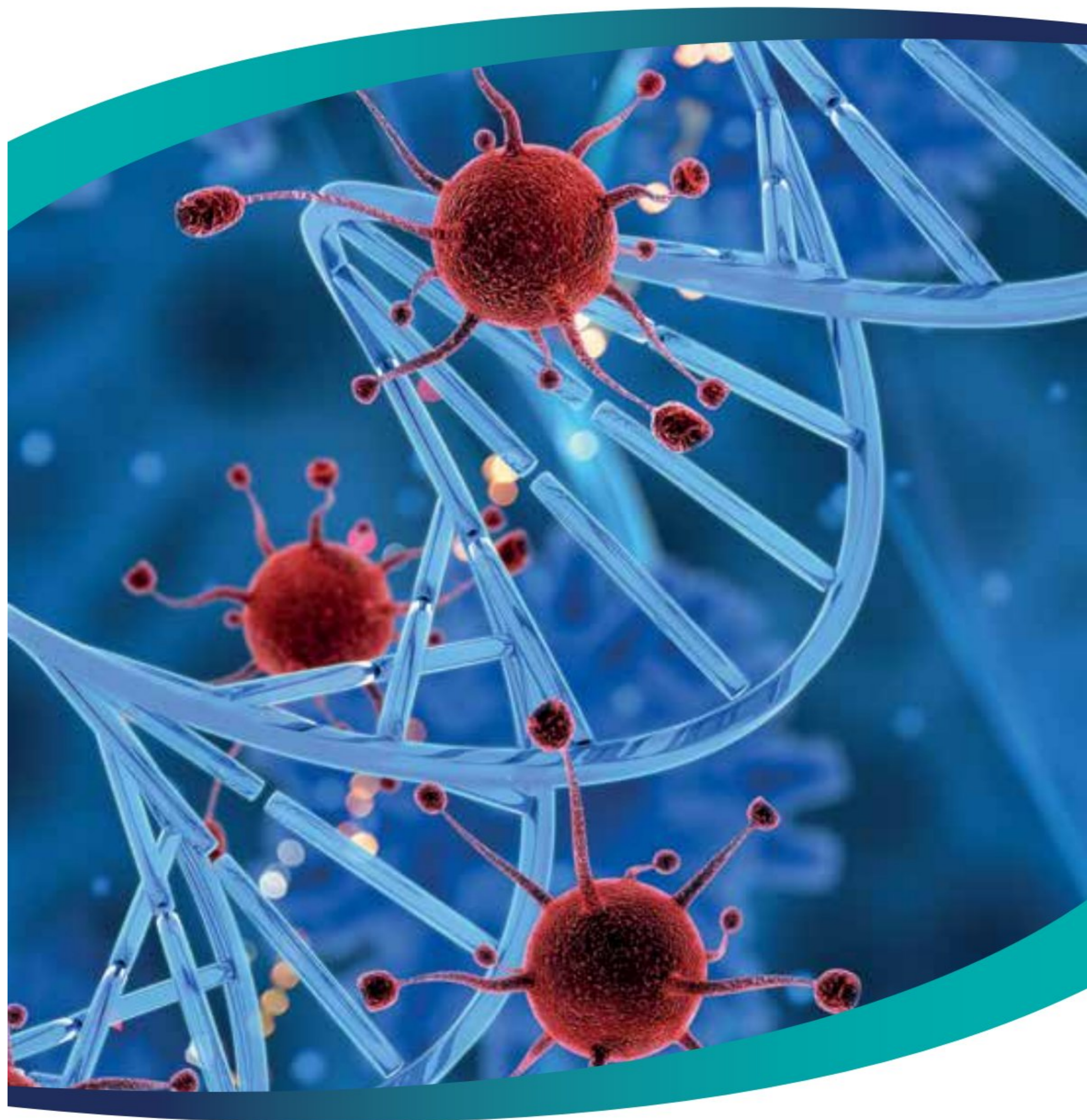


*Pocket Update*

# DOR ONCOLÓGICA



Fernando Meton de Alencar Camara Vieira

CRM/RJ 52-78.319-6

Cecília Lameirinhas Longo

CRM/RJ 52-95.893-0

James Chester Aranibar Crespo

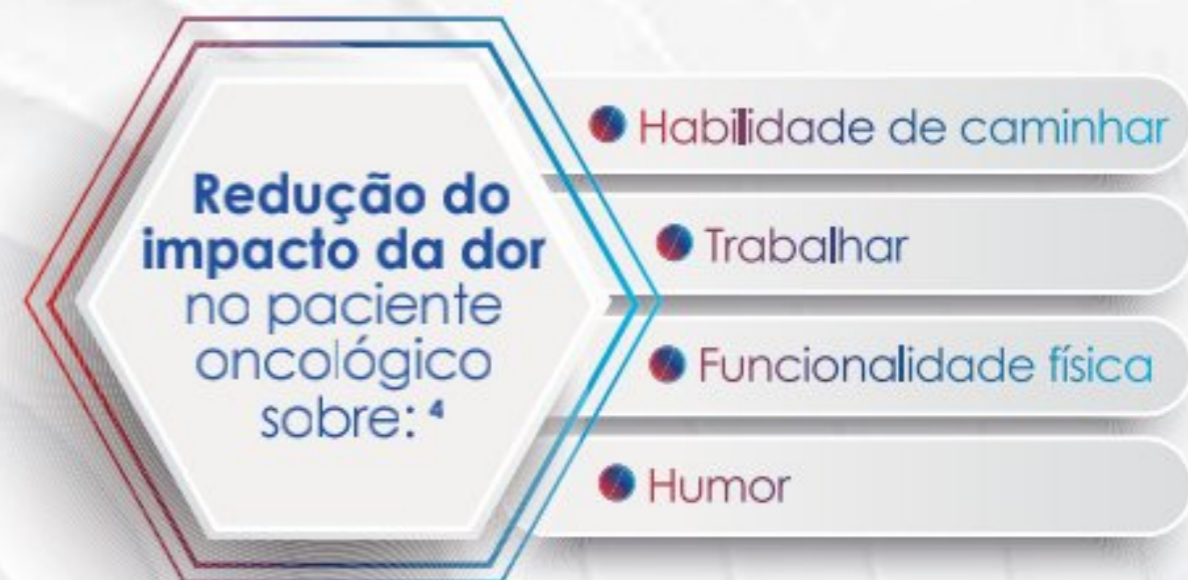
CRM/RJ 52-91.612-9

 **CRISTÁLIA**  
*Sempre um passo à frente.*

# DIMORF®

sulfato de morfina

ALÍVIO À ALTURA DA INTENSIDADE DA DOR 1,2,3



● Primeira linha entre os opioides potentes para o tratamento da dor oncológica moderada a intensa. 5



**DIMORF® É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.**

**CONTRAINDICAÇÃO:** DEPRESSÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC). **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** MORFINA NÃO DEVE SER ADMINISTRADA EM PACIENTES QUE FAZEM USO DE INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE (MAO).

**Referências bibliográficas:** 1. Custódio G, Zappellini CEM, Trevisol DJ, Trevisol FS. Uso de analgésicos no pós-operatório para tratamento da dor em hospital no sul do Brasil. ACM Arq Catarin Med 2008;38(1):75-9. 2. Ripamonti CI. Pain management. Ann Oncol. 2012/23(Suppl 10):x294-x301. 3. Minson FP, Garcia JBS, de Oliveira Júnior JO, de Siqueira TT, Jales Junior LH. II Consenso nacional de dor oncológica. 1 ed. São Paulo: EPM - Editora de Projetos, 2011. 4. Leppert W, Nosek K. Comparison of the quality of life of cancer patients with pain treated with oral controlled-release morphine and oxycodone and transdermal buprenorphine and fentanyl. Curr Pharm Des. 2019;25:1-9. 5. Bryan J. Even today, morphine remains a popular opioid analgesic for cancer-related pain. The Pharmaceutical Journal. 2013;290:450.

**DIMORF® sulfato de morfina pentaidratado** – comprimidos 10 e 30 mg, USO ORAL. USO ADULTO – solução gotas 10 mg/mL, USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO – **DIMORF® LC sulfato de morfina pentaidratado** – cápsulas duras de liberação prolongada 30, 60 e 100 mg, USO ORAL. USO ADULTO. **INDICAÇÕES:** *Dimorf® Comprimido e Solução Gotas:* alívio da dor intensa aguda e crônica. *Dimorf® LC:* alívio da dor intensa e crônica. **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade à morfina ou a qualquer componente das formulações, insuficiência ou depressão respiratória, depressão do Sistema Nervoso Central (SNC), crise de asma brônquica, insuficiência cardíaca secundária, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hipercarbia, arritmias cardíacas, aumento da pressão intracraniana e do líquido cérebro-espinhal, lesões cerebrais, tumor cerebral, alcoolismo crônico, *delirium tremens*, desordens convulsivas, após cirurgia do trato biliar ou abdominal, anastomose cirúrgica, administração com inibidores da monoaminoxidase (MAO) ou período de 14 dias, obstrução gastrointestinal e íleo-paralítico. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** pode causar dependência física ou psíquica. Cautela e doses reduzidas quando uso concomitante de benzodiazepínicos ou outros depressores do SNC (incluindo álcool e drogas ilícitas; risco de depressão respiratória, hipotensão e sedação profunda, coma e morte), pacientes idosos e/ou debilitados (risco de depressão respiratória), pacientes com graves danos na função hepática ou renal, portadores de hipotireoidismo, doença de Addison, hipertrofia prostática ou estreitamento uretral. Intervenção imediata se retenção urinária. Cautela em pacientes com incapacidade de deglutição, depressão do SNC, psicose tóxica, alcoolismo agudo e *delirium tremens*, enxaqueca, pressão intracraniana elevada ou trauma craniano, cirurgia ou doença do trato biliar (incluindo pancreatite aguda). Extrema cautela em pacientes apresentando hipóxia, hipercapnia, obstrução das vias aéreas superiores, DPOC, crise aguda de asma, *cor pulmonale*, redução em reserva respiratória e depressão respiratória pré-existente, por risco de redução de ventilação pulmonar e/ou depressão respiratória com subsequente parada respiratória e morte. Pode agravar convulsões em pacientes com distúrbios convulsivos. Risco de hipotensão grave (incluindo síncope) em pacientes ambulatoriais e com alterações da pressão arterial. Evitar em pacientes com choque circulatório. Morfina/outras opioides são inadequados para pacientes com feocromocitoma. Opioides podem causar insuficiência adrenal, mascarar diagnóstico ou curso clínico em pacientes com afecções agudas abdominais. Pode prejudicar as habilidades mentais e/ou físicas necessárias para realizar atividades potencialmente perigosas, como dirigir veículos ou operar máquinas. **Insuficiência Renal ou Hepática:** início do tratamento com doses mais baixas e titulação lenta. **Gravidez (Categoria C) e Lactação:** avaliar risco-benefício; atravessa a placenta; pode produzir depressão respiratória, efeitos psicofisiológicos em recém-nascidos e síndrome de abstinência neonatal; excretada no leite humano. **Este medicamento pode causar doping.** *Dimorf® LC contém sacarose. Dimorf® LC contém lactose. Dimorf® Solução Gotas:* **Uso Pediátrico:** crianças até dois anos de idade podem ser mais susceptíveis aos efeitos do fármaco, especialmente aos efeitos depressores respiratórios. Pacientes pediátricos em tratamento com analgésicos opioides podem apresentar excitação paradoxal. Avaliar risco-benefício.

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** depressores do SNC, relaxantes musculares, analgésicos opioides agonistas/antagonistas, rifampicina, cimetidina, diuréticos, benzodiazepínicos, cisaprida, metoclopramida, clomipramida, amitriptilina, inibidores da glicoproteína P (ex: quinidina), inibidores da MAO, fármacos serotoninérgicos, anticolinérgicos ou outros medicamentos com atividade anticolinérgica. **POSOLOGIA E MODO DE USAR:** individualizada pelo médico de acordo com a gravidade da dor, levando-se em consideração a idade e o peso do paciente. *Dimorf® Comprimidos:* 5 a 30 mg a cada 4 horas. *Dimorf® Solução Gotas:* **Adultos:** 5 a 20 mg a cada 4 horas. **Pediátrico:** individualizar a dose. Dose média recomendada é de 0,1 a 0,5 mg/kg. Cada 1 mL contém 10 mg de sulfato de morfina, que corresponde a 32 gotas. Não recomendado para menores de 2 anos. *Dimorf® LC:* uma cápsula de 30, 60 ou 100 mg a cada 12 horas. Não mastigar, triturar ou quebrar os microgrânulos.

**REAÇÕES ADVERSAS:** maiores riscos são depressão respiratória e, em menor grau, depressão circulatória, parada respiratória, choque e parada cardíaca. Mais frequentemente observadas: tontura, vertigem, sedação, náusea, vômito e transpiração. **Cardiovascular:** rubor na face, bradicardia, palpitação, desmaio e síncope. **SNC:** euforia, desconforto, fraqueza, cefaleia, insônia, sonolência, agitação, desorientação e distúrbios visuais. **Gastrointestinal:** boca seca, diminuição do apetite, constipação e espasmo no trato biliar. **Geniturinário:** retenção urinária, efeito antidiurético, redução da libido e/ou impotência. **Alérgico:** prurido, urticária, outras erupções cutâneas, edema ou outras alterações na pele. **SUPERDOSE:** depressão respiratória com ou sem depressão concomitante do SNC. Naloxona é antídoto específico. Prover medidas de suporte. **APRESENTAÇÕES:** DIMORF® – comprimidos de 10 mg e 30 mg: embalagens com 50 comprimidos; solução gotas 10 mg/mL: 1 frasco contendo 60 mL e conta-gotas graduado. DIMORF® LC – cápsulas duras de liberação prolongada de 30, 60 ou 100 mg em caixas com 60 cápsulas. **Para mais informações, vide bulas dos medicamentos.** **CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.** - Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446 - Rod. Itapira-Lindóia, km14, Itapira-SP - CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira - SAC:

Material de divulgação exclusiva aos profissionais de saúde habilitados a prescrever medicamentos.

AN-UVF-DMF-1-4º-27-ABR/2020

SAC  
0800 7011918

www.cristalia.com.br

CRISTÁLIA  
Sempre um passo à frente...

**Dr. Fernando Meton de Alencar Camara Vieira**  
CRM/RJ 52-78.319-6  
MSc, MBA, Diretor Executivo – Americas Oncologia-RJ  
Pesquisador do Instituto COI de Educação e Pesquisa.

**Dra. Cecília Lameirinhas Longo**  
CRM/RJ 52-95.893-0  
Oncologista Clínica – Americas Oncologia- RJ  
e Hospital Federal de Ipanema (HFI-RJ).

**Dr. James Chester Aranibar Crespo**  
CRM/RJ 52-91.612-9  
Oncologista Clínico - Americas Oncologia-RJ  
Pesquisador do Instituto COI de Educação e Pesquisa.

*Pocket Update*

# DOR ONCOLÓGICA

<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>4</b>
<b>EPIDEMIOLOGIA</b>	<b>4</b>
<b>DEFINIÇÃO DA DOR</b>	<b>4</b>
<b>FISIOPATOLOGIA E TIPOS DE DOR</b>	<b>5</b>
<b>AVALIAÇÃO CLÍNICA DA DOR</b>	<b>7</b>
<b>HISTÓRIA E EXAME FÍSICO</b>	<b>7</b>
<b>MENSURAÇÃO DA DOR</b>	<b>8</b>
<b>EXAMES COMPLEMENTARES</b>	<b>11</b>
<b>TRATAMENTO DA DOR ONCOLÓGICA</b>	<b>11</b>
<b>ANALGÉSICOS COMUNS E ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINES)</b>	<b>13</b>
<b>OPIOIDES</b>	<b>14</b>
<b>OPIOIDES FORTES</b>	<b>14</b>
<b>MORFINA</b>	<b>15</b>
<b>OXICODONA</b>	<b>16</b>
<b>METADONA</b>	<b>16</b>
<b>FENTANIL TRANSDÉRMICO</b>	<b>16</b>
<b>OPIOIDES FRACOS</b>	<b>17</b>
<b>CODEÍNA</b>	<b>17</b>
<b>TRAMADOL</b>	<b>18</b>
<b>DOSES DOS OPIOIDES</b>	<b>18</b>
<b>ROTAÇÃO DE OPIOIDES</b>	<b>18</b>
<b>DOSE DE RESGATE</b>	<b>19</b>
<b>EFEITOS COLATERAIS DOS OPIOIDES</b>	<b>19</b>
<b>TRATAMENTOS ADJUVANTES</b>	<b>21</b>
<b>ANTIDEPRESSIVOS</b>	<b>21</b>
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>	<b>22</b>
<b>CORTICOSTEROIDES</b>	<b>22</b>
<b>ANALGÉSICOS TÓPICOS</b>	<b>22</b>
<b>FÁRMACOS ADJUVANTES PARA A DOR ÓSSEA</b>	<b>23</b>
<b>MEDIDAS INTERVENCIONISTAS</b>	<b>23</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>24</b>

## INTRODUÇÃO

“A dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada ao dano tecidual real ou potencial.”<sup>1</sup> Tal definição da Associação Internacional para o Estudo da Dor é amplamente utilizada. A dor é um sintoma comum em pacientes com câncer. Seu controle contribui de forma direta para o bem-estar físico e emocional, trazendo qualidade de vida e melhor enfrentamento dos processos relacionados ao tratamento.

A dor manifesta-se em pelo menos três dimensões: sensitiva, avaliativa e afetiva. Além do sofrimento objetivo que causa, tem um componente subjetivo individual de cada paciente, diretamente ligado ao limiar de cada um em suportá-la. Compromete outras funções, como a saúde mental, a qualidade de sono, o apetite, entre outros.

O aumento de sobrevida dos pacientes oncológicos e o avanço nos tratamentos, tanto aqueles que prolongam o desfecho da doença como os tratamentos curativos, resultam na manifestação da dor em suas diferentes formas e nas diferentes fases da história do paciente. Seu controle deve ser um alvo constante, com reavaliações contínuas dos esquemas de analgesia, uma vez que é uma condição dinâmica e multifatorial. Um bom controle algíco é um marcador de boa qualidade de tratamento e é um dos pilares do tratamento oncológico.

## EPIDEMIOLOGIA

Uma revisão sistemática indica a prevalência de dor variando de 33% em pacientes após tratamento curativo, 59% em pacientes em tratamento antineoplásico e 64% em pacientes com doença metastática, avançada ou terminal<sup>2</sup>. A dor relacionada ao envolvimento direto do tumor é a causa mais comum, que ocorre em até 85% dos pacientes<sup>3</sup>. Alguns tipos específicos de câncer trazem a dor já ao início da manifestação da doença, como o câncer de pâncreas e o de cabeça e pescoço, e a incidência e o tipo de dor mudam conforme a origem da neoplasia.

## DEFINIÇÃO DA DOR

A dor foi conceituada pela primeira vez em 1986, pela Associação Internacional para o Estudo da Dor, como uma experiência sensorial e emocional desagradável que está associada a lesões reais ou potenciais<sup>1,4</sup>. Pode ser classificada quanto aos seus aspectos temporais em aguda e crônica, conforme a Tabela 1.

**Tabela 1.** Tipos de dor conforme aspectos temporais

Tipo	Características
<b>Dor aguda</b>	Tem duração previsível, na maioria das vezes autolimitada e facilmente diagnosticada (por exemplo a dor do trauma ou do pós-operatório).
<b>Dor crônica</b>	Duração indeterminada e não autolimitada, associada à inflamação tecidual persistente (doenças inflamatórias como osteoartrite), ou por lesão e perda tecidual (trauma, remoção cirúrgica ou amputação de um membro), e/ou por lesão neuropática periférica ou central (como neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética, neuropatia pós-uso de quimioterápicos neurotóxicos, lesão actínica pós-radioterapia) ou de origem nociplástica.

Desenvolvido pelos autores com base nos artigos de Bonica JJ, 1979<sup>1</sup> e Merskey H, 1994<sup>4</sup>.

Além disso, é importante a descrição de algumas definições correlacionadas à dor e suas formas de percepção:

- **Nociceptor:** receptor periférico que responde a estímulos nocivos;
- **Limiar à dor:** a menor intensidade de estímulo que permite ao indivíduo perceber a dor;
- **Alodinia:** dor que surge como resultado de estimulação que normalmente não provoca dor;
- **Hiperalgisia:** aumento da resposta dolorosa produzida por um estímulo nocivo;
- **Hiperalgisia primária:** hiperalgisia na região da lesão tecidual;
- **Hiperalgisia secundária:** hiperalgisia na região que circunda a lesão tecidual;

- **Analgesia:** redução ou anulação da dor;
- **Hiperestesia:** sensibilidade aumentada à estimulação;
- **Neuralgia ou nevralgia:** dor localizada em uma região inervada por nervo específico ou grupo de nervos.

## FISIOPATOLOGIA E TIPOS DE DOR

A dor resulta do estímulo térmico, mecânico e/ou químico intenso dos nociceptores, que são terminações nervosas livres das fibras mielínicas A $\delta$  ou amielínicas C dos nervos periféricos. Os nociceptores respondem a estímulos de uma variedade de tecidos, como as vísceras, os músculos, as articulações, além da pele. A percepção corporal da dor é denominada “nocicepção”<sup>5</sup>.

A dor é um sistema complexo que didaticamente pode ser dividido em quatro componentes: nociceptores, tratos nociceptivos ascendentes, centros mais elevados no sistema nervoso central (SNC) e sistemas inibitórios descendentes da dor.

A dor fisiológica é um reflexo protetor do organismo para evitar uma injúria ou dano tecidual. Uma vez instalado o estímulo nociceptivo, diversas alterações neuroendócrinas acontecem, promovendo um estado de hiperexcitabilidade do SNC e do sistema nervoso periférico (SNP)<sup>6</sup>. Em condições normais, a informação sensitiva captada é transmitida para unidades do SNC, onde é decodificada e interpretada. Essa informação é ou não transferida para o SNC, que participa da percepção ou das reações reflexas frente à ocorrência da dor.

Com a injúria tecidual, introduz-se o conceito de dor patológica, que, segundo sua origem, pode ser classificada como nociceptiva (somática ou visceral) ou neuropática<sup>5-7</sup>.

Na **dor nociceptiva**, as vias nociceptivas se encontram preservadas, sendo ativadas pelos nociceptores de tecidos cutâneos (dor somática) ou profundos (dor visceral). Corresponde à resposta habitual ao estímulo nocivo ou à lesão de tecidos como pele, musculatura, articulações, tendões e vísceras. De forma simplificada, pode ser considerada como uma cadeia de três neurônios, em que o neurônio de primeira ordem origina-se na periferia e projeta-se para a medula espinhal, o neurônio de segunda ordem ascende pela medula espinhal e o neurônio de terceira ordem projeta-se para o córtex cerebral<sup>8</sup>.

Na **dor neuropática**, há dano ou disfunção no sistema nervoso. As vias nociceptivas apresentam alterações na estrutura e/ou na função, resultante de lesão seletiva do trato neoespinotalâmico (dor central) ou resultante de lesões no SNP (dor periférica), conforme exemplificado na Tabela 2.

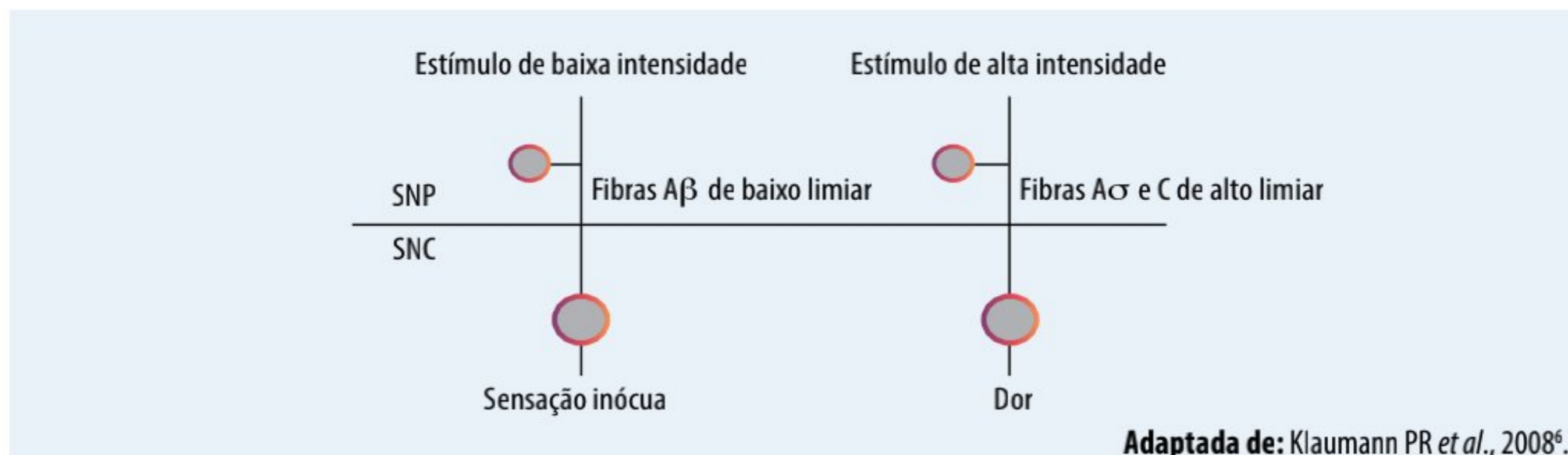
**Tabela 2.** Tipos, subtipos e características da dor

Tipo	Subtipos	Características	Exemplos
<b>Nociceptiva</b>	Somática	Constante, muito bem localizada, que se exacerba com movimentos e alivia com o repouso	Osteoartrose, artralguas, metástase óssea, infiltração de tecidos moles
	Visceral	1) Em aperto ou com sensação de pressão; frequentemente mal localizada e referida	Câncer ou metástases abdominais; infiltração visceral pós-quimioterapia (cistite hemorrágica, mucosite)
		2) Intermitente, cólica associada a reações autonômicas (náuseas, sudorese) pobremente localizada	Tumores que cursam com obstrução de vísceras ocas do trato gastrointestinal (TGI)
<b>Neuropática</b>	Central	1) Deafferentação	Dor do membro-fantasma
		2) Disfunção autonômica	Síndrome complexa regional tipo I e II
	Periférica	1) Polineuropatias	Neuropatia diabética, neuropatia pós-quimioterapia e radioterapia
		2) Mononeuropatias	Invasão de plexo branquial, neuralgia trigeminal

Adaptada de: Cardoso MGM, 2012<sup>8</sup>.

Na dor nociplástica, mais recentemente conceituada, descreve-se a dor que se origina de alteração na nocicepção apesar de não haver evidências claras de ameaça ou lesão tecidual efetiva que ative nociceptores periféricos ou evidência de doença ou lesão do sistema somatossensitivo que cause dor<sup>9</sup>.

Os neurônios de primeira ordem são classificados em três grandes grupos, segundo seu diâmetro, seu grau de mielinização e sua velocidade de condução (Figura 1).



**Figura 1.** Fibras aferentes responsáveis pelas informações nociceptivas.

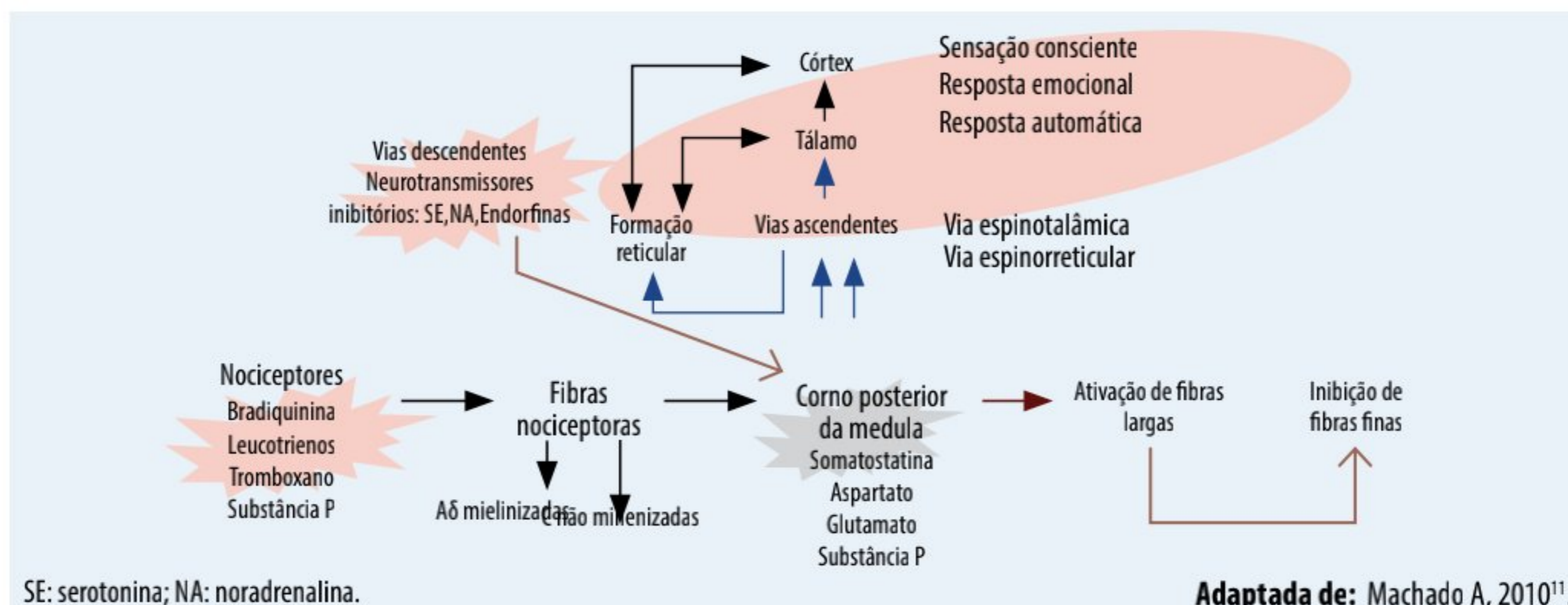
Normalmente, a informação nociceptiva é transmitida por fibras do tipo C e Aδ localizadas na pele, vísceras, vasos sanguíneos, peritônio, pleura, periósteo, tendão, fáscia, cápsula articular e fibras do músculo esquelético; sua distribuição depende da espécie e localização anatômica, podendo aparecer a cada 2 a 10 mm.

Através das fibras dos nervos periféricos, as informações sensitivas alcançam especialmente as raízes espinais posteriores, entram na constituição do trato de Lissauer e fazem sinapse nas lâminas superficiais (I e II) e profundas (V) do corno posterior da substância cinzenta da medula espinal.

Vários neurotransmissores estão envolvidos no mecanismo de transmissão dessa informação nociceptiva, entre eles substância P e K, octapeptídeo-colecistocinina, somatostatina, peptídeo relacionado geneticamente a calcitonina, somatostatina, peptídeo vasoativo intestinal, dinorfinas, encefalinas, fator de liberação de corticotrofinas, oxitocina, angiotensina II, ácidos glutâmico e aspártico, serotonina, dopamina, tirosina, adenosina, fator de crescimento nervoso, entre outros<sup>10</sup>.

A veiculação da informação corpo posterior da substância cinzenta da medula espinal para o tálamo e a formação reticular do tronco encefálico são realizadas via tratos espinotalâmicos, espinoreticulares, espinocervical, pós-sináptico do funículo posterior, espinoamigdaliano e intracornual.

Este complexo sistema de vias diretas e indiretas de transmissão das informações nociceptivas inervam o tálamo, o mesencéfalo, o sistema límbico e a formação reticular. Estes centros nervosos são responsáveis pela localização da dor, sua intensidade, bem como os aspectos afetivos e cognitivos (Figura 2).



**Figura 2.** Representação esquemática das vias de condução da dor e sua modulação.

No caso dos pacientes oncológicos, é comum a apresentação de mais de um tipo de dor, sendo muitas vezes considerada uma dor de origem mista. Outros tipos de dor relacionados à neoplasia podem ser causados por situações relacionadas à doença, como a dor relacionada a procedimentos diagnósticos e cirúrgicos, dor iatrogênica, dor relacionada a comorbidades pré-existentes e a dor permanente nos pacientes sobreviventes ao câncer, conforme exemplificado na Tabela 3.

**Tabela 3.** Causas de dor não relacionadas ao tumor

Dor aguda relacionada a procedimentos	Dor iatrogênica	Dor relacionada a comorbidades	Dor em sobreviventes do câncer
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervenções diagnósticas</li> <li>• Punção lombar – cefaleia</li> <li>• Biopsias guiadas por imagem</li> <li>• Exames endoscópicos – dilatação visceral</li> <li>• Biopsia e aspirado de medula</li> <li>• Toracocentese/pleurodese</li> <li>• Embolização tumoral</li> <li>• Ostomias – por exemplo, nefrostomia, cistostomia</li> <li>• Cateterismo (vesical, enteral)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirurgia</li> <li>• Quimioterapia</li> <li>• Hormonioterapia</li> <li>• Radioterapia</li> <li>• Corticosteroides – lesões de pele, mucosite, neuropatia periférica, necrose asséptica do fêmur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular</li> <li>• Pulmonar</li> <li>• Neuropatia diabética</li> <li>• Fibromialgia</li> <li>• Neuralgia pós-herpética</li> <li>• Trombose venosa aguda</li> <li>• Doenças osteoarticulares degenerativas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procedimentos no seguimento</li> <li>• Persistência de dor pós-procedimentos invasivos</li> <li>• Sequelas de dor relacionada aos tratamentos antineoplásicos</li> <li>• Sequelas de dor relacionada a radioterapia</li> </ul>

Adaptada de: Fallon M et al., 2018<sup>7</sup>.

Em 64% a 93% dos pacientes em cuidados paliativos pode estar associada uma dor intensa, de início súbito com pico em cinco minutos, conhecida como dor incidental ou tipo *breakthrough* (DTB) ou *breakthrough pain*<sup>10</sup>. Ocorre em situações voluntárias (movimentação ou mudança de decúbito) e em situações involuntárias (defecar e urinar). A frequência de episódios de *breakthrough pain* deve estar presente na avaliação e no ajuste das doses dos analgésicos.

## AVALIAÇÃO CLÍNICA DA DOR

A dor é uma experiência individual, subjetiva, influenciada por um dano prévio que pode já ter ocorrido, ou ser presumido. O doente é autoridade sobre sua dor. Sistematizar esse sintoma facilita seu entendimento e plano terapêutico, possibilitando sua reavaliação contínua.

## HISTÓRIA E EXAME FÍSICO

A anamnese deve conter informações relacionadas a aspectos cronológicos e evolutivos da dor e das doenças de base, fatores predisponentes e de agravamento, intensidade, fatores desencadeantes e de alívio, incapacidades funcionais e sociais consequentes ao sintoma, uso de medicações prévias, entre outros (Tabela 4). Durante o exame físico deve-se atentar ao exame neurológico e do aparelho locomotor. Nunca subestime as queixas do paciente.

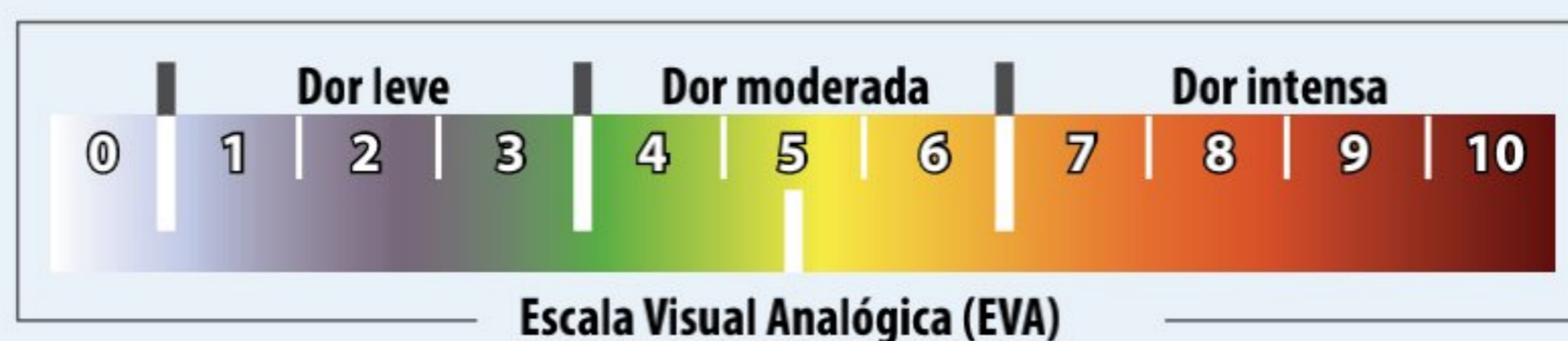
**Tabela 4.** Diretrizes para avaliação adequada do paciente com dor

1) Avalie e reavalie a dor
• Causas, início, tipo, local, ausência/presença de dor irradiada, duração, intensidade, alívio e padrões temporais da dor, número de episódios de dor incidental relacionada ao câncer, síndrome dolorosa, fisiopatologia
• Presença de fatores desencadeantes
• Presença de fatores de alívio
• Uso de analgésicos, sua eficácia e tolerabilidade
• Descrição da dor: <ul style="list-style-type: none"><li>- Dor latejante, pressão: frequentemente associada a dores somáticas na pele, músculos e ossos</li><li>- Dor tipo crônica, "corroendo", pontada: frequentemente associada a dores viscerais, em órgãos ou vísceras</li><li>- Dor como a de um tiro, pontada, facada, formigamento, zumbido: frequentemente associada a neuropatia causada por danos aos nervos</li></ul>
2) Avalie e reavalie o paciente
• Exame físico completo/específico e investigações radiológicas e/ou bioquímicas específicas
• Impactos da dor nas atividades cotidianas, trabalho, vida social, sono, apetite, humor, funcionamento sexual, bem-estar e enfrentamento
• Impacto da dor, da doença e da terapia nas condições físicas, psicológicas e sociais
• Presença de um cuidador, suporte familiar
• Estado psicológico, grau de consciência da doença, ansiedade e depressão, problemas de comunicação
• Meio ambiente, qualidade de vida, preocupações/necessidades espirituais
• Presença de comorbidades (por exemplo, diabetes, insuficiência renal e/ou hepática etc.)
• Presença de opiofobia ou equívoco relacionado ao tratamento da dor
• Abuso de álcool, tabagismo e/ou substâncias ilícitas
• Status funcional, grau de dependência
3) Avalie e reavalie sua habilidade de informar e se comunicar com o paciente e familiares
• Passe algum tempo com o paciente e a família para entender suas necessidades

Adaptada de: Fallon M *et al.*, 2018<sup>7</sup>.

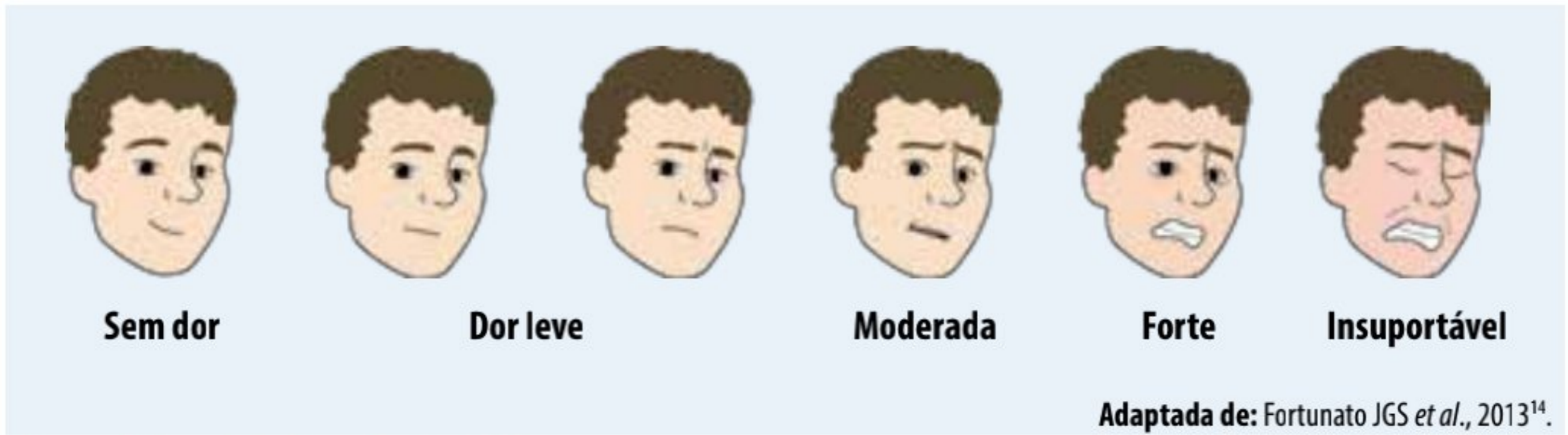
## MENSURAÇÃO DA DOR

Mensurar a dor e entender sua intensidade é o primeiro passo para definição do melhor plano de analgesia para o doente. Algumas escalas padronizadas podem fornecer uma avaliação rápida<sup>12,13</sup>. A Escala Visual Analógica (EVA) é uma escala unidimensional, simples, reproduzível e universal, podendo ser compreendida em situações em que há diferenças culturais, intelectuais ou de linguagem (Figura 3). A Escala de Faces de Dor (EFD) se vale de descritores visuais por meio de expressões faciais que refletem a intensidade da dor (Figura 4).



Adaptada de: Fortunato JGS *et al.*, 2013<sup>14</sup>.

**Figura 3.** Escala Visual Analógica (EVA).



**Figura 4.** Escala de Faces de Dor (EFD).

O uso de uma escala multidimensional pode ser mais efetivo para avaliar outros aspectos subjetivos que também impactam a qualidade de vida do paciente. Alguns exemplos são o Questionário McGill de Dor<sup>12,15,16</sup> e o Inventário Breve de Dor, que mede a interferência da dor na qualidade de vida do paciente. Este último é um método breve, mais facilmente aplicado na prática clínica<sup>12,16,17</sup> (Figura 5).

**1) Durante a vida, a maioria das pessoas apresenta dor de vez em quando (dor de cabeça, dor de dente, etc.). Você teve hoje dor diferente dessas?**  
 1. Sim  2. Não

---

**2) Marque sobre o diagrama, com um X, as áreas onde você sente dor, e onde a dor é mais intensa.**

Frente

Costas

---

**3) Circule o número que melhor descreve a pior dor que você sentiu nas últimas 24 horas.**  
 Sem dor | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior dor possível

---

**4) Circule o número que melhor descreve a dor mais fraca que você sentiu nas últimas 24 horas.**  
 Sem dor | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior dor possível

---

**5) Circule o número que melhor descreve a média da sua dor.**  
 Sem dor | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior dor possível

---

**6) Circule o número que mostra quanta dor você está sentindo agora (neste momento).**  
 Sem dor | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior dor possível

---

**7) Quais tratamentos ou medicações você está recebendo para dor?**

Nome	Dose / Frequência	Data de início

---

**8) Nas últimas 24 horas, qual a intensidade da melhora proporcionada pelos tratamentos ou medicações que você está usando?**  
 Circule o percentual que melhor representa o alívio que você obteve.

Sem alívio | 0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100% | Alívio completo

---

**9) Circule o número que melhor descreve como, nas últimas 24 horas, a dor interferiu na sua/no seu:**

**Atividade geral**  
 Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Interferiu completamente

**Humor**  
 Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Interferiu completamente

**Habilidade de caminhar**  
 Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Interferiu completamente

**Trabalho**  
 Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Interferiu completamente

**Relacionamento com outras pessoas**  
 Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Interferiu completamente

**Sono**  
 Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Interferiu completamente

**Habilidade para apreciar a vida**  
 Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Interferiu completamente

Adaptada de: Ferreira KA et al., 2011<sup>17</sup>.

**Figura 5.** Modelo do Inventário Breve de Dor.

Durante o processo de avaliação e mensuração da dor, atenção especial deve ser dada ao paciente idoso e aos portadores de demência. Outra situação importante é aquela dos pacientes gravemente enfermos ou incapazes de se comunicar verbalmente<sup>18</sup>. Para isso, foi desenvolvida a Ferramenta de Observação da Dor para Cuidados Críticos (Tabela 5), que permite a avaliação baseada em evidências da dor em pacientes com enfermidades graves ou incapazes de estabelecer comunicação de maneira verbal.

**Tabela 5.** Ferramenta de Observação da Dor para Cuidados Críticos

Indicador	Descrição	Pontuação	
<b>Expressão facial</b>	Nenhuma tensão muscular observada	Descontraída, neutra	0
	Presença de sobrancelhas franzidas, abaixamento de sobrancelha, aperto das órbitas e contração dos músculos elevadores	Tensa	1
	Todos os movimentos faciais acima, além da pálpebra firmemente fechada	Fisionomia distorcida	2
<b>Movimentos corporais</b>	Não se move no geral (não significa, necessariamente, ausência de dor)	Ausência de movimento	0
	Movimentos lentos e cautelosos, tocando ou esfregando o local da dor, buscando atenção através dos movimentos	Proteção	1
	Puxar o tubo, tentar sentar-se, mover membros/debater-se, não seguir os comandos, atacar a equipe, tentar sair da cama	Inquietação	2
<b>Avaliação da tensão muscular por flexão e extensão passiva das extremidades superiores</b>	Sem resistência a movimentos passivos	Relaxado	0
	Resistência a movimentos passivos	Tenso, rígido	1
	Forte resistência a movimentos passivos, incapacidade de completá-los	Muito tenso ou rígido	2
<b>Aceitação do ventilador</b>	Alarmes não ativados, ventilação fácil	Tolerante ao ventilador ou movimento	0
	Os alarmes param espontaneamente	Apresenta tosse, porém tolerante	1
	Assincronia: bloqueio da ventilação, alarmes frequentemente ativados	Resistência ao ventilador	2
<b>OU</b> <b>Vocalização (pacientes extubados)</b>	Falando em tom normal ou sem som	Falando em tom normal ou sem som	0
	Suspirando, gemendo	Suspirando, gemendo	1
	Gritando, soluçando	Gritando, soluçando	2
<b>Total, intervalo</b>			0-8

Adaptada de: McCaffery M, 2011<sup>13</sup>.

Já a Ferramenta de Avaliação da Dor na Demência Avançada (*The Pain Assessment in Advanced Dementia tool*, PAINAD) foi desenvolvida para avaliar a dor em pacientes com demência avançada (Tabela 6).

**Tabela 6.** Versão brasileira da escala *Pain Assessment in Advanced Dementia* (PAINAD – BRASIL)

	0	1	2	Pontuação
<b>Respiração independente da vocalização</b>	Normal	Eventual dificuldade de respiração Período curto de hiperventilação	Respiração ruidosa com dificuldade Período longo de hiperventilação Respirações <i>Cheyne-Stokes</i>	
<b>Vocalização negativa</b>	Nenhuma	Queixas ou gemido eventual Fala em baixo volume com qualidade negativa ou desaprovativa	Chama repetidamente de forma perturbada Queixas ou gemidos altos Gritos e choro	
<b>Expressão facial</b>	Sorridente ou inexpressivo	Triste. Assustado. Sobrancelhas franzidas	Caretas	
<b>Linguagem corporal</b>	Relaxado	Tenso Agitado e aflito Inquieto	Rígida Punhos cerrados Joelhos fletidos Resistência à aproximação ou ao afastamento Agressivo	
<b>Consolabilidade</b>	Sem necessidade de consolo	Distraído ou tranquilizado pela voz ou toque	Impossível de ser consolado, distraído ou tranquilizado	
<b>TOTAL</b>				

Adaptada de: McCaffery M, 2001<sup>13</sup>.

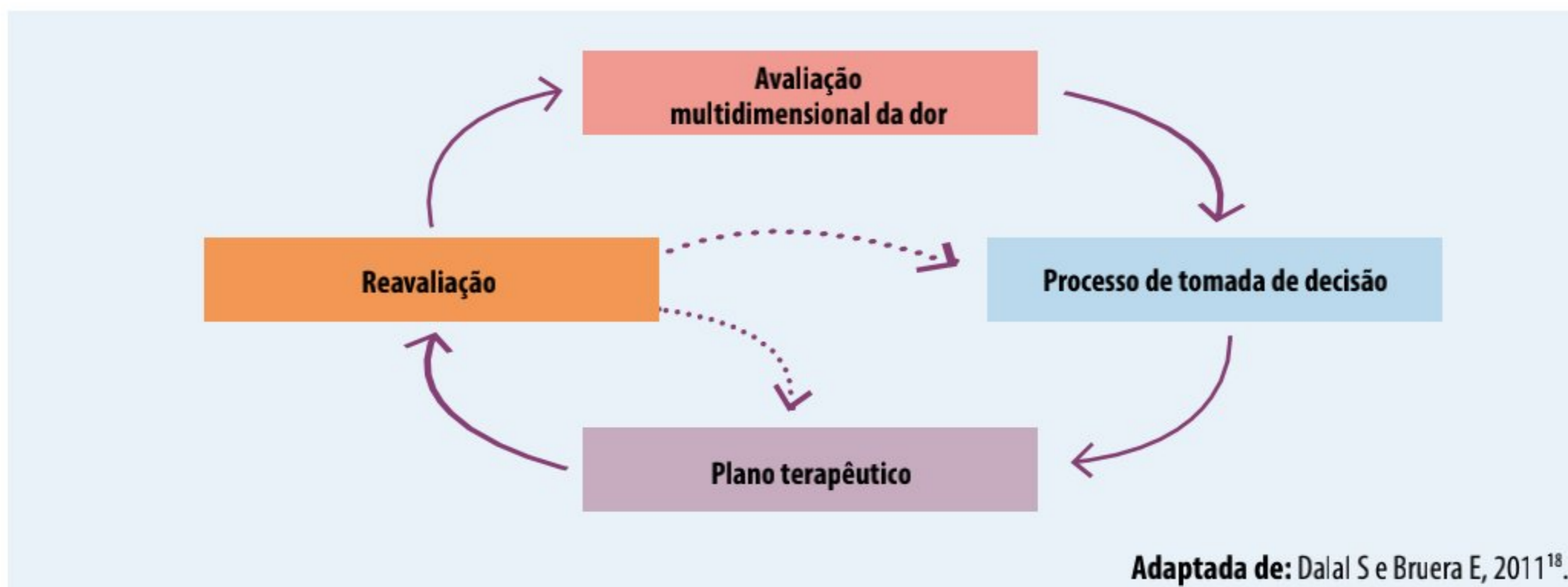
## EXAMES COMPLEMENTARES

Uma boa anamnese e exame físico nos direcionam para as possíveis causas de dor. Os exames de imagem e neurofisiológicos no paciente com dor contribuem de forma complementar para avaliar o comprometimento do sistema somatossensitivo, fundamental para diagnóstico de dor neuropática, assim como a cintilografia óssea é essencial para o diagnóstico de dor óssea nociceptiva. Tomografias e ressonância magnética contribuem para casos de suspeita de compressão de estruturas pelo tumor, ou suspeita de fraturas ou sangramentos.

## TRATAMENTO DA DOR ONCOLÓGICA

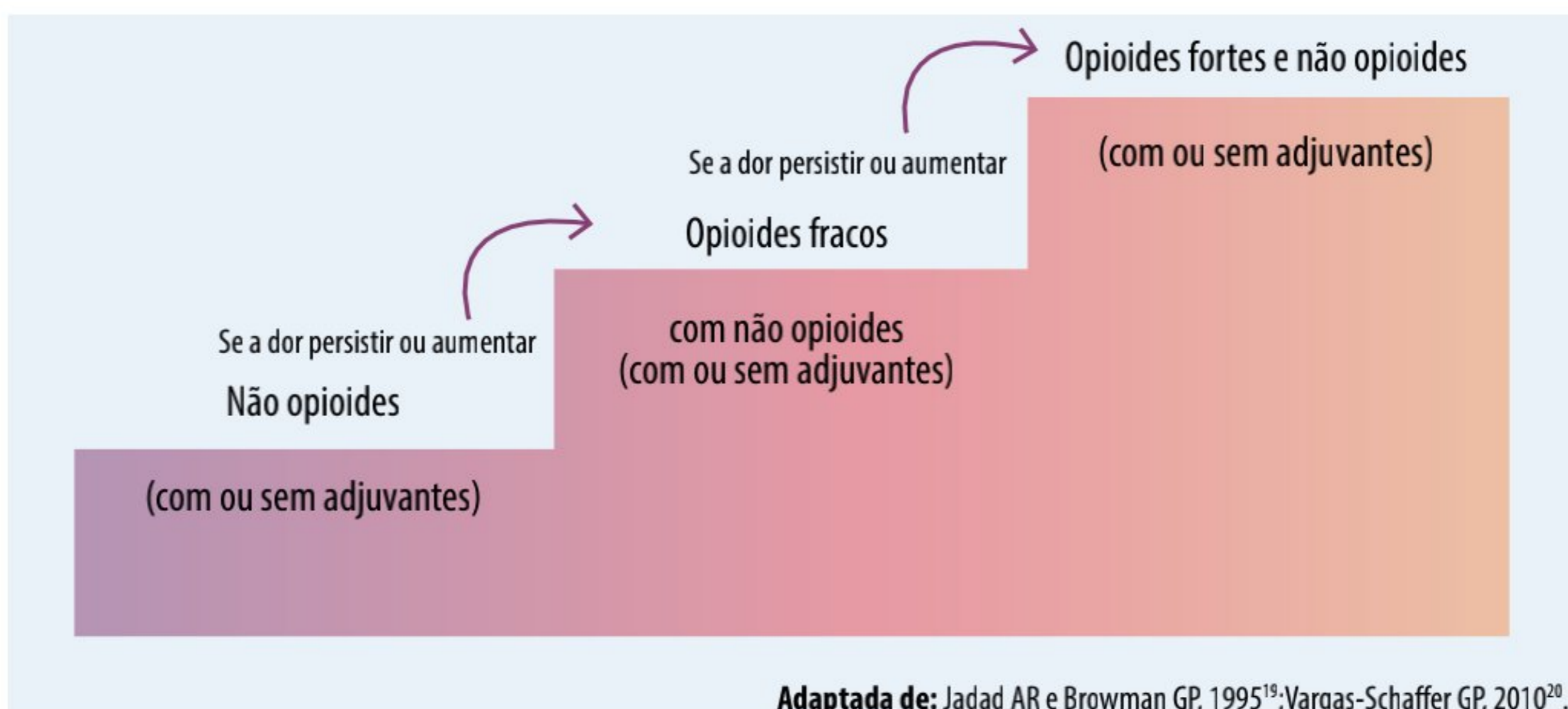
Os pilares fundamentais do tratamento da dor oncológica incluem: avaliação multidimensional, processo de decisão, planejamento terapêutico e reavaliação. Nessas etapas devem estar incluídos o paciente, os familiares e os prestadores de saúde; é preciso tomar em consideração os desejos e necessidades do paciente, assim como as circunstâncias sociais, psicológicas e espirituais na qual ele está inserido (Figura 6)<sup>18</sup>.

A abordagem da dor oncológica baseia-se no uso de analgésicos opioides, analgésicos não opioides e tratamentos adjuvantes<sup>16</sup>.



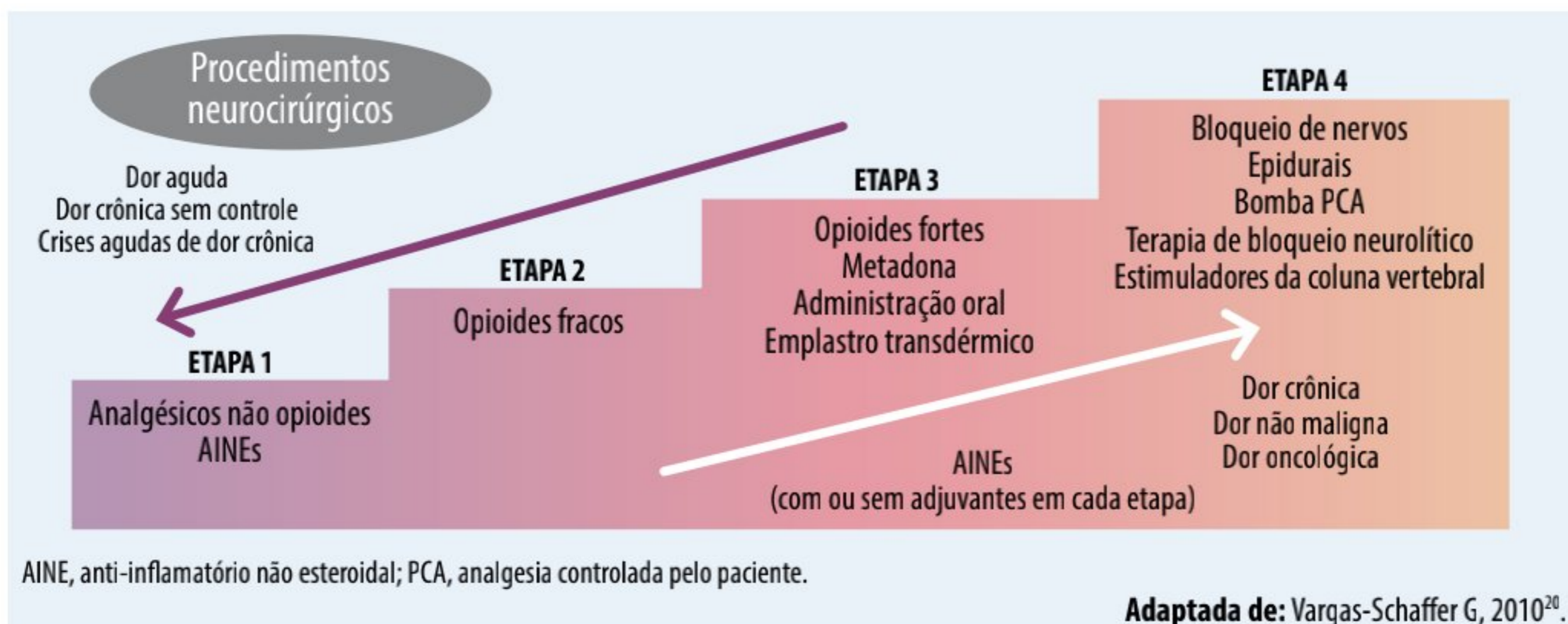
**Figura 6.** Pilares do tratamento oncológico.

A escada analgésica da dor da Organização Mundial da Saúde (OMS) correlaciona a intensidade da dor com a terapia farmacológica correspondente (Figura 7)<sup>19,20</sup> e é amplamente utilizada para guiar o tratamento da dor oncológica desde a sua publicação, em 1986.



**Figura 7.** Escada analgésica da dor da OMS.

Uma adaptação da escada da dor da OMS propõe um quarto degrau, no qual estão incluídos os procedimentos intervencionistas (Figura 8)<sup>20</sup>.



**Figura 8.** Adaptação da escada analgésica da dor da OMS.

## ANALGÉSICOS COMUNS E ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINES)

Os analgésicos comuns e os AINEs podem ser usados de forma isolada na dor leve, ou combinados com opioides nas dores moderada a severa<sup>19</sup>. Uma revisão de 11 estudos da Cochrane mostrou uma redução da intensidade da dor de severa a moderada para não pior que leve em 26% a 51% dos pacientes em quatro estudos<sup>21</sup>. Os AINEs têm uma dose-teto (Tabela 7) e não causam tolerância<sup>16</sup>. Seus efeitos colaterais incluem: sangramento gastrointestinal, disfunção plaquetária e insuficiência renal (Tabela 8)<sup>22</sup>. Os pacientes com risco aumentado para o sangramento gastrointestinal devem usar os AINEs com precaução<sup>23</sup>, e os inibidores da bomba de prótons ou misoprostol podem ser usados para diminuir esse risco<sup>24</sup>. O paracetamol em doses elevadas é hepatotóxico. A dipirona foi associada a casos de agranulocitose.

**Tabela 7.** Doses e vias de administração dos AINEs

AINEs	Doses e vias de administração
<b>Paracetamol</b>	• Adulto: 500-1.000 mg, VO, a cada 4-6h – dose máxima de 4 g/dia
<b>Dipirona</b>	• Adulto: 500-2.000 mg, VO, a cada 6h; ou 1 a 2 g, IV, a cada 6h
<b>Cetorolaco</b>	• Adulto: 10 mg, VO, a cada 6h; ou 15 a 30 mg, IV ou IM, a cada 6h
<b>Cetoprofeno</b>	• Adulto: 50-75 mg, VO, a cada 6-8h; ou 100 mg, IV ou IM, a cada 12h – dose máxima de 300 mg/dia • Não recomendado para crianças <15 anos
<b>Diclofenaco</b>	• Adulto: 50-75 mg, VO, de 8/8h; ou 75 mg, IM, a cada 12h – dose máxima de 200 mg/dia
<b>Ibuprofeno</b>	• Adulto: 400-800 mg, VO, a cada 6-8h – dose máxima de 2.400 mg/dia
<b>Meloxicam</b>	• Adulto: 7,5-15 mg/dia, VO
<b>Naproxeno</b>	• Adulto: 250-500 mg, VO, a cada 12h – dose máxima de 1.250 mg/dia
<b>Nimesulida</b>	• Adulto: 50-100 mg, VO, a cada 12h
<b>Piroxicam</b>	• Adulto: 10-30 mg/dia, VO
<b>Celecoxibe</b>	• Adulto: 100-200 mg, VO, a cada 12h
<b>Etoricoxibe</b>	• Adulto: 60-120 mg/dia, VO
<b>Parecoxibe (composto ativo valdecoxibe)</b>	• Adulto: 40 mg, dose máxima diária de 80 mg/dia, VO único Coxibe com formulação parenteral que pode ser administrado IV ou IM

VO, via oral; IV, via intravenosa; IM, via intramuscular.

Adaptada de: Carvalho RT e Parsons HA, 2012<sup>23</sup>.

**Tabela 8.** Efeitos colaterais dos AINEs

<b>Digestivos</b>	• Epigastralgia, náuseas e vômitos (agudos) • Ulceração e sangramento digestivo (tardios)
<b>Renais</b>	• Retenção de água e sal: edema • Nefrite intersticial
<b>Cardiovasculares</b>	• Agravam a hipertensão arterial sistêmica e a insuficiência cardíaca congestiva
<b>Hematológicos</b>	• Leucopenia, anemia aplástica e agranulocitose
<b>Neurológicos</b>	• Síndrome de Reye (ácido acetilsalicílico)
<b>Reações anafilactoides</b>	• Dermatológicas: eritema cutâneo, prurido, vasculite, epidermólise, síndrome de Stevens-Johnson • Cardiorrespiratórias: broncoespasmo, edema de Quincke (lábio e glote), choque anafilático

Adaptada de: Alves Neto O *et al.*, 2009<sup>22</sup>.

## OPIOIDES

Os opioides são o componente central do tratamento da dor oncológica devido a sua eficácia no controle da dor moderada a severa, à falta de efeito-teto e ao fato de não interferir diretamente na função renal, hepática ou na coagulação<sup>16</sup>.

Os opioides são subclassificados de acordo com seu mecanismo de ação (Tabela 9)<sup>16</sup> e de acordo com sua potência (Tabela 10)<sup>7</sup>. As recomendações da OMS para a correta prescrição dos opioides são: administração oral (sempre que possível), uso em horários regulares, prescrito de acordo com a intensidade da dor, doses individualizadas e informações detalhadas aos pacientes e familiares<sup>20</sup>.

**Tabela 9.** Mecanismo de ação dos opioides

Grupo	Ações em receptor opioide		Exemplos de opioides
	μ	outros	
Agonistas puros	Alta afinidade Alta eficácia		Morfina, codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, oximorfona, fentanil e metadona
Agonistas parciais	Alta afinidade Baixa eficácia	k-Antagonismo	Buprenorfina
Agonista / antagonista parcial	Alta afinidade Baixa eficácia	Atividade de k-Agonista	Nalorfina, pentazocina, nalbufina e butorfanol

Adaptada de: Leblanc TW e Kamal AH, 2019<sup>16</sup>.

**Tabela 10.** Classificação dos opioides de acordo com sua potência

Opioides fracos	Opioides fortes	
Codeína	Morfina	Levorfanol
Tramadol	Fentanil	Alfentanil
Di-hidrocodeína	Metadona	Oximorfona
Tapentadol	Oxicodona	

Adaptada de: Fallon M et al., 2018<sup>7</sup>.

Os opioides fracos (ou os fortes em dose baixa, como morfina oral até 30 mg/dia ou oxicodona oral até 20 mg/dia) podem ser usados para o controle da dor moderada, enquanto os opioides fortes são usados para o controle da dor severa<sup>25</sup>.

O uso efetivo dos opioides requer um equilíbrio entre os efeitos desejáveis de alívio da dor e os seus efeitos colaterais.

## OPIOIDES FORTES

A Tabela 11 apresenta as principais características dos opioides fortes, e alguns fármacos dessa categoria serão detalhados na sequência.

**Tabela 11.** Características dos opioides fortes

	Morfina (oral)	Oxicodona (oral)	Fentanil (transmucoso, transdérmico)	Metadona (oral)	Buprenorfina (transdérmica)
<b>Modo de ação</b>	Agonista MOR, KOR e DOR	Agonista MOR, KOR e DOR	Agonista MOR	Agonista MOR, DOR e NMDA, SNRI	Agonista parcial MOR e antagonista KOR
<b>Classe</b>	Agonista puro	Agonista puro	Agonista puro	Agonista puro	Agonista parcial
<b>Biodisponibilidade</b>	30%	60-87%	Transmucosa 50-90% Transdérmica 92%	80%	Transdérmica 60%
<b>Potência analgésica versus morfina oral</b>	1	1,5	100	5/1-10/1	Transdérmica 100-115
<b>Ligação a proteínas</b>	35%	40%	90%	60-90%	30%
<b>Metabolismo hepático</b>	Metabolismo hepático pela enzima UGT	Substrato principal do CYP3A4 Bioativação pelo CYP2D6	Substrato principal do CYP3A4	Substrato principal do CYP3A-4, CYP2B6 Substrato menor do CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6	Substrato do CYP3A-4 e 2C8
<b>Metabólitos ativos</b>	Morfina-6-glicuronídeo	Oximorfona	Sem metabólito ativo	Sem metabólito ativo	Norbuprenorfina pouco ativa
<b>Excreção renal</b>	Sim	Sim	Sim	Baixa excreção renal	Baixa excreção renal
<b>Pico de ação</b>	IR 1 h ER 3 h	IR 1 h ER 1 h	Transmucosa 5-10 min Transdérmica 12 h	2 h	Transdérmica 12-24 h
<b>Duração da ação</b>	IR 4 h ER 12 h	IR 4 h ER 12 h	Transmucosa 1-3,5 h Transdérmica 72 h	6-8 h (meia-vida 12-120 h)	Transdérmica 72 h

DOR, receptor  $\delta$ -opioide; KOR, receptor  $\kappa$ -opioide; IR, liberação imediata; ER, liberação prolongada; MOR, receptor  $\mu$ -opioide; NMDA, receptor N-metil-D-aspartato; SNRI, inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina.

Adaptada de: George B *et al.*, 2019<sup>26</sup>.

## MORFINA

A morfina é o protótipo de opioide<sup>19</sup>. Ela é um agonista dos receptores  $\mu$  com efeitos agonistas menores nos receptores  $\kappa$  e  $\delta$ <sup>27</sup>. A vida média da morfina de liberação imediata e de liberação prolongada é de 4h e 12h, respectivamente<sup>26</sup>. Os metabólitos da morfina (morfina-3-glicuronídeo e a morfina-6-glicuronídeo) são formados após a sua metabolização hepática<sup>28,29</sup>. A morfina-3-glicuronídeo não tem efeito analgésico, enquanto a morfina-6-glicuronídeo tem uma potência analgésica maior que a morfina<sup>30</sup>. A excreção da morfina é renal e biliar<sup>23</sup>.

A dose da morfina requerida por dia deve ser estabelecida usando a morfina de liberação imediata. A dose inicial recomendada é de 10 a 30 mg de 4/4h, e não há uma dose máxima. Em caso de hepatopatias, a dose deve ser espaçada (três a quatro vezes ao dia). A conversão para a formulação de liberação prolongada pode ser conveniente quando é necessária uma analgesia de forma crônica e contínua; neste caso, a dose total diária deve ser dividida em duas administrações ao dia<sup>31</sup>.

## OXICODONA

A oxycodona tem menor afinidade com o receptor  $\mu$  que a morfina<sup>32</sup>. O seu metabólito ativo é a oximorfona, que é excretado na urina<sup>33</sup>. A oxycodona tem maior biodisponibilidade e menor predisposição a causar alucinações, náuseas, sonolência e prurido que a morfina<sup>25,34</sup>. No Brasil, somente há a disponibilidade da formulação de liberação controlada.

## METADONA

A metadona é agonista do receptor  $\mu$ , inibe a recaptação da serotonina e é antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA)<sup>30,35,36</sup>. As vantagens do uso da metadona são: baixo custo, meia-vida prolongada, ausência de metabólitos neurotóxicos e boa analgesia na dor neuropática<sup>30,35,37</sup>. A metabolização é hepática, através das enzimas CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 e CYP2D6<sup>31</sup>. Suas desvantagens incluem: vida média imprevisível (média de 24h, mas pode variar de <15h a >130h), prolongamento do intervalo QT (intervalo QT do eletrocardiograma) e múltiplas interações medicamentosas<sup>38-40</sup>. De preferência, o ajuste de dose deve ser feito a cada cinco dias<sup>29</sup>. A metadona deve ser prescrita por médicos que estejam familiarizados com a sua farmacologia.

## FENTANIL TRANSDÉRMICO

O fentanil é um agonista do receptor  $\mu$  e tem uma potência 50 a 100 vezes maior que a morfina<sup>27</sup>. O uso por via transdérmica e a conveniência da sua posologia (troca do adesivo a cada 72h) são características vantajosas para alguns pacientes<sup>31</sup>. Três metanálises mostraram que o fentanil transdérmico é menos constipante que a morfina<sup>41-43</sup>. As precauções com o seu uso incluem: evitar a exposição do adesivo ao calor (aumenta a liberação do opioide) e retirar o adesivo antes da ressonância nuclear magnética (o adesivo contém metal)<sup>44</sup>. A dose de fentanil transdérmico equivalente à dose de morfina está na Tabela 12<sup>23</sup>.

**Tabela 12.** Conversão da morfina via oral para o fentanil transdérmico

Dose de morfina em 24h (mg/dia)	Dose de fentanil transdérmico (mg/hora)
<135 (adulto)	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250

Adaptada de: Carvalho RT e Parsons HA, 2012<sup>23</sup>.

## OPIOIDES FRACOS

A Tabela 13 apresenta as principais características dos opioides fracos, e alguns fármacos dessa categoria serão detalhados na sequência.

**Tabela 13.** Características dos opioides fracos

Medicamento	Metabolismo		Meia-vida / duração	Formulações disponíveis	Comentários
	Fase 1 / Fase 2				
Codeína	CYP3A4	UDT2B7	≈ 3 h	VO (IR, SR)	Evitar em pacientes com insuficiência renal
	CYP2D6	UDT297	3-4 h		Dose única máxima: 60 mg
Tramadol	CYP2D6		6-8 h	VO (IR, SR)	Evitar em pacientes com insuficiência renal ou em pacientes que tomam SNRIs, TCAs ou MAOIs, que podem aumentar o potencial de síndrome serotoninérgica
	CYP3A4		4-6 h		Dose diária máxima: 400 mg
Tapentadol		UGT1A	4 h	VO	Contraindicado para pacientes com insuficiência hepática ou renal
		UGT2B7	4-6 h		Máximo: 600 mg/dia

SNRI, inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina; TCA, antidepressivo tricíclico; MAOI, inibidor da monoaminoxidase; IR, liberação imediata; SR, liberação prolongada.

Adaptada de: Wickham R, 2017<sup>45</sup>.

## CODEÍNA

A codeína é um agonista fraco dos receptores  $\mu^{31}$ . Seu metabolismo é hepático, através da enzima CYP2D6, e o seu metabólito ativo é a morfina<sup>46</sup>. Contudo, somente 10% da dose da codeína é transformada em morfina e, portanto, a sua potência analgésica é 1/10 da morfina<sup>23</sup>. A eficácia da codeína pode ser alterada pelo pleomorfismo da enzima CYP2D6 com as suas 90 variantes alélicas. Entre 5% e 10% dos pacientes herdam um fenótipo com um metabolismo lento, enquanto outros pacientes herdam um fenótipo de metabolismo ultrarrápido<sup>47,48</sup>.

Historicamente, a codeína foi considerada o opioide fraco de eleição para a analgesia leve a moderada do segundo degrau da escada da dor da OMS, porém estudos recentes e a variabilidade do seu metabolismo questionam isso. Uma metanálise mostrou que não há uma diferença significativa entre os analgésicos não opioides e a combinação desses analgésicos com opioides fracos<sup>49</sup>. Além do mais, outro estudo mostrou que a morfina em baixa dose (até 30 mg/dia) reduzia a dor significativamente em comparação à codeína ou tramadol com ou sem paracetamol em pacientes com dor oncológica moderada<sup>50</sup>.

A dose inicial é de 30 a 60 mg, de 4/4h, e a dose máxima é de 360 mg<sup>31</sup>.

## TRAMADOL

O tramadol é um agonista fraco do receptor  $\mu$  e inibe a recaptção da serotonina e noradrenalina<sup>29,37</sup>. A metabolização é hepática e a excreção, quase totalmente renal (90%). A sua potência analgésica é 1/6 a 1/10 da morfina, tendo um bom efeito na dor neuropática<sup>23</sup>. O tramadol causa menos efeitos colaterais como náuseas e constipação que outros opioides<sup>51</sup> e pode ter algumas propriedades anti-inflamatórias<sup>52</sup>.

O tramadol tem um papel potencial no degrau 2 da escada da dor da OMS, porém faltam estudos adequados comparando-o com outros opioides fracos (por exemplo, codeína)<sup>7</sup>.

O tramadol diminui o limiar convulsivo e pode predispor à síndrome serotoninérgica; portanto, deve-se ter precaução em pacientes com história de crises convulsivas ou em uso de anticonvulsivantes, inibidores da recaptção da serotonina e/ou noradrenalina<sup>45</sup>.

## DOSES DOS OPIOIDES

A Tabela 14 traz um resumo das informações sobre as doses de alguns opioides administrados por via oral, já descritos anteriormente.

**Tabela 14.** Dose dos opioides (via oral)

Opioides	Dose inicial	Dose máxima
Codeína	30-60 mg de 4/4h	360 mg
Tramadol	50 mg de 6/6h	400 mg
Morfina	Liberação imediata: 10-30 mg de 4/4h	
Oxicodona	Liberação controlada: 10 mg de 12/12h	
Metadona	2,5 mg de 8/8h ou 12/12h	

Adaptada de: Lexicomp, 2019<sup>31</sup>.

## ROTAÇÃO DE OPIOIDES

A rotação do opioide está indicada quando a analgesia for insuficiente (apesar do aumento da dose) ou os efeitos adversos incontroláveis com o opioide atual<sup>23</sup>.

Os passos para a rotação dos opioides são<sup>18</sup>:

- 1) Determinar a dose total (dose regular e de resgate) em 24h do opioide atual. Se estiver usando opioide parenteral, converter para opioide oral (Tabela 15).
- 2) Converter a dose total em 24h do opioide atual na dose equianalgésica de morfina oral (Tabela 15).
- 3) Converter a dose equianalgésica de morfina oral calculada em 24h para a dose equianalgésica do novo opioide.
- 4) Reduzir a dose no novo opioide em 25% a 50%, devido à falta de tolerância completa cruzada entre os opioides.
- 5) Dividir a dose total em 24h do novo opioide pelo número de doses a serem tomadas em 24h e administrá-los em doses regulares.
- 6) Titular cuidadosamente as doses do novo opioide até alcançar a analgesia adequada.

**Tabela 15.** Doses equianalgésicas dos opioides

Agonistas opioides	Dose parenteral	Dose oral	Fator (IV a VO)	Duração da ação <sup>13</sup>
<b>Morfina</b> <sup>4,5</sup>	10 mg	30 mg	3	3-4 h
<b>Fentanil</b> <sup>6</sup>	0,1 mg	-	-	-
<b>Metadona</b> <sup>7,8</sup>	-	-	-	-
<b>Oxicodona</b>	-	15-20 mg	-	3-5 h
<b>Codeína</b> <sup>4,10</sup>	-	200 mg	-	3-4 h
<b>Tramadol</b> <sup>11</sup>	100 mg	300 mg	3	-
<b>Tapentadol</b> <sup>12</sup>	-	75-100 mg	-	-

IV, via intravenosa; VO, via oral.

Adaptada de: NCCN, 2019<sup>53</sup>.

Devido à imprevisível biodisponibilidade da metadona, este fármaco possui uma tabela de conversão individualizada (Tabela 16)<sup>54</sup>.

**Tabela 16.** Tabela de conversão da morfina (dose de 24h) para a metadona\*

Morfina oral	Diretrizes de conversão da dose
< 60 mg	2-7,5 mg de metadona por dia
60-199 mg	10: 1 (e paciente < 65 anos de idade)
≥ 200 mg	20: 1 (e/ou paciente > 65 anos de idade)

\*As tabelas de conversão podem variar na literatura que visa auxiliar na prática clínica, porém não substituem a avaliação e a prescrição individualizadas dos medicamentos.

Adaptada de: McPherson ML, et al., 2019<sup>54</sup>.

## DOSE DE RESGATE

Os pacientes que fazem uso de formulações de longa duração podem usar opioides de curta duração (por exemplo, morfina de liberação imediata), até de 1/1h, nos intervalos das doses em caso de necessidade (dor). A dose de resgate corresponde a 10% a 20% da dose total diária<sup>53</sup>.

## EFEITOS COLATERAIS DOS OPIOIDES

Os principais efeitos colaterais dos opioides (Tabela 17) são náuseas, vômitos, sedação, constipação e depressão respiratória. Os opioides também podem causar tolerância, dependência química e hiperalgesia. Tolerância é a redução da potência analgésica do opioide após a exposição repetitiva a ele, tendo-se que aumentar a dose para obter o mesmo grau de analgesia. A hiperalgesia é o aumento da sensibilidade pela exposição ao opioide.

**Tabela 17.** Efeitos colaterais dos opioides, prevenção e manejo

Efeito colateral	Prevenção	Manejo
Neurotoxicidade induzida por opioides	<p>Considere interromper os medicamentos não essenciais que ativam ou deprimem o SNC (por exemplo, benzodiazepínicos)</p> <p>Manter uma hidratação adequada</p>	<p>Considere causas reversíveis, como disfunção hepática ou renal, desidratação, hipercalcemia e doenças cerebrais orgânicas; tratar conforme apropriado para a circunstância clínica</p> <p>Considere um ou mais dos seguintes procedimentos:</p> <p>Rotação de opioides ou redução da dose</p> <p>Interrupção de outros medicamentos suspeitos (por exemplo, benzodiazepínicos)</p> <p>Hidratação</p> <p>Tratamento sintomático com haloperidol, 1-5 mg VO, IV/SC ou SC a cada 4h se necessário</p>
Depressão respiratória	<p>Monitorar a sedação e a condição respiratória durante as primeiras 24 h em pacientes virgens de opioides</p> <p>Titule opioides com cautela</p> <p>Considere redução ou rotação de opioides se o paciente tiver sedação excessiva</p>	<p>Interrompa o opioide, forneça oxigênio suplementar</p> <p>Se o paciente estiver minimamente ou não responsivo com taxa respiratória <math>\leq 6</math>, administre naloxona</p> <p>Naloxona, 0,4 mg, diluída em 10 mL de solução salina, 0,5 mL em <i>bolus</i> IV, repetido 1-2min até que o paciente esteja mais acordado e a condição respiratória melhore</p> <p>Se não houver alteração com a naloxona, exclua outras causas para a depressão respiratória</p> <p>Se o paciente estiver próximo a óbito e recebendo cuidados de conforto, pode não ser apropriado administrar naloxona</p>
Constipação	<p>A menos que contraindicado, inicie o regime laxante em todos e titule até efeito</p> <p>Laxantes estimulantes (por exemplo, sene)</p> <p>Fluidos, fibra alimentar e exercício, se possível</p> <p>Suco de ameixa seguido de bebida quente pode ser considerado</p>	<p>Aumentar a dose de laxante</p> <p>Pode adicionar um ou mais dos seguintes</p> <p>Leite de magnésia, polietilenoglicol, lactulose</p> <p>Considere realizar o toque retal para descartar impactação fecal baixa</p> <p>Se impactado, desimpacte manualmente se as fezes estiverem macias</p> <p>Pode ser necessário amolecer as fezes com enema de óleo mineral antes da desimpactação</p>
Náusea, vômito	<p>Disponibilizar antieméticos com a prescrição de opioides (por exemplo, metoclopramida)</p> <p>Para pacientes com alto risco de náusea, considere administração em horários regulares durante 5 a 7 dias, e depois mude conforme necessário</p>	<p>Investigue outras causas de náusea (por exemplo, constipação, obstrução intestinal, quimioterapia ou outros medicamentos) e trate conforme diretriz</p> <p>Inicie terapia antiemética (por exemplo, metoclopramida 5-10 mg VO, IV ou SC a cada 6h)</p> <p>Adicione ou aumente medicamentos não opioides ou adjuvantes para alívio adicional da dor, para que a dose de opioides possa ser reduzida</p> <p>Se a analgesia for satisfatória, reduza a dose de opioide em 25%</p> <p>Considere rotação de opioides se a náusea permanecer refratária</p>

SNC, sistema nervoso central; VO, via oral; IV, via intravenosa; SC, via subcutânea.

Adaptada de: Dalal S e Bruera E, 2011<sup>18</sup>.

## TRATAMENTOS ADJUVANTES

A Tabela 18 apresenta as doses dos analgésicos adjuvantes, e, na sequência, há um levantamento sobre alguns tratamentos adjuvantes.

**Tabela 18.** Doses dos analgésicos adjuvantes

Classe	Dose inicial	Titulação	Dose máxima	Duração adequada para tentativa
<b>TCA – aminas secundárias</b>				
Nortriptilina, desipramina* (use um TCA de amina terciária apenas se um TCA de amina secundária não estiver disponível)	25 mg na hora de dormir	Aumentar em 25 mg por dia a cada 3-7 dias, conforme tolerado	150 mg por dia; se os níveis plasmáticos do ativo e seu metabólito estiverem abaixo de 100 mg/mL (mg/mL), continue a titulação com cautela	6-8 semanas com pelo menos 2 semanas na dose máxima tolerada
<b>SSNRIs</b>				
Duloxetina	30 mg uma vez ao dia	Aumentar para 60 mg uma vez ao dia após uma semana	60 mg duas vezes ao dia	4 semanas
Venlafaxina	37,5 mg uma ou duas vezes ao dia	Aumentar em 75 mg por semana	225 mg por dia	4-6 semanas
<b>Ligantes de canais de cálcio <math>\alpha 2-\delta</math></b>				
Gabapentina*	100-300 mg na hora de dormir ou 100-300 mg três vezes ao dia	Aumentar em 100-300 mg três vezes ao dia a cada 3-7 dias, conforme tolerado	3600 mg por dia (1200 mg três vezes ao dia); reduzir se houver insuficiência renal	3-8 semanas para titulação mais 2 semanas na dosagem máxima
Pregabalina*	50 mg três vezes ao dia ou 75 mg duas vezes ao dia	Aumentar para 300 mg por dia após 3-7 dias e, em seguida, 150 mg/d a cada 3-7 dias, conforme tolerado	600 mg por dia (200 mg três vezes ou 300 mg duas vezes ao dia); reduzir se a função renal estiver comprometida	4 semanas
<b>Lidocaína tópica</b>				
Adesivo de lidocaína a 5%	Máximo de 3 adesivos transdérmicos diários por um período máximo de 12h	Não é necessário	Máximo de 3 adesivos transdérmicos diários por um período máximo de 12 a 18 h	3 semanas

TCA, antidepressivos tricíclicos; SSNRI, inibidor seletivo da recaptação de serotonina e noradrenalina; GABA, ácido gama-aminobutírico.

\* Considere doses iniciais mais baixas e titulação mais lenta em pacientes geriátricos.

Adaptada de: Dworkin RH *et al.*, 2007<sup>55</sup>.

## ANTIDEPRESSIVOS

Os antidepressivos são os fármacos adjuvantes de eleição nos pacientes com dor oncológica crônica e depressão<sup>18</sup>. Seus efeitos analgésicos são independentes dos efeitos positivos no humor. Além disso, a dose analgésica é inferior daquela necessária para causar um efeito antidepressivo e deve ser ajustada a cada duas a quatro semanas<sup>16</sup>. Estudos clínicos comprovam a sua eficácia no controle da dor neuropática, apesar de a maioria deles não ter incluído pacientes oncológicos<sup>56</sup>.

Historicamente, os antidepressivos tricíclicos (TCA) foram os fármacos psicoativos mais utilizados no manejo da dor oncológica<sup>16</sup>. Os TCA atuam inibindo a recaptação da serotonina e/ou norepinefrina<sup>31</sup> e são divididos em aminas terciárias (por exemplo, amitriptilina) ou aminas secundárias (por exemplo, nortriptilina ou desipramina)<sup>16</sup>. As aminas secundárias têm menos efeitos colaterais (por exemplo, sedação, disfunção sexual e náuseas) que as primárias e, portanto, são preferidas nos pacientes com dor oncológica. Contraindicações relativas aos TCA incluem: glaucoma de ângulo fechado, hipertrofia prostática severa, arritmias cardíacas e disfunção cardíaca grave<sup>31,45</sup>.

Há pouca evidência do efeito analgésico dos inibidores da recaptação da serotonina (por exemplo, paroxetina) no manejo da dor crônica<sup>57</sup>.

Os inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina (por exemplo, duloxetina, venlafaxina e desvenlafaxina) têm efeito analgésico, especialmente na dor neuropática, comprovado por diversos estudos clínicos<sup>55,56,58</sup>. Seus efeitos colaterais são mais bem tolerados que os TCA, especialmente das aminas terciárias.

## ANTICONSULSIVANTES

---

Os anticonvulsivantes com efeito analgésico mais estudados são a gabapentina e a pregabalina. A gabapentina e a pregabalina são os analgésicos adjuvantes de eleição nos pacientes com dor neuropática oncológica não relacionada a quimioterapia e que não apresentam depressão<sup>59</sup>. Atuam ligando-se ao canal de cálcio dos neurônios, reduzindo o influxo de cálcio e a sua despolarização<sup>60</sup>. Tem excreção renal e devem ter a sua dose ajustada na insuficiência renal. Podem causar tontura e sonolência e devem ser usados com precaução quando associadas a fármacos depressores do SNC (por exemplo, morfina). A principal vantagem da pregabalina sobre a gabapentina é a sua conveniente posologia. As doses iniciais e as efetivas destes anticonvulsivantes com efeito analgésico estão na Tabela 18<sup>55</sup>.

Carbamazepina, ácido valproico, fenitoína e clonazepam causam maiores efeitos colaterais, e há escassa evidência científica de sua eficácia analgésica<sup>61</sup>.

## CORTICOSTEROIDES

---

Os corticosteroides aliviam vários tipos de dor, como dor neuropática (por exemplo, síndrome de compressão medular), dor pela distensão da cápsula hepática, dor óssea, dor pela obstrução intestinal, cefaleia pela hipertensão intracraniana e dor pela obstrução da veia cava superior<sup>62,63</sup>. Entretanto, os efeitos analgésicos dos corticosteroides em pacientes com câncer foram avaliados em estudos pequenos e com resultados mistos. A dexametasona produz pouco efeito mineralocorticoesteroide e tem uma meia-vida longa; portanto, é corticoesteroide de eleição no tratamento da dor oncológica; a dose inicial é de 1 a 2 mg via oral ou parenteral duas vezes ao dia, mas doses maiores podem ser necessárias em certas situações como a síndrome de compressão medular<sup>52</sup>. Outras vantagens são a melhora inicial do apetite e do humor<sup>14</sup>; entretanto, o uso a longo prazo pode causar miopatia e osteonecrose<sup>64</sup>.

## ANALGÉSICOS TÓPICOS

---

A lidocaína tópica em forma de adesivo ou creme pode ser usada na dor neuropática localizada e periférica. Uma revisão sistemática concluiu que, embora a evidência seja fraca, o resultado de estudos individuais e a experiência clínica sugere que a lidocaína tópica pode ser útil em alguns pacientes<sup>65</sup>. A sua absorção é mínima e o seu principal efeito colateral é a irritação no local de aplicação.

## FÁRMACOS ADJUVANTES PARA A DOR ÓSSEA

Os bisfosfonatos e o denosumabe reduzem a morbidade óssea (por exemplo, fraturas) e, modestamente, a intensidade da dor óssea, portanto, podem ser usados como adjuvantes no manejo da dor óssea<sup>66,67</sup>. Os bisfosfonatos e o denosumabe atuam inibindo a ação dos osteoclastos.

O denosumabe mostrou uma melhora modesta no controle da dor das metástases ósseas quando comparado aos bisfosfonatos<sup>68-70</sup>. Além disso, o denosumabe tem a vantagem de ser administrado de forma subcutânea, porém, a um maior custo. A dose do ácido zoledrônico é de 4 mg, endovenosa, a cada três ou quatro semanas. O pamidronato é usado na dose de 90 mg, endovenoso, a cada três ou quatro semanas. Os bisfosfonatos podem ser usados a cada 12 semanas em certas circunstâncias. A dose do denosumabe é de 120 mg, subcutâneo, a cada quatro semanas.

Efeitos colaterais dos bisfosfonatos incluem osteonecrose de mandíbula, hipocalcemia e disfunção renal. O denosumabe compartilha esses efeitos colaterais, exceto a disfunção renal.

O rádio-223, o estrôncio-89 e o samário-153 são radiofármacos úteis como analgésicos adjuvantes no controle da dor óssea<sup>71-73</sup>. Apresentam como principal efeito colateral a mielossupressão, portanto, são normalmente usados em linhas posteriores da escada analgésica da dor e quando não há mais intenção de fazer quimioterapia.

## MEDIDAS INTERVENCIONISTAS

As Tabelas 19 e 20 resumem as medidas intervencionistas mais utilizadas no tratamento da dor oncológica refratária<sup>5,16</sup>.

**Tabela 19.** Tipos de procedimentos analgésicos e indicações na dor oncológica

Tipo de procedimento	Indicações mais comuns
Barbitúricos intravenosos (pentobarbital de sódio)	Dor corporal difusa e sofrimento inadequadamente controlados por opioides sistêmicos
Anestésico local por aplicação intravenosa, subcutânea ou transdérmica	Dor neuropática em qualquer local com aplicação na área de hiperestesia ou alodinia
Injeções no ponto de gatilho	Dor muscular focal
<b>Bloqueio de nervos</b>	
Periférico	Dor em dermatomos discretos no tórax e abdômen ou nas extremidades distais
Epidural	Dor lombar ou sacral unilateral; dor perineal na linha média; dor lombossacra bilateral
Intratecal	Dor perineal na linha média; dor lombossacra bilateral
<b>Autônomo</b>	
Gânglio estrelado	Distrofia simpática reflexa
Insuficiência vascular simpática lombar da extremidade inferior	Distrofia simpática reflexa das extremidades inferiores; plexopatia lombossacra
Plexo celíaco	Dor no abdômen por infiltração tumoral
Infusão peridural intermitente ou contínua com anestésicos locais	Dor lombossacra unilateral e bilateral; dor perineal na linha média; dor neuropática da região centro-torácica para baixo
Epidural ou intratecal intermitente ou contínua com analgésicos opioides locais	Dor unilateral e bilateral abaixo da região centro-torácica; frequentemente combinado com anestésicos locais
Infusões intraventriculares intermitentes ou contínuas com analgésicos opioides	Dor de cabeça e pescoço e dor no peito superior (região superior)
Hipofisectomia química	Dor óssea difusa

Adaptada de: Leblanc TW e Kamal AH, 2019<sup>16</sup>.

**Tabela 20.** Procedimentos neuroablativos e neuroestimulatórios na dor oncológica

Local	Procedimento	Indicações
<b>Procedimentos neuroablativos</b>		
Raiz nervosa	Rizotomia	Útil na dor somática e neuropática da infiltração de tumor nos nervos craniano e, raramente, intercostal
Medula espinhal	Lesão na zona de entrada da raiz dorsal	Útil na dor neuropática unilateral da plexopatia braquial, intercostal e lombossacra e neuralgia pós-herpética
	Cordotomia	Útil na dor unilateral abaixo da cintura. Geralmente combinado com bloqueios neurolíticos locais na plexopatia lombossacra perineal e bilateral; pode ser realizado bilateralmente
	Mielotomia	Útil na dor da linha média abaixo da cintura, mas raramente usado porque envolve cirurgia extensiva
Tronco cerebral	Trototomia mesencefálica	Útil na dor na nasofaringe e região trigeminal
Tálamo	Talamotomia	Útil na dor neuropática unilateral no peito e na extremidade inferior
Córtex	Cingulotomia	Útil através de uma abordagem estereotáctica para dor difusa
<b>Procedimentos neuroestimuladores</b>		
Nervo periférico	Estimulação elétrica nervosa transcutânea e percutânea	Útil na redução de disestesias dolorosas por infiltração de nervo ou trauma por tumor (por exemplo, neuroma)
Medula espinhal	Estimulação da coluna dorsal	De uso limitado na dor neuropática no peito, linha média e extremidades inferiores
Tálamo	Estimulação talâmica	De uso raro em dores neuropáticas no peito, linha média ou extremidade inferior

Adaptada de: Teixeira MJ e Ferreira KASL, 2013<sup>5</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bonica JJ. The need of a taxonomy. *Pain*. 1979;6(3):247-8.
- van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol*. 2007;18(9):1437-49.
- Foley KM. Acute and chronic cancer pain syndromes. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K, eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Oxford University Press; 2004. p. 298.
- Merskey H. IASP Task Force on Taxonomy Australia Classification of Chronic Pain. 2<sup>nd</sup> ed. Seattle: IASP Press; 1994.
- Teixeira MJ, Ferreira KASL. Controle da Dor. In: *Tratado de Oncologia*. São Paulo: Atheneu; 2013. p. 1291-319.
- Klaumann PR, Wouk AFPF, Sillas T. Pathophysiology of pain. *Arch Vet Sci*. 2008;13(1):1-12.
- Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv166-iv191.
- Cardoso MGM. Classificação, fisiopatologia e avaliação da dor. In: Carvalho RT, Parsons HA. *Manual de Cuidados Paliativos ANCP*. [local desconhecido]: Academia Nacional de Cuidados Paliativos; 2012. p. 113-22.
- International Association for the Study of Pain [Internet]. IASP Terminology [acesso em 2019 dez 9]. Disponível em: <https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576>.
- Anwar K. Pathophysiology of pain. *Dis Mon*. 2016;62(9):324-9.
- Machado A. *Neuroanatomia funcional*. 2<sup>a</sup> ed. São Paulo: Atheneu; 2010.
- Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, Kaasa S, Poulain P, Radbruch L, et al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage*. 2002;23(3):239-55.
- McCaffery M. Using the 0-to-10 pain rating scale. *Am J Nurs*. 2001;101(10):81-2.
- Fortunato JGS, Furtado MS, Hirabe LFA, Oliveira JA. Escalas de dor no paciente crítico: uma revisão integrativa. 2013;12(3):110-7.
- Pimenta CAM, Teixeira MJ. Questionário de dor McGill: proposta de adaptação para a língua portuguesa. *Rev Esc Enferm USP*. 1996;30(3):473-83.
- Leblanc TW, Kamal AH. Management of Cancer Pain. In DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2019. p. 3830-67.
- Ferreira KA, Teixeira MJ, Mendonza TR, Cleeland CS. Validation of brief pain inventory to Brazilian patients with pain. *Support Care Cancer*. 2011;19(4):505-11.
- Dalal S, Bruera E. Assessment and management of pain in the terminally ill. *Prim Care*. 2011;38(2):195-223.
- Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management: Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA*. 1995;274(23):1870-3.
- Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician*. 2010;56(6):514-7, e202-5.
- Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, McNicol ED, Bell RF, Carr DB, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2017;7:CD012638.
- Alves Neto O, Costa CMC, Siqueira JTT, Teixeira MJ, eds. *Dor: princípios e práticas*. Porto Alegre: Artmed; 2009.
- Carvalho RT, Parsons HA. *Manual de Cuidados Paliativos ANCP*. [local desconhecido]: Academia Nacional de Cuidados Paliativos; 2012.
- Schlansky B, Hwang JH. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy. *J Gastroenterol*. 2009;44 Suppl 19:44-52.
- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*.

2012;13(2):e58-68. **26.** George B, Minello C, Allano G, Maindet C, Burnod A, Lemaire A. Opioids in cancer-related pain: current situation and outlook. *Support Care Cancer*. 2019;27(8):3105-18. **27.** Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain*. 2012;6(1):11-6. **28.** DePriest A, Puet B, Holt A, Roberts A, Cone E. Metabolism and Disposition of Prescription Opioids: A Review. *Forensic Sci Rev*. 2015;27:115-45. **29.** Fukshansky M, Are M, Burton AW. The role of opioids in cancer pain management. *Pain Pract*. 2005;5(1):43-53. **30.** Mercadante S. Opioid metabolism and clinical aspects. *Eur J Pharmacol*. 2015;769:71-8. **31.** Lexicomp [citado em 2019 dez 9]. Disponível em: <https://online.lexi.com/lco/action/login>. **32.** Olkkola KT, Kontinen VK, Saari TI, Kalso EA. Does the pharmacology of oxycodone justify its increasing use as an analgesic? *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34(4):206-14. **33.** Kalso E. Oxycodone. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29(5):47-56. **34.** King SJ, Reid C, Forbes K, Hanks G. A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. *Palliat Med*. 2011;25(5):454-70. **35.** Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer*. 2001;9(2):73-83. **36.** Smith HS. The metabolism of opioid agents and the clinical impact of their active metabolites. *Clin J Pain*. 2011;27(9):824-38. **37.** Prommer EE. Pharmacological Management of Cancer-Related Pain. *Cancer Control*. 2015;22(4):412-25. **38.** Portenoy RK, Ahmed E. Principles of opioid use in cancer pain. *J Clin Oncol*. 2014;32(16):1662-70. **39.** Cruciani RA. Methadone: to ECG or not to ECG... That is still the question. *J Pain Symptom Manage*. 2008;36(5):545-52. **40.** Reddy S, Hui D, Osta BE, de la Cruz M, Walker P, Palmer JL, et al. The Effect of Oral Methadone on the QTc Interval in Advanced Cancer Patients: A Prospective Pilot Study. *J Palliat Med*. 2010;13(1):33-8. **41.** Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, Scarpi E, Tombesi P, Santelmo C, et al. Transdermal fentanyl as a front-line approach to moderate-severe pain: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Palliat Care*. 2009;25(3):172-80. **42.** Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, Scarpi E, Raffaelli W, Tombesi P, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med*. 2008;11(3):492-501. **43.** Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ. Transdermal fentanyl for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD010270. **44.** Kuehn BM. FDA Warning: Remove Drug Patches Before MRI to Prevent Burns to Skin. *JAMA*. 2009;301(13):1328. **45.** Wickham R. Cancer Pain Management: Opioid Analgesics, Part 2. *J Adv Pract Oncol*. 2017;8(6):588-607. **46.** Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450 2D6 Genotype and Codeine Therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(4):376-82. **47.** Otton SV, Schadel M, Cheung SW, Kaplan HL, Busto UE, Sellers EM. CYP2D6 phenotype determines the metabolic conversion of hydrocodone to hydromorphone. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;54(5):463-72. **48.** de Leon J, Dinsmore L, Wedlund P. Adverse drug reactions to oxycodone and hydrocodone in CYP2D6 ultrarapid metabolizers. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(4):420-1. **49.** Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chalmers TC. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 1994;12(12):2756-65. **50.** Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, Artioli F, Sichiatti D, Fanizza C, et al. Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain. *J Clin Oncol*. 2015;34(5):436-42. **51.** Wilder-Smith CH, Schimke J, Osterwalder B, Senn HJ. Oral tramadol, a mu-opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain. *Ann Oncol*. 1994;5(2):141-6. **52.** Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacol Rep*. 2009;61:978-92. **53.** NCCN Guidelines Version 3.2019. Adult Cancer Pain [citado em 2019 dez 9]. Disponível em: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pain.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf). **54.** McPherson ML, Walker KA, Davis MP, Bruera E, Reddy A, Paice J, et al. Safe and Appropriate Use of Methadone in Hospice and Palliative Care: Expert Consensus White Paper. *J Pain Symptom Manage*. 2019;57(3):635-45.e4. **55.** Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132(3):237-51. **56.** Verdu B, Decosterd I, Buclin T, Stiefel F, Berney A. Antidepressants for the treatment of chronic pain. *Drugs*. 2008;68(18):2611-32. **57.** Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain*. 2005;119(1-3):5-15. **58.** Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006;67(8):1411-20. **59.** Smith EML, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(13):1359-67. **60.** Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280(21):1831-6. **61.** Stute P, Soukup J, Menzel M, Sabatowski R, Grond S. Analysis and treatment of different types of neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2003;26(6):1123-31. **62.** Paice JA, Ferrell B. The management of cancer pain. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(3):157-82. **63.** Leppert W, Buss T. The role of corticosteroids in the treatment of pain in cancer patients. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(4):307-13. **64.** Shim K, MacKenzie MJ, Winquist E. Chemotherapy-associated osteonecrosis in cancer patients with solid tumours. *Drug Saf*. 2008;31(5):359-71. **65.** Derry S, Moore RA. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):CD010958. **66.** O'Carrigan B, Wong MHF, Willson ML, Stockler MR, Pavlakis N, Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD003474. **67.** Hendriks LE, Hermans BC, van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbag MM, Dingemans AM. Effect of Bisphosphonates, Denosumab, and Radioisotopes on Bone Pain and Quality of Life in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Bone Metastases: A Systematic Review. *J Thorac Oncol*. 2016;11(2):155-73. **68.** Cleeland CS, Body JJ, Stopeck A, von Moos R, Fallowfield L, Mathias SD, et al. Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid. *Cancer*. 2013;119(4):832-8. **69.** Martin M, Bell R, Bourgeois H, Brufsky A, Diel I, Eniu A, et al. bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. *Clin Cancer Res*. 2012;18(17):4841-9. **70.** Patrick DL, Cleeland CS, von Moos R, Fallowfield L, Wei R, Öhrling K, et al. Pain outcomes in patients with bone metastases from advanced cancer: assessment and management with bone-targeting agents. *Support Care Cancer*. 2015;23(4):1157-68. **71.** Bauman G, Charette M, Reid R, Sathya J, Therapeutic Radiopharmaceutical Guidelines Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based C. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastases – a systematic review. *Radiother Oncol*. 2005;75(3):258-270. **72.** Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *The Lancet Oncology*. 2005;6(6):392-400. **73.** Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, Franzén L, Olivier P, Pecking A, et al. A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48(5):678-86.



© 2020 Conectfarma® Publicações Científicas Ltda.

Rua Princesa Isabel, 94, Cj. 14, Brooklin Paulista | 04601-000 | São Paulo/SP | Fone: 11 3552-2500 | [www.conectfarma.net](http://www.conectfarma.net)  
CB 9044/19.

As opiniões emitidas nesta publicação são de inteira responsabilidade dos autores e não refletem, necessariamente, a opinião da Conectfarma® Publicações Científicas Ltda. nem do Laboratório Cristália. Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, armazenada em um sistema de recuperação ou transmitida sob qualquer forma ou por qualquer meio, seja eletrônico, mecânico, fotocópia, gravação ou outro, sem a prévia autorização por escrito dos editores.

# MYTEDOM<sup>®</sup>

cloridrato de metadona

Início de ação<sup>2</sup>  
**10**  
min

Baixas doses proporcionam alívio prolongado da dor intensa.<sup>1,2,3</sup>

Metadona  
no tratamento  
ambulatorial de  
pacientes com  
câncer:<sup>4</sup>

- É segura.<sup>4</sup>
- Possui alta taxa de sucesso.<sup>4</sup>
- Apresenta baixo perfil de efeitos adversos.<sup>4</sup>

- Melhor opção entre os opioides no tratamento da dor neuropática por suas propriedades NMDA.<sup>5,6\*</sup>

\* Receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato) são associados aos processos de dor neuropática.<sup>7</sup>



**MYTEDOM<sup>®</sup> É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.**

**CONTRAINDICAÇÃO:** INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA GRAVE. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** AUMENTO DO EFEITO SEDATIVO DA METADONA COM ÁLCOOL.

**Referências bibliográficas:** 1. Salpeter SR, Buckley JS, Bruera E. The use of very-low-dose methadone for palliative pain control and the prevention of opioid hyperalgesia. *J Palliat Med.* 2013;16(6):616-22. 2. Barbosa Neto JO, Garcia MA, Garcia JBS. Revisitando a metadona: farmacocinética, farmacodinâmica e uso clínico. *Rev Dor.* 2015;16(1):60-6. 3. Ribeiro S, Schmidt AP, Schmidt SRG. O uso de opióides no tratamento da dor crônica não oncológica: o papel da metadona. *Rev Bras Anestesiol* 2002;52(5):644-51. 4. Parsons HA, de la Cruz M, El Osta B, Li Z, Calderon B, Palmer JL et al. Methadone initiation and rotation in the outpatient setting for patients with cancer pain. *Cancer.* 2010;116(2):520-8. 5. Shah S, Diwan S. Methadone: does stigma play a role as a barrier to treatment of chronic pain? *Pain Physician.* 2010;13(3):289-93. 6. Palat G, Vallath N, Chary S, Broderick A. When to use methadone for pain: a case-based approach. *Indian J Palliat Care.* 2018;24(Suppl 1):S15-S20. 7. Jamero D, Borghol A, Vo N, Hawawini F. The emerging role of NMDA antagonists in pain management. *US Pharm.* 2011;36(5): HS4-8.

**MYTEDOM<sup>®</sup> cloridrato de metadona** – comprimidos 5 ou 10 mg, USO ORAL. USO ADULTO. **INDICAÇÕES:** alívio da dor aguda e crônica intensa, onde não houve melhora com outros analgésicos (limitações para o uso: risco de adição, potencial de abuso e uso inapropriado); tratamento de desintoxicação de adictos em narcóticos (heroína ou outras drogas similares à morfina) e para terapia de manutenção temporária de adictos em narcóticos em conjunto com serviços médicos e sociais adequados. **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade à metadona ou aos componentes da fórmula; insuficiência respiratória grave, asma brônquica aguda em condições não monitoradas ou na ausência de equipamento de ressuscitação ou hiper carbacia; obstrução gastrointestinal suspeita ou conhecida, incluindo íleo paralítico. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** evitar prescrição de opioides para pacientes em uso de benzodiazepínicos ou depressores do Sistema Nervoso Central (SNC), incluindo álcool. Risco de abuso e uso inapropriado; pode produzir dependência e tolerância. Ingestão acidental pode resultar em superdose fatal. Depressão respiratória: risco maior no início e após aumentos de doses; monitorar. Cuidado em pacientes que tenham ataques agudos de asma e doença pulmonar obstrutiva, diminuição da reserva respiratória, hipóxia ou hiper carbacia. Doença pulmonar crônica: maior risco de diminuição do *drive* respiratório e apneia. Prolongamento do intervalo QT: risco de óbito; avaliação cardiológica antes e durante tratamento; monitorar rigorosamente se fatores de risco. Idosos, debilitados ou com caquexia: uso sob supervisão médica e com menor dose efetiva. Gravidez e amamentação: considerar risco-benefício; risco de síndrome de abstinência neonatal, eventos adversos e dependência no lactente. Uso crônico de opioides pode reduzir a fertilidade. Insuficiência hepática e renal: ajuste posológico; monitorar sinais de depressão respiratória e do SNC. Uso com serotonérgicos: relatada síndrome serotoninérgica, descontinuar se suspeita; se uso concomitante, observar particularmente durante início e ajuste de dose. Insuficiência adrenal relatada; descontinuar opioides. Pode causar alteração em testes da função da tireoide. Hipotireoidismo e doença de Addison: cautela e dose inicial reduzida. Monitorar sinais de hipotensão após início e durante titulação. Lesões intracranianas: evitar o uso de metadona nestes pacientes e naqueles com alteração de consciência ou coma. Pode causar espasmo do esfíncter de Oddi, aumentar níveis de amilase sérica, mascarar abdômen agudo; monitorar sinais de retenção urinária ou redução da motilidade gástrica quando utilizado com medicamentos anticolinérgicos e pacientes com doença do trato biliar. Pode induzir ou agravar crises convulsivas em certas condições clínicas. Abstinência: não descontinuar abruptamente. Ineficiente para alívio da ansiedade geral. Pode prejudicar habilidades mentais e físicas necessárias para desempenho de tarefas potencialmente perigosas, como dirigir veículos ou operar máquinas. Este medicamento pode causar *doping*. Atenção diabéticos: este medicamento contém açúcar. Este medicamento contém lactose. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** medicamentos que interferem com isoenzimas do citocromo P450, benzodiazepínicos e outros depressores do SNC, agentes potencialmente arritmogênicos, fármacos serotoninérgicos, inibidores da monoaminoxidase, agonista/antagonista opioide misto e agonista opioide parcial, relaxantes musculares, diuréticos, anticolinérgicos, certos agentes antirretrovirais, acidificantes e alcalinizantes urinários, cimetidina, *grapefruit*, possibilidade de testes de urina falso-positivos para metadona por vários fármacos. **POSOLOGIA E MODO DE USAR:** Dor: 2,5 a 10 mg a cada 6, 8 ou 12h. Uso crônico: ajustar dose e intervalo de acordo com a resposta. *Dependência de Narcóticos:* na desintoxicação, 15 a 30 mg, 1x/dia. Dose máxima diária sugerida: 40 mg; reduzir gradualmente. Manutenção: individualizar até 120 mg/dia. *Conversão de Outros Opióides para Metadona:* realizada por profissional de saúde experiente com o uso de opioides, avaliando o quadro clínico e características individuais. **REAÇÕES ADVERSAS:** maiores riscos envolvidos são depressão respiratória e, em menor grau, depressão circulatória, parada respiratória, choque e parada cardíaca. Mais frequentemente observadas: delírio, tontura, sedação, náuseas, vômitos e transpiração. Demais reações, vide bula. **SUPERDOSE:** miose, depressão respiratória, sonolência, coma, flacidez musculoesquelética, hipotensão, pele fria e úmida, apneia, edema pulmonar, obstrução parcial ou completa das vias aéreas, bradicardia e morte. Restabelecer a adequada respiração. Antagonista naloxona. Monitorar. *Para mais informações, vide bula.* **APRESENTAÇÕES:** embalagens com 20 comprimidos de 5 mg ou 10 mg. **CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.** - Rod. Itapira-Lindóia, km14 - Itapira-SP - CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira - SAC 0800-7011918 - Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446 - nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: Vide Rótulo/Caixa. **CLASSIFICAÇÃO: VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA** - Reg. MS Nº 1.0298.0138.

AN-UUVF-MTD-1 - 4º-25-ABR/2020

Material de divulgação exclusiva aos profissionais de saúde habilitados a prescrever medicamentos.

SAC  
0800 7011918

www.cristalia.com.br

CRISTÁLIA  
Sempre um passo à frente.

# CODEIN

fosfato de codeína



Porque cada paciente é único<sup>1</sup>

Rápido  
Início  
de Ação<sup>2,4</sup>



Presente nos  
principais *guidelines*  
para o manejo  
da dor oncológica.<sup>3</sup>

## Codeína isolada<sup>2</sup>

- Minimiza risco de hepatotoxicidade das associações em dose fixa com paracetamol > 325 mg.<sup>5</sup>



MODERADA



**CODEIN É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.**

**CONTRAINDICAÇÃO:** DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** OS EFEITOS DEPRESSORES DA CODEÍNA SÃO POTENCIALIZADOS POR MEDICAMENTOS DEPRESSORES DO SNC.

**Referências bibliográficas:** 1. Saha S, Beach MC, Cooper LA. Patient centeredness, cultural competence and healthcare quality. J Natl Med Assoc. 2008;100(11):1275-85. 2. Bula Codein. Reg MS nº 1.0298.0199. 3. Straube C, Derry S, Jackson KC, Wiffen PJ, Bell RF, Strassels S, ET AL. Codeine alone and with paracetamol (acetaminophen), for câncer pain. 4. Walker DJ, Zacny JP. Subjective, psychomotor, and analgesic effects of oral codeine and morphine in healthy volunteers. Psychopharmacology (Berl). 1998 Nov;140(2):191-201. 5. Brasil. SNVS, ANVISA, NUVIG e GFARM. Informe nº 01, de 24 de janeiro de 2014. Dispõe sobre Recomendações quanto à prescrição e dispensação de medicamentos em combinação contendo paracetamol com dose acima de 325mg. ANVISA, Brasília (DF); 2014.

**CODEIN fosfato de codeína** - comprimidos 30 mg ou 60 mg, USO ORAL. USO ADULTO - solução oral 3 mg/mL, USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS. **INDICAÇÕES:** alívio da dor moderada. **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade a codeína, outros opioides ou excipientes da fórmula; diarreia associada à colite pseudomembranosa causada por cefalosporina, lincomicina ou penicilina; diarreia causada por envenenamento; depressão respiratória, especialmente em presença de cianose e excessiva secreção brônquica; dependência a drogas, inclusive alcoolismo; instabilidade emocional ou tentativa de suicídio; condições onde há aumento da pressão intracraniana; arritmia cardíaca; convulsão; função hepática ou renal prejudicada; inflamação intestinal; hipertrofia ou obstrução prostática; hipotireoidismo; cirurgia recente do trato intestinal ou urinário; gravidez e lactação, em recém-nascido e bebês prematuros. *Codein solução oral:* também contraindicado para todas as crianças menores de 12 anos de idade e para controle da dor pós-operatória em crianças menores de 18 anos após tonsilectomia e/ou adenoidectomia. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** pode suprimir os movimentos peristálticos no trato gastrointestinal; contraindicado em pacientes com obstrução gastrointestinal, especialmente íleo paralítico. Precaução em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, *cor pulmonale* ou com reserva respiratória diminuída. Possui potencial de causar abuso e dependência. Suspensão pode causar abstinência. Polimorfismo genético da enzima CYP2D6 resulta na incapacidade de converter codeína em morfina ou incrementa o metabolismo; recomenda-se indicar para estes pacientes outro tipo de analgésico para evitar risco de ineficácia ou de severa toxicidade. Uso odontológico: analgésico opioide diminui ou inibe a formação de saliva (desenvolvimento da cárie, doença periodontal, candidíase oral e certo desconforto). Gravidez, trabalho de parto e lactação: considerar risco-benefício, atravessa a placenta e é excretado no leite materno; uso de analgésicos opioides na gravidez está associado com efeitos adversos no feto; uso durante o trabalho de parto pode resultar na depressão respiratória do recém-nascido; para algumas mães metabolizadoras ultrarrápidas da codeína, pode haver risco de morte para o lactente. Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas. A codeína se transforma em morfina, que se presente na urina pode gerar resultado positivo e ser sugestivo de *doping*. A solução oral contém açúcar. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** depressores do Sistema Nervoso Central (SNC); quinidina; anticolinérgicos. Para demais interações, vide bula do medicamento. **POSOLOGIA:** duração e forma de tratamento farmacológico da dor com a codeína dependem do tipo de dor, se é aguda ou crônica. *Adultos:* usualmente 30 mg (de 15 a 60 mg), a cada 4 ou 6 h; até 360 mg/dia. *Crianças:* solução oral - 0,5 - 1,0 mg/kg a cada 4 a 6 h, dose diária máxima de 60 mg. Mais susceptíveis à depressão respiratória, utilizar apenas quando os potenciais benefícios ultrapassarem os riscos. Codein comprimidos não é adequado para uso pediátrico. *Pacientes Idosos:* mais susceptíveis a depressão respiratória. Baixas doses ou longo intervalo entre as doses. Geralmente se hipertrofia ou obstrução prostática e enfraquecimento da função renal, apresentam retenção urinária quando uso de analgésico opioide. **Insuficiência Renal:** começar na menor dose efetiva e titular com cautela; sugere-se redução das doses de manutenção ou aumento dos intervalos entre as doses. Recomenda-se reduzir a dose para 75% da dose normal se insuficiência renal moderada e para 50% se insuficiência renal grave. **Insuficiência Hepática:** iniciar com a menor dose eficaz e titular com cuidado. É provável que uma redução da dose seja necessária. **REAÇÕES ADVERSAS:** *Muito Comuns (>10%):* sudorese, obstipação, náuseas, vômitos, tontura e vertigem, sedação, sonolência e dispnéia. **SUPERDOSE:** depressão respiratória com ou sem depressão do SNC, além de outros sintomas. Assegurar e manter as vias aéreas livres, ventilação. Naloxona. Lavagem gástrica. **APRESENTAÇÕES:** embalagem com 30 comprimidos de 30 ou 60 mg; solução oral de 3 mg/mL em embalagem com 1 frasco de 120 mL e dosador. Para mais informações, vide bula do medicamento. **CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.** - Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446 - Rod. Itapira-Lindóia, km 14, Itapira-SP - CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira - SAC 0800-7011918 - nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: Vide Rótulo/Carucho. **CLASSIFICAÇÃO: VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SO PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA** - Reg. MS nº 1.0298.0199.

Material de divulgação exclusiva aos profissionais de saúde habilitados a prescrever medicamentos.

SAC  
0800 7011918

www.cristalia.com.br

CRISTÁLIA  
Sempre um passo à frente...

# Tramadon® Retard

cloridrato de tramadol

Rápido início  
de ação no  
tratamento da  
dor neuropática.<sup>6</sup>

50mg  
= 20 gotas



A formulação de liberação  
prolongada é **efetiva e segura**  
em pacientes com câncer.<sup>\*5</sup>

\*Resultados de estudos pós-comercialização  
no tratamento de dor crônica e dor oncológica.

## Alívio prolongado da dor<sup>1-4</sup>



### TRAMADON® É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.

**CONTRAINDICAÇÃO:** PACIENTES EM TRATAMENTO COM INIBIDORES DA MAO OU QUE FORAM TRATADOS COM ESSES FÁRMACOS NOS ÚLTIMOS 14 DIAS. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** FÁRMACOS QUE REDUZAM O LIMAR PARA CRISES CONVULSIVAS.

**Referências Bibliográficas:** 1. Bula Tramadon® e Tramadon® Retard. Reg. MS nº 1.0298.0261. 2. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinetic. 2004; 43(13):879-923. 3. Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, Srivastava A; National Opioid Use Guideline Group. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 1: general population. Can Fam Physician. 2011;57(11):1257-66. 4. Klotz U. Tramadol-the impact of its pharmacokinetic and pharmacodynamics properties on the clinical management of pain. Arzneimittelforschung. 2003;53(10):681-7. 5. Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. Pharmacy Reports 2009; 61:978-92. 6. Jefferies K. Treatment of neuropathic pain. Semin Neurol. 2010;30(4):425-32.

**TRAMADON® cloridrato de tramadol** - solução oral 100 mg/mL, USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO - cápsula dura 50 mg, USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS. **TRAMADON® RETARD cloridrato de tramadol** - comprimidos revestidos de liberação prolongada 100 mg, USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS.

**INDICAÇÕES:** alívio da dor de intensidade moderada a grave. **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade ao tramadol ou qualquer componente das fórmulas; intoxicação aguda por álcool, hipnóticos, analgésicos, opioides e outros psicotrópicos; pacientes em tratamento ou tratados com inibidores da MAO (monoamina oxidase) nos últimos 14 dias; epilepsia não controlada adequadamente com tratamento; substituto na abstinência de narcóticos. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** dependência aos opioides, pacientes com tendência à dependência ou ao abuso de medicamentos, pacientes sensíveis aos opioides, ferimentos na cabeça, distúrbios do nível de consciência de origem não estabelecida, pressão intracraniana aumentada, choque, distúrbios da função ou do centro respiratório, pacientes com epilepsia ou susceptíveis a convulsões (relatadas convulsões em pacientes recebendo tramadol nas doses recomendadas). Em longo prazo, pode-se desenvolver tolerância e dependência física e psicológica. *Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.* **Gravidez:** atravessa a barreira placentária, não deve ser utilizado durante a gravidez; no neonato pode induzir alterações na taxa respiratória e no uso crônico levar a sintomas de abstinência. **Lactação:** uso não recomendado. **Solução oral:** este medicamento contém SACAROSE. **INTERAÇÕES**

**MEDICAMENTOSAS:** inibidores da MAO, carbamazepina, ondansetrona, álcool e depressores do Sistema Nervoso Central (SNC), inibidores seletivos da recaptção de serotonina, inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, fármacos que diminuem o limiar para crises convulsivas, serotoninérgicos, derivados cumarínicos e inibidores do CYP3A4. **POSOLOGIA:** ajustar dose à intensidade da dor e à sensibilidade individual do paciente. Dose total diária de 400 mg de cloridrato de tramadol não deve ser excedida, exceto em circunstâncias clínicas especiais. **TRAMADON® Solução Oral:** em adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade, 50-100 mg a cada 4 ou 6 h. Em crianças acima de 1 ano de idade, dose única: 1-2 mg/kg de peso corporal. Não exceder dose diária total de 8mg/kg de peso corporal ou 400 mg (o que for menor). 1 gota = 2,5 mg. **TRAMADON® Cápsula Dura (adultos e adolescentes a partir de 12 anos):** 50-100 mg a cada 4 ou 6 h. **TRAMADON® RETARD (adultos e adolescentes a partir de 12 anos):** até 200 mg 2x/dia. **Idosos (acima de 75 anos) e Insuficiência Renal e/ou Hepática:** considerar intervalos maiores entre as doses de acordo com os requerimentos dos pacientes. Pacientes com insuficiência renal e/ou hepática grave não devem tomar **TRAMADON® RETARD**. **REAÇÕES ADVERSAS:** **Muito Comum:** náusea, tontura. **Comum:** dor de cabeça, sonolência, vômito, constipação, boca seca, hiperidrose, fadiga. **Incomum:** regulação cardiovascular (palpitação, taquicardia; hipotensão postural ou colapso cardiovascular), ânsia de vômito, desconforto gastrointestinal, diarreia, reações dérmicas (ex: prurido, rash, urticária). **SUPERDOSE:** miose, vômito, colapso cardiovascular, distúrbios de consciência podendo levar ao coma, convulsões e depressão respiratória à parada respiratória. Aplicar medidas de emergência gerais. Naloxona se depressão respiratória, diazepam se convulsão.

**APRESENTAÇÕES:** **TRAMADON® Solução Oral:** embalagem contendo 1 frasco gotejador com 10 mL; **Cápsula Dura:** embalagem contendo 10 ou 100 cápsulas. **TRAMADON® RETARD:** embalagem contendo 10 comprimidos revestidos. *Para mais informações, vide bula do medicamento.* **CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.** - Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446 - Rod. Itapira-Lindóia, km14, Itapira-SP - CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira - SAC: 0800 7011918 - nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: Vide Embalagem.

**CLASSIFICAÇÃO:** VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. **MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.** Reg. MS nº 1.0298.0261.

Material de divulgação exclusiva aos profissionais de saúde habilitados a prescrever medicamentos.

SAC  
0800 7011918

www.cristalia.com.br

CRISTÁLIA  
Sempre um passo à frente...

DC-UVF-DOR-2.000-2º-14-FEV/2020