalina Aumento ponderal	Deve ser iniciado com dose de 100 mg ao deitar, DN grave, início em 300 mg. Aumento gradual 3 em 3 dias até estabilização do efeito analgésico e reduzir os efeitos 2º
	Bloqueadores dos canais de sódio	Mec.A: estabilizadores de membrana através da modulação dos canais voltaico-dependentes dos canais de sódio, aumento dos efeitos inibitórios do GABA, diminuição da transmissão excitatória glutaminérgica	Carbamazepina (Tegretol®) 100mg até 200mg 2id Oxcarbazepina (Proaxen®) Topiramato (Topamax®) 25mg, 50mg, 100mg 2id Ácido valproico Lamotrigina	Nevralgia do trigémio e NDD	IH toxicidade Anemia aplásica e agranulocitose Náuseas e vômitos Vertigens, cefaleias, sonolência e ataxia Topiramato; perda de apetite e \downarrow ponderal e \downarrow da concentração e memória	Deve ser feita redução da dose em IH e IR Fazer doseamentos séricos em controlos seriados da Carbamazepinémia

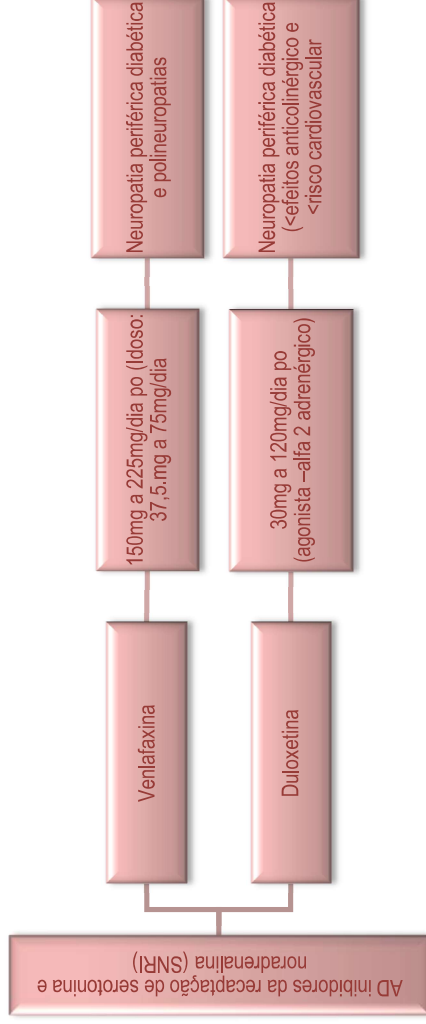
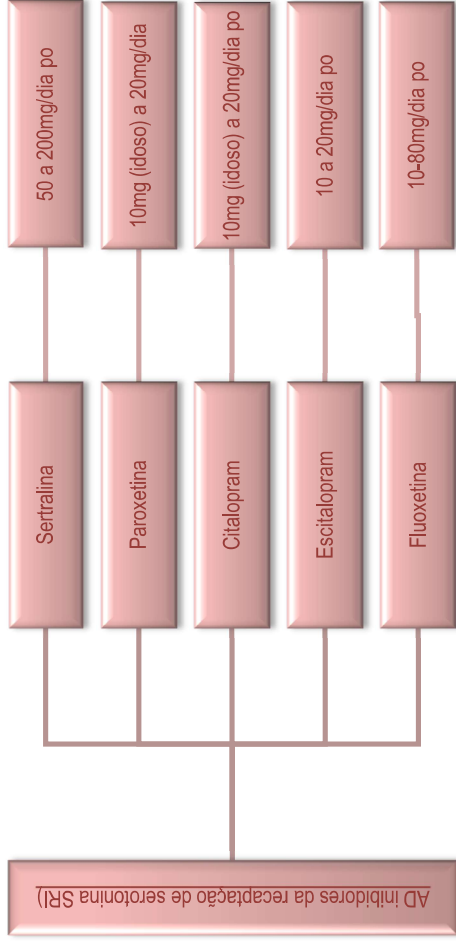
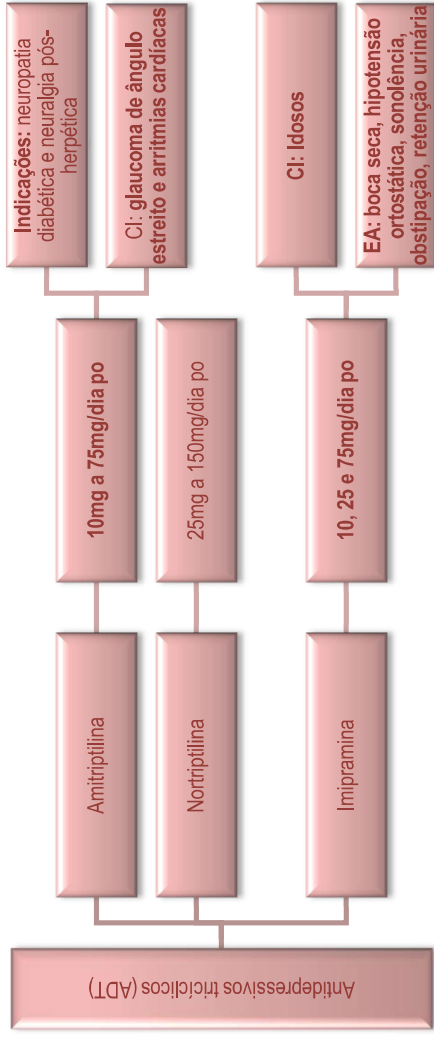
<p style="text-align: center;">Antagonistas do receptor NMDA</p>	<p style="text-align: center;">Cetamina (cloridrato de cetamina cet)</p>	<p>Mec.A: inibição dos recetores NMDA, recetores do glutamato. Afinidade pelos recetores μ e κ (efeitos psico-miméticos)</p> <p>Anestésico não barbitúrico de ação rápida</p> <p>Compete como agonista $R\mu$ (não administrar com opióides fracos)</p>	<p>0,1-0,5 mg/kg (EV) (infusão contínua de 4 mg/kg/min)</p> <p>Titulação iguais às doses IV a cada 15 min, mas devem ser iniciadas SC a cada 35 min</p> <p>Perfusão IV/SC desde 50-700 mg/dia</p>	<p>Hiperalgisia Alodínea Anestesia por efeito dissociativo Coadjuvante analgésico na DN grave e refratária à medicação convencional CRPS Dor isquémica, DMF e NPH Gonalgias (?)</p>	<p>Paranoia e depressão Alucinação auditiva Pesadelos Alterações cognitivas Amnésia Agravamento de miocardiopatia isquémica, hipertensão intracraniana</p>	<p>Deve ser associado com BDZ, barbitúricos, propofol</p> <p>Potencializam os efeitos dos opióides, (reduz necessidade de aumento acelerado)</p> <p>Pode desencadear efeito paradoxal (hipersensibilidade central)</p> <p>necessidade aumento analgésico</p>
<p style="text-align: center;">Corticosteróides</p>	<p style="text-align: center;">Dexametasona Metil-prednisolona Betametasona</p>	<p>Mec.A: redução da excitabilidade neuronal e das descargas espontâneas dos nervos lesados, diminuindo a DN</p>	<p>2-8 mg PO ou SC ou EV 2id (máx 16mg/dia) 40 ou 80mg (via epidural) 14mg (via epidural)</p>	<p>Edema cerebral por metástases Metastases ósseas Carcinomatose peritoneal</p>	<p>Aumento do apetite/peso, insónia, distúrbios GI, osteoporose, hiperglicemia, tromboembolismo.</p>	<p>Tratamento adjuvante da dor nociceptiva óssea e visceral e da DN</p>

<p>Relaxantes musculares (RM)</p>	<p>RM Central: baclofeno</p> <p>RM Periférico: ciclobenzapina</p>	<p>Baclofeno: agonista do GABA, acoplado a canais de Ca⁺⁺ e K⁺⁺⁺ lipossolubilidade Dificuldade em atravessar BHE (altas doses PO) Melhor via de administração IT. Met. hepática Elim. Renal t_{1/2} 3,5h</p>	<p>Doses com aumentos graduais até ao máximo de 80 mg/dia</p> <p>Dose inicial PO 5 mg 3 id (máx. 100 mg/dia)</p> <p>10 mg 3 id</p>	<p>Ação miorelaxante central, efeito anti-neurálgico com redução da espasticidade muscular e DN</p> <p>Indicado para CRPS, esclerose múltipla e situações de paraplegia Traumatismo Vertebro-medular</p>	<p>Sonolência, tonturas, tremores, insónia, convulsões, alterações GI e CV</p> <p>Ciclobenzaprina: semelhante a ADT (taquicardia, HTA, sonolência, fadiga, cefaleias e visão turva)</p>	<p>Muito utilizado em Bombas Implantáveis intratecais em situações de espasticidade dos MIs.</p>
<p>Bifosfonatos</p>	<p>Alendronato Pamidronato (arédia)</p>	<p>Ligação de alta afinidade com os iões Ca⁺⁺ dos ossos e supressão dos osteoclastos (inibe reabsorção óssea)</p>		<p>Alívio das dores provocadas pelas metástases ósseas DN (alodínia) em CRPS¹¹⁸</p>	<p>Osteonecrose dos maxilares</p>	

Anexo 16: Fármacos Ansiolíticos

Fármaco para Sedação	Indicação	Posologia	Início de ação	Duração de ação
Diazepam	Benzodiazepina e relaxante muscular	PO: 0,2–0,3 mg/kg/dose Máx: 10mg IV: 0,1–0,3 mg/Kg/dose Máx: 10mg PR: 0,5mg/kg/dose Máx: 10mg	45-60' 1-5' 2-5'	1-2H
Cetamina	Analgesia e Sedação	IV lento (em 1 min): bólus 1-2 mg/Kg	30-45''	30-45'
Midazolam	Benzodiazepina e amnésico anterógrado	PO/PR:0,3-0,5mg/kg/dose Máx: 15mg/dose IV lento: 0,05-0,2 mg/kg/dose Máx: 10mg/dose	10-20' 1-5'	30-60'
Propofol	Sedação e anestesia	IV: Bólus 1-2 mg/kg, Perfusão: 1-3mg/kg/h	<1'	5-15'
Antídotos				
Flumazenil	Reversão do efeito das benzodiazepinas	IV: 0,01 mg/kg/dose Máx: 0,2mg/dose	Imediato	<60' (t1/2 < BZD)
Naloxona	Reversão do efeito dos opioides (vigilância: doses sequencias)	IV/IM/SC: 0,01-0,02 mg/kg/dose e doses subsequentes de 0,1 mg/Kg/dose Máx: 2mg	1-2'	<60'

Anexo 17 - Quadro 11: Terapêutica da Depressão⁶²



Anexo 18: Terapêutica para náuseas e vômitos⁶⁶

Categoria	Medicamento/Posologia	Indicações	Contra-Indicações	Reações Adversas	Observações
Antagonistas dos receptores da dopamina	<p>Fenotiazinas</p> <p>Difenidramina (25 a 50 IM)</p> <p>Clorpromazina • 10 a 25 mg, 4/4h a 6/6h, PO • 25 mg, 3/3h a 4/4h, EV</p> <p>Butirofenonas</p> <p>Droperidol • 1,25 a 5 mg, IM</p> <p>Haloperidol • 1,5 a 10 mg, em 24h, PO • 5 mg, 24h, SC ou EV</p> <p>Benzamidas</p> <p>Metoclopramida • 10 a 20 mg, 6/6h a 8/8h, PO • 30 a 120 mg, 24h, SC ou EV</p> <p>Domperidona • 10 a 20 mg, 6/6 ou 8/8h, PO</p> <p>Trimetobenzamida • 250 mg, 6/6h a 8/8h, PO • 200 mg, 6/6h a 8/8h, IM</p>	<p>Náuseas e vômitos causados por terapêutica associada com opioides</p> <p>Neuroleptoanalgesia e antiemético</p> <p>Para vômitos refractários</p>	<p>IRC</p> <p>IHC</p> <p>Cardiopatias (Bloq 1º grau, Torsade de pointes, bradicardia e hipotensão (hTA) graves)</p> <p>Tumores prolactina-dependentes</p> <p>D. Parkinson</p> <p>Feocromocitoma</p>	<p>Sintomas extrapiramidais (SEP) acatisia, distonia e discinésia tardia (idosos e altas doses)</p> <p>Fadiga</p> <p>Agitação</p> <p>hTA (idosos)</p> <p>Interferência com a capacidade de condução</p> <p>Sedação</p> <p>Boca seca</p>	<p>Potenciam o efeito dos opioides.</p> <p>Biperideno (2,5 a 5mg IM ou EV p/ reversão da distonia aguda em tratamento com fenotiazinas e butirofenonas.</p> <p>Metabolismo hepático</p> <p>Elim.Renal</p> <p>92% Ligação às proteínas plasmáticas (PP)</p> <p>SV de 14 a 24h (ev ou oral)</p> <p>Antipsicótico, sedativo</p> <p>trimetobenzamida e domperidona não atravessam a barreira hemato-encefálica (BHE) e evitam SPE</p> <p>Metb dependente de CYP2D6</p>

	ou via retal				
Antagonistas dos receptores da serotonina	Ondansetron • 16 a 24 mg, 24/24h, PO, SC ou EV Granisetron • 1 a 9 mg, 24/24h, PO, SC ou EV Dolasetron • 100 mg, PO Palonosetron • 0,25 mg, EV	Antiemético em QxTx e Rxtx e do pós-operatório Anorexia/Caquexia em contexto oncológico avançado Metastização óssea e cerebral Carcinomatose peritoneal	Precordialgia c/ou s/ depressão de ST Arritmia Hipotensão Bradycardia	Osteopenia Síndrome cushingóide: cefaleias ligeiras, astenia, obstipação e tonturas Sind. Extrapirairamidall Pre-cordialgia com depressão de ST	Os mais eficazes na emese secundária a quimioterapia (Qx), particularmente quando são utilizados agentes de potencial emético moderado a elevado
Anti-histamínicos 1ª geração	Difenidramina • 25 a 50 mg, 6/6h, PO • 10 a 50 mg, EV ou IM Dimenidrinato • 50 mg, 4/4h, PO Ciclizina • 50 mg, 4/4h, PO ou IM • 100 mg, 4/4h, via retal • 75–150mg, 24h, SC Meclizina • 25 a 50 mg, 24/24h, PO Prometazina • 12,5 a 25 mg, 4/4h, PO ou IM • 12,5 a 25 mg, 12/12h, via retal	Profilaxia da náusea associada aos distúrbios do movimento	Arritmia, prolongamento de QT	Sedação, sonolência (1ª geração)	AH 1ª geração .passam a BHE e causam sonolência e os de 2ª geração não

Corticóides	Dexametasona • 8 a 20 mg, PO, SC ou EV Prednisolona: Conversão da dose de dexametasona (0.75mg=4mg prednisolona)	Efeito antiemético do corticosteróide Prevenção das náuseas e vômitos pós-quimioterapia aumento do apetite	Não devem ser administrados de uma forma crónica. Risco de hipertensão, osteoporose, miopatia, aumento do risco de infecção, toxicidade gastrointestinal e efeito neuropsicológico tardio	Insónia e alterações do humor Alterações neuropsíquicas, hiperglicemia e retenção de líquidos.	Conversão dexametasona 0.75mg = 4mg de prednisolona
Benzodiazepinas	Lorazepam • 1 a 2.5 mg, 8/8h, PO ou SL	Ação ansiolítica náuseas antecipatórias.			Efeito anti-emético reduzido, melhor efeito associado aos corticóides ou metoclopramida
Anticolinérgicos	Butilescopolamina 20mg 6/6h ou 8/8h, SC ou EV Escopolamina • 1.5 mg, 72/72h, TD	Profilaxia da náusea associada ao movimento		Xerostomia, tonturas, distúrbios da visão, retenção urinária, taquicardia	
Outros	Antagonistas dos Receptores da Neurocinina - Aprepitant • 125 mg, PO Canabinoides Tilray Flor Seca THC18-125 mg via inalatória	Profilaxia da emese 2ª à Qx			